



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76461 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 31/00

A61P 43/00

A61K 31/33

A61K 31/41

A61K 31/535

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРАЗОЛУ ЯК ФАРМАЦЕВТИЧНІ АГЕНТИ, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

(21) 20031110606

(22) 13.05.2002

(24) 15.08.2006

(86) PCT/US02/11884, 13.05.2002

(31) 60/293,464

(32) 24.05.2001

(33) US

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Сойєр Джейсон Скотт, US, Бейт Дуглас Уейд, US, Чапетті Паола, FR, Деколло Тодд Вінсент, US, Годфрі Александер Гленн, US, Гудсон Теодор, Мол., US, Херрон Дейвід Кент, US, Лі Хонг-Ю, US, Ляо Чжункай, US, Макміллен Уільям Томас, US, Міллер Шон Крістофер, US, Морт Ніколас Ентоні, US, Йінлін Джонатан Майкл, US, Сміт Едвард К.р., US

(73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, US

(56) EP 0666079 A, 09.08.1995

EP 0531901 A, 17.03.1993

US 5358947 A, 25.10.1994

US 5670503 A, 23.09.1997

WO 0116138 A, 08.03.2001

EP 0923929 A, 23.06.1999

WO 9735551 A, 02.10.1997

YAMAMOTO; NOBUCHIKA; ET AL: "Effect of FR 167653, a cytokine suppressive agent, on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY (1996), 314(1/2), 137-142, XP002210048

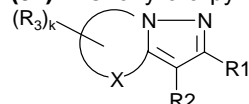
YAMAMOTO; NOBUCHIKA; ET AL: "Effect of FR143430, a novel cytokine suppressive agent, on adenocarcinoma colon26-induced cachexia in mice" ANTICANCER RESEARCH (1998), 18(1A), 139-144, XP001096045

2

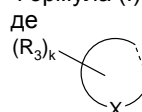
PIRISINO R; ET AL: "Further investigations on the antiinflammatory activity of some 2-phenylpyrazolo'1,5-alpha'pyrimidine compounds" FARMACO, ED. SCI. (1981), 36(8), 682-91, XP001097427

PIRISINO R; ET AL: "Pharmacological activity of some pyrazolo'1,5-alpha'pyrimidines" FARMACO, ED. SCI. (1979), 34(9), 802-7, XP001097437

(57) 1. Сполука структури:



Формула (I)

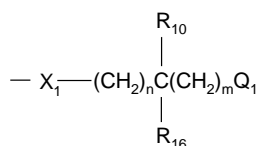
є чотирьох-, п'яти- або шестичленний насичений цикл і X є C, O або S, за умови, що цей цикл є повністю насиченим вуглецевим циклом, де член X у згаданому циклі може бути замінений одним атомом C, O або S, за тим винятком, що X не може бути O, якщо він є сусіднім з атомом вуглецю піразолового циклу, і R<sub>1</sub> є піридин і R<sub>2</sub> є феніл або тієніл, заміщений сульфонілом;R<sub>1</sub> - незаміщений або заміщений феніл; незаміщений або заміщений піридин; незаміщений або заміщений піридин-N-оксид; незаміщений або заміщений хінолін; незаміщений або заміщений хінолін-N-оксид; незаміщений або заміщений нафтиридин; незаміщений або заміщений піразин; фурил; незаміщений або заміщений тіазоліл; незаміщений або заміщений імідазоліл; незаміщений

(13) C2

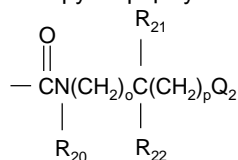
(11) 76461

(19) UA

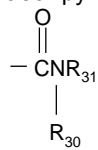
або заміщений піразоліл; або незаміщений або заміщений тіофеніл; де згадані замісники (один або кілька) вибрані з групи, до якої входять: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілокси-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіофеніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіногрупа, ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]аміногрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]карбамоїл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканолілокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноламіногрупа, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфаміноїл, N,N-ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]сульфаміноїл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіногрупа, карбоксамід, етилен, феніл, амінофеніл, трифторметил, галоїд, трифторметоксигрупа, гідроксиметил, N-піролідіно-, N-морфоліно-, фенілтіофеніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)діалкіламінометил, метоксифеніл, аміногрупа, гідроксил, карбоксил, феніл, арилалкіл; R<sub>2</sub> - незаміщений або заміщений хінолін; незаміщений або заміщений хінолін-N-оксид; незаміщений або заміщений феніл; незаміщений або заміщений нафталін; незаміщений або заміщений піридин; незаміщений або заміщений піридин-N-оксид; незаміщений або заміщений хіназолін; незаміщений або заміщений цинолін; незаміщений або заміщений бензодіоксол; незаміщений або заміщений бензодіоксан; незаміщений або заміщений піримідин; незаміщений або заміщений бензотіофен; або незаміщений або заміщений фенантролен; де згадані замісники (один або кілька) вибрані з групи, до якої входять: водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, галоїдзаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілокси-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіофеніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно-, ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]аміногрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]карбамоїл, аміноокси-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноокси-, N,N-ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]амінооксигрупа, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканолілокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноламіногрупа, сульфаміноїл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфаміноїл, N,N-ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]сульфаміноїл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіногрупа, карбоксамід, етилен, феніл, тіофеніл, амінофеніл, фенілтіофеніл, галоїд, ціан, піридиніл, арилалкіл, гідроксил, N-піролідіно-, N-морфоліногрупа, карбоксил, [5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метоксигрупа, 6-метилпіридазин-3-ілоксигрупа, (5-оксо-2-піролідініл)метоксигрупа, 2-(4,5-дигідро-1H-імідазоліл), N,N-діалкілкарбамоїлоксигрупа, 1-гідрокси-1-метилетил, 4-фторфеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, трифторметил, трифторметоксигрупа; або група формули



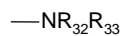
де: X<sub>1</sub> - O, N, S, SO<sub>2</sub>, NR<sub>13</sub>, C(O) або зв'язок; Q<sub>1</sub> є водень, феніл, 5-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксоліл), C(O)Q<sub>5</sub> або піридил, коли m та n незалежно один від одного мають значення 0-2, за винятком випадку коли один є 0, то інший не може бути 0; Q<sub>1</sub> є OR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, галоїд, N-морфоліногрупа, N-піперазино-N'R<sub>13</sub>, N-імідазоліл, N-піразоліл, N-триазоліл, N-(4-піперидиніл)піперидин, SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, ацетамідо-, N-фталімідо-, N-оксазолідино-, N-імідазоліно-, N-бензоксазолідиногрупа, N-піролідіноніл, N(N'-метилбензімідазоліно-), N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіламіно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, N-бензімідазоліногрупа; коли m та n незалежно один від одного є 0-2, але один чи інший з m або n не є 0; Q<sub>5</sub> є гідроксил, метокси-, аміно-, діетиламіно-, диметиламіногрупа; R<sub>10</sub> є водень, галоїд, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; кожен з R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> незалежно від іншого є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупа, арилалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілметил, 4-(N-метилпіперидиніл), піридил, або R<sub>11</sub> та R<sub>10</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл, або R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл; R<sub>13</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, 2-метоксифеніл, 2-піридимідиніл; R<sub>14</sub> є 2-піримідиніл, N-метил-2-імідазоліл, 4-хлорфеніл, 2-піридилметил; R<sub>15</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, N-метил-4-імідазоліл; R<sub>16</sub> є водень, галоїд, арилалкіл, арил, або група формули



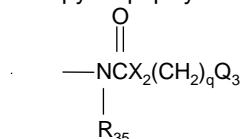
де: Q<sub>2</sub> є водень, 4-імідазоліл або C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, коли o та p незалежно один від одного є 0-2; Q<sub>2</sub> є OR<sub>23</sub>, NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> або N-морфоліногрупа, коли o та p не є 0; R<sub>20</sub> є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>21</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або R<sub>20</sub> та R<sub>21</sub> спільно утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл; R<sub>22</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, арилалкіл, арил, або R<sub>21</sub> та R<sub>22</sub> спільно утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл; R<sub>23</sub> є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>24</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або R<sub>24</sub> та R<sub>25</sub> спільно утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл, або R<sub>24</sub> та R<sub>20</sub> спільно утворюють 6- або 7-членний цикл; R<sub>25</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або ацетил; або група формули



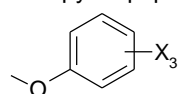
де: R<sub>30</sub> є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>31</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, 2-піридил, піридилметил, аміногрупа або гідроксил; або група формули



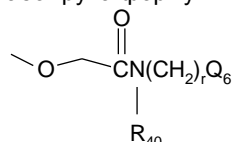
де кожний з  $R_{32}$  та  $R_{33}$  незалежно від іншого є водень,  $(C_1-C_6)$ -алкіл, ацетил,  $(C_1-C_4)$ -алкілсульфоніл, або  $R_{32}$  та  $R_{33}$  спільно утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл; або група формули



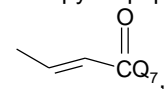
де:  $X_2$  є  $\text{CH}_2$ , O або N;  $q$  є 2-3, за тим винятком, що коли  $Q_3$  є зв'язок,  $q$  є 0-3;  $Q_3$  є  $\text{NR}_{36}R_{37}$  або  $\text{OR}_{38}$  і  $R_{35}$  є водень, або  $R_{35}$  та  $Q_3$  спільно утворюють 5-членний цикл; кожний з  $R_{36}$ ,  $R_{37}$  та  $R_{38}$  незалежно від інших є водень або  $(C_1-C_6)$ -алкіл; або група формули



де:  $X_3$  є, ціан, карбоксамід, N,N-диметилкарбоксамід, N,N-диметилтіокарбоксамід, N,N-диметиламінометил, 4-метилпіперазин-1-ілметил або карбоксилат; або група формули



де:  $Q_6$  є  $\text{NR}_{41}R_{42}$ ;  $r$  є 2-3;  $R_{40}$  є водень або  $(C_1-C_6)$ -алкіл; кожний з  $R_{41}$  та  $R_{42}$  незалежно від іншого є водень,  $(C_1-C_6)$ -алкіл, або  $R_{41}$  та  $R_{40}$  спільно утворюють 6- або 7-членний цикл; або група формули

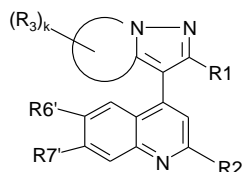


де  $Q_7$  є гідроксил, метоксигрупа, диметиламіногрупа або N-піперидиніл;

за умови, що коли один з  $R_1$  та  $R_2$  є незаміщений або заміщений феніл, то другий не може бути незаміщеним або заміщеним фенілом або тіофен-2-ілом; та за умови, що коли  $R_2$  є хінолін-4-іл, то замісником при положенні 7 хіноліну не може бути арил, гетероарил, конденсований арил або конденсований гетероарил;

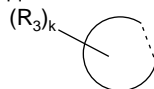
$k$  є 1-8;  $R_3$  є одна або кілька таких груп: водень;  $(C_1-C_4)$ -алкіл;  $(C_1-C_4)$ -алкілгідроксигрупа; гідроксил; N,N-ді- $(C_1-C_4)$ -алкілалкіламіно- $(C_1-C_4)$ -алкоксигрупа; бензилоксиметил; фенілоксиметил; оксогрупа; карбоксил;  $(C_1-C_4)$ -алкіларил; бензилокси-; ацетоксигрупа; аміно- $(C_1-C_4)$ -алкіл;  $(C_2-C_4)$ -алкеніл; галоїд; -O- $(C_1-C_4)$ -алкіл; хлорфенетил; ацетонітрил; незаміщений або заміщений феніл; причому замісниками можуть бути одна або кілька таких груп:  $(C_1-C_6)$ -алкоксигрупа, галоїд, карбоксил або  $(C_1-C_6)$ -алкоксикарбоніл; та фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри та проліки такої сполуки.

2. Сполука за п. 1 структури



Формула (II)

де



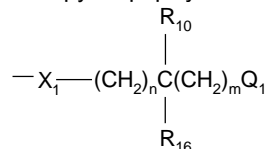
є п'яти- або шестичленний насичений цикл за умови, що цей цикл є повністю насиченим вуглецевим циклом;

$R_1$  відповідає визначенню за п. 1;

$R_2'$  є водень;  $(C_1-C_6)$ алкіл;  $(C_1-C_6)$ алкілтіо-;  $(C_1-C_6)$ алкоксигрупа; галоїд; тіофеніл; амінофеніл; N-піролідіно-; N-морфоліногрупа;

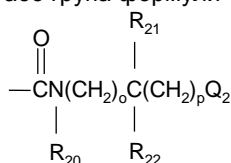
кожен з  $R_6'$  та  $R_7'$  незалежно від іншого є одним або кількома з таких замісників: водень,  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_2-C_6)$ алкеніл,  $(C_2-C_6)$ алкініл, галоїдзаміщений  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_1-C_6)$ алкокси-,  $(C_2-C_6)$ алкенілокси-,  $(C_2-C_6)$ алкінілокси-,  $(C_1-C_6)$ алкілтіогрупа,  $(C_1-C_6)$ алкілсульфініл,  $(C_1-C_6)$ алкілсульфоніл,  $(C_1-C_6)$ алкіламіногрупа, ді- $[(C_1-C_6)$ алкіл]аміногрупа,  $(C_1-C_6)$ алкоксикарбоніл, N- $(C_1-C_6)$ алкілкарбамоїл, N,N-ді- $[(C_1-C_6)$ алкіл]карбамоїл, аміноокси-, N- $(C_1-C_6)$ алкіламіноокси-, N,N-ді- $[(C_1-C_6)$ алкіл]амінооксигрупа,  $(C_2-C_6)$ алканол,  $(C_2-C_6)$ алканоліокси-,  $(C_2-C_6)$ алканоліламіно-, N- $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C_2-C_6)$ алканоліламіно-,  $(C_3-C_6)$ алкеноїламіно-, N- $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C_3-C_6)$ алкеноїламіно-,  $(C_3-C_6)$ алкіноїламіно-, N- $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C_3-C_6)$ алкіноїламіногрупа, сульфамойл, N- $(C_1-C_6)$ алкілсульфамойл, N,N-ді- $[(C_1-C_6)$ алкіл]сульфамойл,  $(C_1-C_6)$ алкансульфоніламіно-, N- $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C_1-C_6)$ алкансульфоніламіногрупа, карбоксамід, етилен, феніл, тіофеніл, амінофеніл, фенілтіогрупа, галоїд, ціан, піридиніл, арилалкіл, гідроксил, N-піролідіно-, N-морфоліногрупа, карбоксил, [5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метокси-, 6-метилпіридазин-3-ілокси-, (5-оксо-2-піролідиніл)метоксигрупа, 2-(4,5-дигідро-1H-імідазоліл), N,N-діалкілкарбамоїлоксигрупа, 1-гідрокси-1-метилетил, 4-фторфеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, трифторметил, трифторметоксигрупа;

або група формули

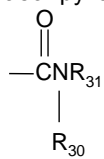


де:  $X_1$  є O, N, S,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{NR}_{13}$ , C(O) або зв'язок;  $Q_1$  - водень, феніл, 5-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксоліл), C(O) $Q_5$  або піридил, коли  $m$  та  $n$  є незалежно один від одного 0-2, за винятком випадку коли один є 0, то інший не може бути 0;  $Q_1$  є  $\text{OR}_{11}$ ,  $\text{NR}_{11}R_{12}$ , галоїд, N-морфоліногрупа, N-піперазино-N' $R_{13}$ , N-імідазоліл, N-піразоліл, N-триазоліл, N-(4-піперидиніл)піридин,  $\text{SO}_2R_{14}$ ,  $\text{SOR}_{14}$ ,  $\text{NHSO}_2R_{15}$ , ацетамідо-, N-фталімідо-, N-оксазолідино-, N-

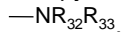
імідазоліно-, N-бензоксазолідиногрупа, N-піролідиноніл, N(N'-метилбензімідазоліно)-, N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіламіно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, N-бензімідазоліногрупа; коли m та n є незалежно один від одного 0-2, але один чи інший з m або n не є 0; Q<sub>5</sub> є гідроксил, метокси-, аміно-, діетиламіно-, диметиламіногрупа; R<sub>10</sub> є водень, галоїд, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; кожен з R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> незалежно від іншого є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупа, арилалкіл, циклоалкіл, циклоалкілметил, 4-(N-метилпіперидиніл), піридил, або R<sub>11</sub> та R<sub>10</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл, або R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл; R<sub>13</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, 2-метоксифеніл; R<sub>14</sub> є 2-піримідиніл, N-метил-2-імідазоліл, 4-хлорфеніл, 2-піридилметил; R<sub>15</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, N-метил-4-імідазоліл; R<sub>16</sub> є водень, галоїд, арилалкіл, арил; або група формули



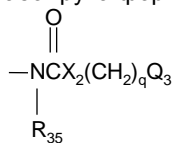
де: Q<sub>2</sub> є водень, 4-імідазоліл або C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, коли o та p незалежно один від одного є 0-2; Q<sub>2</sub> є OR<sub>23</sub>, NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, або N-морфоліногрупа, коли o та p незалежно один від одного є 0-2, однак один або інший з o або p не є 0; R<sub>20</sub> є водень, або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>21</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або R<sub>21</sub> та R<sub>20</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл; R<sub>22</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, арилалкіл, арил, або R<sub>21</sub> та R<sub>22</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, 7-членний цикл; R<sub>23</sub> є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>24</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або R<sub>24</sub> та R<sub>25</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл, або R<sub>24</sub> та R<sub>20</sub> можуть спільно утворювати 6- або 7-членний цикл; R<sub>25</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або ацетил, або група формули



де: R<sub>30</sub> є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>31</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, 2-піридил, піридилметил, аміногрупа, або гідроксил, або група формули

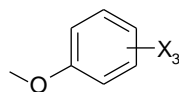


де: кожен з R<sub>32</sub> та R<sub>33</sub> незалежно від іншого є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, ацетил, алкілсульфоніл, або R<sub>32</sub> та R<sub>33</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл, або група формули

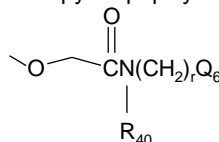


де: X<sub>2</sub> є CH<sub>2</sub>, O або N; q є 2-3 за винятком випадку, коли Q<sub>3</sub> є зв'язок, q є 0-3; Q<sub>3</sub> є NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, OR<sub>38</sub> або зв'язок; R<sub>35</sub> є водень, або R<sub>35</sub> та Q<sub>3</sub> (коли Q<sub>3</sub> є

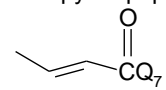
зв'язок) можуть спільно утворювати 5-членний цикл; кожен з R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub> та R<sub>38</sub> незалежно від іншого є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або група формули



де: X<sub>3</sub> є, ціан, карбоксамід, N,N-диметилкарбоксамід, N,N-диметилтіокарбоксамід, N,N-диметиламінометил, 4-метилпіперазин-1-ілметил або карбоксилат, або група формули



де: Q<sub>6</sub> є NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>; r є 2-3; R<sub>40</sub> є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>41</sub> та R<sub>42</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або R<sub>41</sub> та R<sub>40</sub> можуть спільно утворювати 6- або 7-членний цикл, або група формули

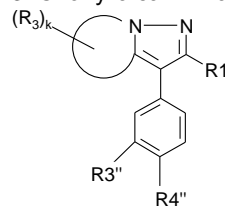


де: Q<sub>7</sub> - гідроксил, метоксигрупа, або N-піперидиніл;

k є 1-8; R<sub>3</sub> є один або кілька з таких замісників: водень; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкіл; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкілгідроксигрупа; гідроксил;

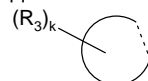
N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіламіно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксигрупа; бензилоксиметил; фенілоксиметил; оксогрупа; карбоксил; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіларил; бензилокси-; ацетоксигрупа; аміно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл; галоїд; -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл; хлорфенетил; ацетонітрил; феніл; або факультативно заміщений феніл; де згадані замісники (один або кілька) вибрані з групи, до якої входять: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупа, галоїд, карбоксил або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл; за умови, що R<sub>7</sub> не може бути арилом; гетероарилом; конденсованим арилом або конденсованим гетероарилом, та фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри та проліки такої сполуки.

3. Сполука за п. 1 структури



Формула (III)

де



є п'яти- або шестичленний насичений цикл за умови, що цей цикл є повністю насиченим вуглецевим циклом;

R<sub>1</sub> - відповідає визначенню за п. 1;

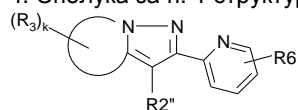
R<sub>3</sub>'' водень; галоїд; трифторметил;

R<sub>4</sub>'' водень; галоїд; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупа; гідроксил; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл;

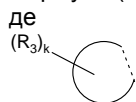


k та R3 - відповідають визначенню за п. 1; та фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри та проліки такої сполуки.

4. Сполука за п. 1 структури



Формула (IV)

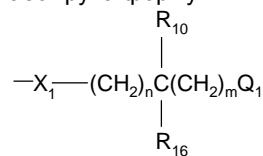


є п'яти- або шестичленний насичений цикл за умови, що цей цикл є повністю насиченим вуглецевим циклом;

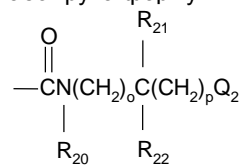
R6 може бути одним або кількома з таких замісників: водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілокси-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіогрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіногрупа, ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]аміногрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]карбамоїл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканойл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканойламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканойламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеноїламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеноїламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноїламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноїламіногрупа, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфамойл, N,N-ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]сульфамойл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіногрупа, карбоксамід, етилен, тіофеніл, амінофеніл, трифторметил, галоїд, трифторметоксигрупа, гідроксиметил, N-піролідино-, N-морфоліно-, фенілтіогрупа, діалкіламінометил, метоксифеніл, аміногрупа, гідроксил, карбоксил, феніл, арилалкіл;

R2'' є незаміщений або заміщений хінолін-8-іл; незаміщений або заміщений хінолін-6-іл; незаміщений або заміщений 1-нафтил; незаміщений або заміщений 2-нафтил; незаміщений або заміщений 3,4-метилендіоксифеніл; незаміщений або заміщений 3,4-етилендіоксифеніл; незаміщений або заміщений бензотіофен-2-іл; де згадані замісники (один або кілька) вибрані з групи, до якої входять: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, галоїдзаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілокси-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіогрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіногрупа, ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]аміногрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]карбамоїл, аміноокси-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноокси-, N,N-ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]аміноокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканойл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканойламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканойламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеноїламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеноїламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноїламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноїламіногрупа, сульфамойл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфамойл, N,N-ді-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]сульфамойл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіногрупа, карбоксамід, етилен, феніл, тіофеніл, амінофеніл, фенілтіогрупа, галоїд, ціан, піридиніл, арилалкіл, гідроксил, N-піролідино-, N-морфоліно-, карбоксил, [5-феніл-

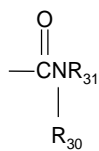
1,2,4-оксадіазол-3-іл]метокси-, 6-метил-піридазин-3-ілокси-, (5-оксо-2-піролідиніл)метоксигрупа, 2-(4,5-дигідро-1H-імідазоліл), N,N-діалкілкарбамоїлоксигрупа, 1-гідрокси-1-метилетил, 4-фторфеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, трифторметил, трифторметоксигрупа, або група формули



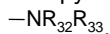
де: X<sub>1</sub> є O, N, S, SO<sub>2</sub>, NR<sub>13</sub>, C(O) або зв'язок; Q<sub>1</sub> є водень, феніл, 5-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксоліл), C(O)Q<sub>5</sub> або піридил, коли m та n незалежно один від одного є 0-2, за винятком випадку коли один є 0, то інший не може бути 0; Q<sub>1</sub> є OR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, галоїд, N-морфоліногрупа, N-піперазино-N'R<sub>13</sub>, N-імідазоліл, N-піразоліл, N-триазоліл, N-(4-піперидиніл)піперидин, SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, SOR<sub>14</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, ацетамідо-, N-фталімідо-, N-оксазолідино-, N-імідазоліно-, N-бензоксазолідиногрупа, N-піролідиноніл, N(N'-метилбензимидазоліно)-, N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіламіно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, N-бензимидазоліногрупа; коли m та n незалежно один від одного є 0-2, але один чи інший з m або n не є 0; Q<sub>5</sub> є гідроксил, метокси-, аміно-, діетиламіно-, диметиламіногрупа; R<sub>10</sub> є водень, галоїд, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; кожен з R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> незалежно від іншого є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупа, арилалкіл, циклоалкіл, циклоалкілметил, 4-(N-метилпіперидиніл), піридил, або R<sub>11</sub> та R<sub>10</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл, або R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл; R<sub>13</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, 2-метоксифеніл; R<sub>14</sub> є 2-піримідиніл, N-метил-2-імідазоліл, 4-хлорфеніл, 2-піридилметил; R<sub>15</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, N-метил-4-імідазоліл; R<sub>16</sub> є водень, галоїд, арилалкіл, арил, або група формули



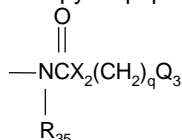
де: Q<sub>2</sub> є водень, 4-імідазоліл або C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, коли o та p незалежно один від одного є 0-2; Q<sub>2</sub> є OR<sub>23</sub>, NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> або N-морфоліногрупа, коли o та p незалежно один від одного є 0-2, однак один або інший з o або p - не 0; R<sub>20</sub> є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>21</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або R<sub>21</sub> та R<sub>20</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл; R<sub>22</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, арилалкіл, арил, або R<sub>21</sub> та R<sub>22</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, 7-членний цикл; R<sub>23</sub> є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>24</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або R<sub>24</sub> та R<sub>25</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл, або R<sub>24</sub> та R<sub>20</sub> можуть спільно утворювати 6- або 7-членний цикл; R<sub>25</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або ацетил, або група формули



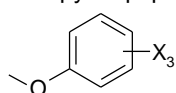
де:  $\text{R}_{30}$  є водень або  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ алкіл;  $\text{R}_{31}$  є водень,  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ алкіл, 2-піридил, піридилметил, аміногрупа або гідроксил, або група формули



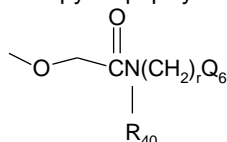
де:  $\text{R}_{32}$  та  $\text{R}_{33}$  кожен незалежно від іншого є водень,  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ алкіл, ацетил, алкілсульфоніл, або  $\text{R}_{32}$  та  $\text{R}_{33}$  можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл, або група формули



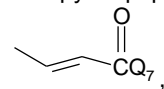
де:  $\text{X}_2$  є  $\text{CH}_2$ , O або N; q є 2-3 за винятком випадку, коли  $\text{Q}_3$  є зв'язок, q є 0-3;  $\text{Q}_3$  є  $\text{NR}_{36}\text{R}_{37}$ ,  $\text{OR}_{38}$  або зв'язок;  $\text{R}_{35}$  є водень або  $\text{R}_{35}$  та  $\text{Q}_3$  (коли  $\text{Q}_3$  є зв'язок) можуть спільно утворювати 5-членний цикл; кожен з  $\text{R}_{36}$ ,  $\text{R}_{37}$  та  $\text{R}_{38}$  незалежно від іншого є водень або  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ алкіл, або група формули



де:  $\text{X}_3$  є ціан, карбоксамід, N,N-диметилкарбоксамід, N,N-диметилтіокарбоксамід, N,N-диметиламінометил, 4-метилпіперазин-1-ілметил або карбоксилат, або група формули



де:  $\text{Q}_6$  є  $\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$ ; r є 2-3;  $\text{R}_{40}$  є водень або  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ алкіл;  $\text{R}_{41}$  та  $\text{R}_{42}$  є водень,  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ алкіл, або  $\text{R}_{41}$  та  $\text{R}_{40}$  можуть спільно утворювати 6- або 7-членний цикл, або група формули



де:  $\text{Q}_7$  є гідроксил, метоксигрупа, диметиламіногрупа або N-піперидиніл; k є 1-8;  $\text{R}_3$  є водень; та фармацевтично прийнятні солі такої сполуки.

5. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка включає в себе:

- 6-бром-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,
- 3-піридин-4-іл-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-р-толіл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 4-[3-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл]-хінолін,

- 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-нафталін-1-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-піридин-3-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 3-(4-фторнафталін-1-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 3-(3,4-дифторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 1-[2-(4-метансульфонілфеніл)-1-(6-метилпіридин-2-іл)-етилденаміно]-піролідин-2-он,
- 7-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,
- 7-бензилокси-6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,
- 6-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,
- 6-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- 3-нафталін-2-іл-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-нафталін-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 3-(4-фторфеніл)-2-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 4-(хінолін-4-іл)-3-(5-фторпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 4-(7-бромхінолін-4-іл)-3-(піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- (хінолін-4-іл)-3-(2,4-дифторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 4-(2-піразин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,
- 4-(5-метил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,
- 6-бром-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-трифторметилхінолін,
- 3-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 3-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 3-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2,4,5-трифторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- 8-фтор-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- 7-бром-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-трифторметоксихінолін,
- 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-трифторметилхінолін,
- 7-метокси-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- 3-(2-хлорпіридин-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- [2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанол,
- [3-(7-бромхінолін-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанол,

jj) 4-[2-(6-хлорпіридин-2-іл)-5-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 kk) 4-[2-(6-етоксипіридин-2-іл)-5-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ll) (S)-4-[6-бензилоксиметил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-хлорхінолін,  
 mm) (S)-4-[6-бензилоксиметил-2-(6-хлорпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 nn) етиловий складний ефір 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-5-іл]-бензойної кислоти,  
 oo) 3-(4-фторфеніл)-5,5-диметил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 pp) (R)-6-бензилоксиметил-3-(4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 qq) 5-(4-хлорфеніл)-3-(4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 rr) 4-[2-(3-трифторметилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,  
 ss) 4-[2-(4-трифторметилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,  
 tt) 4-[2-(4-хлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,  
 uu) 4-[2-(3-хлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,  
 vv) 4-[2-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ww) 4-[2-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,  
 xx) 4-(2-феніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-іл)-хінолін,  
 yy) 4-(2-піридин-2-іл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-іл)-[1,10]фенантролін,  
 zz) 4-[2-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,  
 aaa) 4-[2-(3-трифторметоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,  
 bbb) 4-[2-(2-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,  
 ccc) 4-(2-хінолін-2-іл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-іл)-хінолін,  
 ddd) 4-[2-(4-етилпіридин-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,  
 eee) 4-(2-хінолін-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 fff) 2-(3-хінолін-4-іл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-іл)-[1,8]нафтиридин,  
 ggg) 4-[5-(4-фторфеніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 hhh) 4-(6-гідроксиметил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 iii) 4-(3-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-хінолін,  
 jjj) 4-(4-метил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 kkk) 4-(5-бензил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 lll) 4-(5-фенетил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

mmm) 4-(5-феніл-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 nnn) 4-[2-(3-трифторметилфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ooo) 4-[2-(4-трифторметилфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ppp) 4-(2-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 qqq) 2-хлор-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 rrr) 6,8-диметокси-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 sss) 4-[2-(6-бромпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ttt) 6,8-диметокси-4-[2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 uuu) 3-(4-фторфеніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 vvv) 3-(4-метоксифеніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 www) 3-(4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 xxx) 3-(4-метоксифеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 yyy) 4-(2-тіофен-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 zzz) 4-[2-(6-пропілпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 aaaa) 4-[2-(6-ізопропілпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 bbbb) 4-[2-(6-етил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 cccc) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 dddd) 4-[2-(3-фторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 eeee) 4-[2-(2-фторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ffff) 4-[2-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 gggg) 4-[2-(3-трифторметоксифеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 hhhh) 4-[2-(4-хлорпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 iiiii) 4-[2-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 jjjj) 4-[2-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 kkkk) 4-[5-(3-метоксифеніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 llll) 4-[2-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-5-(3-метоксифеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 mmmm) 4-(7-хлорхінолін-4-іл)-3-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 nnnn) 4-(7-етоксихінолін-4-іл)-3-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 oooo) гідрохлорид 6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти,  
 pppp) 6,7-дифтор-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 qqqq) 6,7-диметокси-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 rrrr) 3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,

sssss) 6-(4-фторфеніл)-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 tttt) 6-бензо[1,3]діоксол-5-іл-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 uuuu) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-тіофен-2-іл-хінолін,  
 vvvv) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-фенілхінолін,  
 wwww) 8-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 xxxx) 3-бензо[б]тіофен-2-іл-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 уууу) метиловий складний ефір 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти,  
 zzzz) метиловий складний ефір 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-карбонової кислоти,  
 аааа) метиловий складний ефір 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 bbbbb) метиловий складний ефір 4-[2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 ccccc) 2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-ілпіразоло[5,1-с]морфолін,  
 ddddd) 2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-ілпіразоло[5,1-с]морфолін-4-он,  
 eeeee) диметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 fffff) {3-[6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-диметиламін,  
 ggggg) циклопропілметилпропіл-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 hhhhh) діетил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 iiiii) етилметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 jjjjj) 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіламін,  
 kkkkk) 7-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 lllll) бензилметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 mmmmm) 7-(3-піперидин-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 nnnnn) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-піролідин-1-іл-пропокси)-хінолін,  
 ooooo) 7-(3-азепан-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 ppppp) 7-(3-імідазол-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 qqqqq) 7-(3-піразол-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

rrrrr) 1'-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-[1,4']дипіперидиніл,  
 sssss) циклопропіл-(1-метил-піперидин-4-іл)-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 ttttt) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-[1,2,3]триазол-1-іл-пропокси)-хінолін,  
 uuuuu) диметил-(3-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-амін,  
 vvvvv) діетил-(3-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-амін,  
 wwwww) циклопропілметил-(3-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-пропіламін,  
 xxxxx) етилметил-(3-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-амін,  
 ууууу) диметил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етил}-амін,  
 zzzzz) діетил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етил}-амін,  
 аааааа) 7-(2-піперидин-1-ілетокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 bbbbbb) етилметил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]етил}-амін,  
 cccccc) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(2-піролідин-1-ілетокси)-хінолін,  
 ddddd) 7-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 eeeee) диметил-{3-[1-окси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 fffff) 7-метилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 gggggg) 7-етилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 hhhhhh) 6-метилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 iiiiii) 7-бензилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 jjjjjj) 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілсульфаніл]-пропан-1-ол,  
 kkkkkk) диметил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілсульфаніл]-етил}-амін,  
 llllll) диметил [6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-іл-метил]амін,  
 mmmmmm) 7-(2-пропоксіетокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 nnnnnn) N,N-диметил-N'-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-іл]-етан-1,2-діамін,  
 oooooo) N,N-диметил-N'-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-іл]-пропан-1,3-діамін,  
 pppppp) 3-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-оксазолідин-2-он,

qqqqqqq) 1-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-імідазолідин-2-он,  
 rrrrrr) 3-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-3Н-бензооксазол-2-он,  
 ssssss) диметил-(2-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-піридин-2-ілсульфаніл}-етиламін,  
 tttttt) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-2піролідин-1-іл-хінолін,  
 uuuuuu) 2-фенілсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 vvvvvv) 2-морфолін-4-іл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 wwwwww) 2-етилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 xxxxxx) феніл-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-2-іл]-амін,  
 yyyyyy) 2-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 zzzzzz) 2-етокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 aaaaaa) 4-[2-(6-фенілсульфанілпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 bbbbbb) феніл-[6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-іл]-амін,  
 ccccc) 4-{2-[6-(4-метоксифеніл)-піридин-2-іл]-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ddddd) 4-[2-(6-фенілпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 eeeee) 4-[2-(6-морфолін-4-іл-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 fffff) 4-[2-(6-піролідин-1-іл-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 gggggg) 4-[2-(6-метоксипіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 hhhhhh) 2-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-ізоіндол-1,3-діон,  
 iiiiii) 7-(3-фторпропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 jjjjjj) 7-(3-фторпропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 kkkkkk) 7-(3-хлорпропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 llllll) 7-(3-хлорпропокси)-6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 mmmmm) 7-(3-хлорпропокси)-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 nnnnnn) (1-{3-[7-(2-хлоретокси)-хінолін-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл]-пропеніл)-метиленамін,  
 ooooo) N,N-діетил-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід,  
 pppppp) 7-[2-((2R)-1-метилпіролідин-2-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 qqqqqq) диметил-{4-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-ілокси]-бутил}-амін,  
 rrrrrr) 1-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-ілокси]-пропіл}-піролідин-2-он,

sssssss) 7-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 tttttt) 7-(3-N,N-диметиламіно-2-метилпропілокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 uuuuuu) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-пропоксихінолін,  
 vvvvvv) 4-[6-бензилоксиметил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 wwwwww) метиловий складний ефір {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-оцтової кислоти,  
 xxxxxx) 7-ізопропокси-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 yyyyyy) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)-хінолін,  
 zzzzzz) 4-(6-бензилоксиметил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл)-хінолін,  
 aaaaaa) 7-бензилокси-2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-ілпіразоло[1,5-а]піперидин,  
 bbbbbb) 2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід,  
 ccccc) 7-(5-феніл-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 ddddd) 7-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 eeeee) 7-[2-((2S)-1-метилпіролідин-2-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 fffff) 5-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілоксиметил]-піролідин-2-он,  
 gggggg) 4-(6-феноксиметил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 hhhhhh) 4-(6-метилен-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 iiiiii) 3-(4-фторфеніл)-6-метилен-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 jjjjjj) гідрохлорид 7-(1-метилпіперидин-2-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну,  
 kkkkkk) гідрохлорид 7-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну,  
 llllll) 1-оксид 4-[2-(6-метил-1-оксипіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хіноліну,  
 mmmmm) 1-оксид 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хіноліну,  
 nnnnnn) 4-[2-(6-метил-1-оксипіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ooooo) 1-оксид 7-(3-хлорпропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну,  
 pppppp) 7-метансульфоніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 qqqqqq) 3-(4-фторфеніл)-2-(6-метил-1-оксипіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,

rrrrrrrr) 4-(хінолін-N-1-оксид-4-іл)-3-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол,  
 sssssssss) 6-метансульфоніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін,  
 tttttttt) 7-етансульфоніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін,  
 uuuuuuuu) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-7-[3-(піримідин-2-сульфоніл)-пропокси]-хінолін,  
 vvvvvvvv) 7-[3-(1-метил-1Н-імідазол-2-сульфоніл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін,  
 wwwwwwww) 7-[3-(4-хлорбензолсульфоніл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін,  
 xxxxxxxx) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-7-[3-(піридин-2-ілметансульфоніл)-пропокси]-хінолін,  
 yyyyyyyy) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-7-[3-(піридин-2-ілметансульфоніл)-пропокси]-хінолін,  
 zzzzzzzz) 4-(хінолін-1-N-оксид-4-іл)-3-(6-метилпіридин-2-іл-1-N-оксид)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол,  
 аааааааа) метиловий складний ефір 3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-акрилової кислоти,  
 bbbbbbbbbb) 3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-1-піперидин-1-ілпропенон},  
 cccccccccc) метиловий складний ефір 3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-6-іл}-акрилової кислоти,  
 dddddddddd) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-7-вінілхінолін,  
 eeeeeeeeee) 4-[2-(6-бензилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ffffffff) 7-бензил-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін,  
 gggggggggg) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонова кислота,  
 hhhhhhhhhh) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-6-карбонова кислота,  
 iiiiiiiiii) 3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-акрилова кислота,  
 jjjjjjjjjj) 3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-пропіонова кислота,  
 kkkkkkkkkk) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-5-іл]-бензойна кислота,  
 llllllllll) циклопентиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 mmmmmmmmm) (2-морфолін-4-ілетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 nnnnnnnnnn) [2-(1Н-імідазол-4-іл)-етил]-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,

oooooooo) (2-метиламіноетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 pppppppppp) (3-метиламінопропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 qqqqqqqqqq) (2-диметиламіноетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 rrrrrrrrrr) (4-метилпіперазин-1-іл)-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-метанон,  
 ssssssssss) циклобутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 tttttttttt) циклопропіламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 uuuuuuuuuu) (1-етилпропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 vvvvvvvvvv) етиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 wwwwwwww) ізобутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 xxxxxxxxxx) трет-бутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 yyyyyyyyyy) ізопропіламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 zzzzzzzzzz) пропіламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 аааааааааа) (2-метилбутил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 bbbbbbbbbb) ((2S)-2-метилбутил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 cccccccccc) (2S)-вторбутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 dddddddddd) (2R)-вторбутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 eeeeeeeeee) ((1R)-1,2-диметилпропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 ffffffff) (піридин-4-ілметил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 gggggggggg) (піридин-3-ілметил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 hhhhhhhhhh) (піридин-2-ілметил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 iiiiiiiiii) амід 6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти,  
 jjjjjjjjjj) 1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етанон,

ffffffffff) (2-морфолін-4-ілетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти,  
 gggggggggggg) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонова кислота,  
 hhhhhhhhhhhh) гіdraзид 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти,  
 iiiiiiiiii) амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти,  
 jjjjjjjjjj) (3-метиламінопропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти,  
 kkkkkkkkkkkk) амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти,  
 llllllllll) (2-гідроксиетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти,  
 mmmmmmmmmmmm) гіdraзид 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 nnnnnnnnnnnn) гідроксіамід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 oooooooooooo) (2-аміноетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 pppppppppppp) (2-гідроксіетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 qqqqqqqqqq) амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
 rrrrrrrrrrrr) метиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
 ssssssssssss) диметиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
 tttttttttt) (3-диметиламінопропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
 uuuuuuuuuuuu) діетиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
 vvvvvvvvvvvv) (2-піридин-1-ілетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
 wwwwwwwwwwww) (2-гідроксіетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
 xxxxxxxxxxxx) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іламін,  
 yyyyyyyyyyyy) 2-диметиламіно-N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-ацетамід,  
 zzzzzzzzzzzz) 3-диметиламіно-N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]пропіонамід,  
 aaaaaaaaaaaaaa) N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-метансульфонамід,

bbbbbbbbbbbbbb) N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-ацетамід, ccccccccccccc (2-ацетиламіноетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти, dddddddddddd) N-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-метансульфонамід, eeeeeeeeeeeee {3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амід 1-метил-1Н-імідазол-4-сульфонової кислоти, ffffffffffff) 1-(2-диметиламіноетил)-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина, gggggggggggg) 1-(3-диметиламінопропіл)-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина, hhhhhhhhhhhh) 1-(2-гідроксіетил)-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина, iiiiiiiiii) метиловий складний ефір [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-карбаїнової кислоти, jjjjjjjjjj) 2-гідроксіетилловий складний ефір [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-карбаїнової кислоти, kkkkkkkkkkkk) 2-метоксіетилловий складний ефір [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-карбаїнової кислоти, llllllllll) 1,3-біс-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина, mmmmmmmmmmm) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іловий складний ефір диметилкарбаїнової кислоти, nnnnnnnnnnnn) 7-бром-2-ізопропіл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, oooooooooooo) 2-[4-(2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-іл]-пропан-2-ол, pppppppppppp) 7-(3-хлорпропілсульфаніл)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, qqqqqqqqqqqq) 7-бром-4-(4-хлор-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, rrrrrrrrrrrr) 8-хлор-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол, ssssssssssss) 8-бром-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол, tttttttttt) 3-(7-бромхінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-4-ол, uuuuuuuuuuuu) 7-бром-4-(4-метокси-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, vvvvvvvvvvvv) [3-(7-бромхінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-4-іл]-метиламін, wwwwwwwwwwww) 3-(7-бромхінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідропіроло[1,2-б]піразол-4-он, xxxxxxxxxxxx) 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензамід, yyyyyyyyyyyy) N,N-диметил-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-тіобензамід,

zzzzzzzzzzzz) диметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензил}-амін, aaaaaaaaaaaa) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-1Н-хінолін-2-он, bbbbbbbbbbbbbb) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол, ccccccccccccc) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол, dddddddddddd) 6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол, eeeeeeeeeeeee) метиловий складний ефір 3-[4-(2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-пропіонової кислоти, ffffffffffff) 4-(6-метил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, gggggggggggg) метиловий складний ефір 3-[4-(2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-іл]-пропіонової кислоти, hhhhhhhhhhhh) 7-аміно-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін, iiiiiiiiii) N,N-диметил-3-[4-(2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-пропіонамід, jjjjjjjjjj) N-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-ацетамід, kkkkkkkkkkkk) N-ацетил-N-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-ацетамід, llllllllll) 2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-ілпіразоло[1,5-а]піперидин-7-ол, mmmmmmmmmmm) 7-ацетокси-2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-ілпіразоло[1,5-а]піперидин, nnnnnnnnnnnn) метил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін, oooooooooooo) 7-(піперидин-4-ілокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, pppppppppppp) (2-аміно-1,1-диметилетил)-амід 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти, qqqqqqqqqqqq) {6-[3-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл]-піридин-2-іл}-метанол, rrrrrrrrrrrr) [6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-іл]-метанол, ssssssssssss) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-фенол, tttttttttt) 7-(1-метилпіролідин-3-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, uuuuuuuuuuuu) 7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, vvvvvvvvvvvv) (2-диметиламіно-1,1-диметилетил)-амід 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти, wwwwwwwwwwww) (S)-[3-(4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанол,





k) диметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 l) {3-[6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-диметиламін,  
 m) циклопропілметилпропіл-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 n) діетил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 o) етилметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 p) 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіламін,  
 q) 7-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 r) бензилметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 s) 7-(3-піперидин-1-ілпропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 t) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-піролідин-1-ілпропокси)-хінолін,  
 u) 7-(3-азепан-1-ілпропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 v) 7-(3-імідазол-1-ілпропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 w) 7-(3-піразол-1-ілпропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 x) 1'-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-[1,4']дипіперидиніл,  
 y) циклопропіл-(1-метилпіперидин-4-іл)-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 z) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-[1,2,3]триазол-1-ілпропокси)-хінолін,  
 aa) диметил-{3-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 bb) діетил-{3-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 cc) циклопропілметил-{3-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-пропіламін,  
 dd) етилметил-{3-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 ee) диметил-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етил}-амін,  
 ff) діетил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етил}-амін,  
 gg) 7-(2-піперидин-1-іл-етокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 hh) етилметил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]етил}-амін,

ii) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(2-піролідин-1-ілетокси)-хінолін,  
 jj) 7-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 kk) диметил-{3-[1-окси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 ll) 7-метилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 mm) 7-етилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 nn) 7-бензилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 oo) 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілсульфаніл]-пропан-1-ол,  
 pp) диметил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілсульфаніл]-етил}-амін,  
 qq) 7-(2-пропоксиетокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 rr) 3-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-оксазолідин-2-он,  
 ss) 1-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-імідазолідин-2-он,  
 tt) 3-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-3Н-бензооксазол-2-он,  
 uu) 2-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-ізоіндол-1,3-діон,  
 vv) 7-(3-фторпропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 ww) 7-(3-хлорпропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 xx) 7-(3-хлорпропокси)-6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 yy) 7-(3-хлорпропокси)-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 zz) (1-{3-[7-(2-хлоретокси)-хінолін-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл]-пропеніл)-метиленамін,  
 aaa) N,N-діетил-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід,  
 bbb) 7-[2-((2R)-1-метилпіролідин-2-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 ccc) 7-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 ddd) 7-(3-N,N-диметиламіно-2-метилпропілокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 eee) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-пропокси-хінолін,  
 fff) метиловий складний ефір {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси}-оцтової кислоти,  
 ggg) 7-ізопропокси-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 hhh) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-хінолін,

iii) 7-бензилокси-2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-ілпіразоло[1,5-а]піперидин,  
 jjj) 2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід,  
 kkk) 7-(5-феніл-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 lll) 7-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 mmm) 7-[2-((2S)-1-метилпіролідин-2-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 nnn) 5-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілоксиметил]-піролідин-2-он,  
 ooo) гідрохлорид 7-(1-метилпіперидин-2-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 ppp) гідрохлорид 7-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 qq) 1-оксид 7-(3-хлорпропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 rrr) 7-метансульфоніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 sss) 7-етансульфоніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 ttt) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-[3-(піримідин-2-сульфоніл)-пропокси]-хінолін,  
 uuu) 7-[3-(1-метил-1Н-імідазол-2-сульфоніл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 vvv) 7-[3-(4-хлорбензолсульфоніл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 www) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-[3-(піридин-2-ілметансульфоніл)-пропокси]-хінолін,  
 xxx) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-[3-(піридин-2-ілметансульфініл)-пропокси]-хінолін,  
 yyy) метиловий складний ефір 3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-акрилової кислоти,  
 zzz) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-вінілхінолін,  
 aaa) 3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)хінолін-7-іл]-1-піперидин-1-ілпропенон,  
 bbbb) 7-бензил-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 cccc) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонова кислота,  
 dddd) 3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-акрилова кислота,  
 eeee) 3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-пропіонова кислота,  
 ffff) циклопентиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,

gggg) (2-морфолін-4-ілетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 hhhh) [2-(1Н-імідазол-4-іл)-етил]-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 iii) (2-метиламіноетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 jjjj) (3-метиламінопропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 kkkk) (2-диметиламіноетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 llll) (4-метилпіперазин-1-іл)-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-метанон,  
 mmmm) циклобутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 nnnn) циклопропіламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 oooo) (1-етилпропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 pppp) етиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 qqqq) ізобутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 rrrr) третбутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 ssss) ізопропіламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 tttt) пропіламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 uuuu) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти (2-метилбутил)-амід,  
 vvvv) ((2S)-2-метилбутил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 wwwwww) (2S)-вторбутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 xxxxx) (2R)-вторбутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 yyyyy) ((1R)-1,2-диметилпропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 zzzzz) (піридин-4-ілметил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 aaaaa) (піридин-3-ілметил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 bbbbbb) (піридин-2-ілметил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,

ууууу) амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
zzzzz) метиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
aaaaa) диметиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
bbbbbb) (3-диметиламінопропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
ssssss) діетиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
dddddd) (2-піперидин-1-ілетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
eeeeee) (2-гідроксіетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
fffff) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іламін,  
gggggg) 2-диметиламіно-N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-ацетамід,  
hhhhhh) 3-диметиламіно-N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]пропіонамід,  
iiiiii) N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-метансульфонамід,  
jjjjjj) N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-ацетамід,  
kkkkkk) (2-ацетиламіноетил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
llllll) N-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-метансульфонамід,  
mmmmmm) 1-метил-1Н-імідазол-4-сульфонової кислоти {3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амід,  
nnnnnn) 1-(2-диметиламіноетил)-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина,  
oooooo) 1-(3-диметиламінопропіл)-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина,  
pppppp) 1-(2-гідроксіетил)-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина,  
qqqqqq) метиловий складний ефір [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-карбаїнової кислоти,  
rrrrrr) 2-гідроксіетиловий складний ефір [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-карбаїнової кислоти,  
ssssss) 2-метоксіетиловий складний ефір [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-карбаїнової кислоти,  
tttttt) 1,3-біс-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина,  
uuuuuu) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іловий складний ефір диметилкарбаїнової кислоти,

vvvvvv) 7-бром-2-ізопропіл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, wwwwww) 7-(3-хлорпропілсульфаніл)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, xxxxxx) 7-бром-4-(4-хлор-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, уууууу) 8-хлор-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол, zzzzzz) 8-бром-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол, аааааа) 3-(7-бромхінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-4-ол, bbbbbb) 7-бром-4-(4-метокси-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, cccccc) 3-(7-бромхінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-4-іл)-метиламін, ddddddd) 3-(7-бромхінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-4-ол, eeeeeee) 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензамід, fffffff) N,N-диметил-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-тіобензамід, ggggggg) диметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензил}-амін, hhhhhhh) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол, iiiiii) 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол, jjjjjjj) 6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол, kkkkkkk) метиловий складний ефір 3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-пропіонової кислоти, llllll) 7-аміно-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, mmmmmmm) N,N-диметил-3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-пропіонамід, nnnnnnn) N-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-ацетамід, ooooooo) N-ацетил-N-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-ацетамід, ppppppp) 2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-ілпіразоло[1,5-а]піперидин-7-ол, qqqqqqq) 7-ацетокси-2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-ілпіразоло[1,5-а]піперидин, rrrrrrr) метил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін, sssssss) 7-(піперидин-4-ілокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, tttttt) (2-аміно-1,1-диметилетил)-амід 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти, uuuuuuu) 7-(1-метилпіролідин-3-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, vvvvvvv) 7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

wwwwwww) (2-диметиламіно-1,1-диметилетил)-амід 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти, xxxxxxx) 4-(6-піридин-2-іл-2,3-дигідропіразоло[5,1-б]оксазол-7-іл)-хінолін, ууууууу) 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-оксазолідин-2-он, zzzzzzz) 1-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-імідазолідин-2-он, ааааааа) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(піридин-4-ілметокси)-хінолін, bbbbbb) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-піридин-3-іл-пропокси)-хінолін, cccccc) 7-(4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, ddddddd) (2-диметиламіно-1-метилетил)-амід 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти, eeeeeee) амід 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти, fffffff) (3-диметиламінопропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти, ggggggg) (2-диметиламіноетил)-метиламід 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти, hhhhhhh) N,N-диметил-3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-акриламід, iiiiii) 7-бензилокси-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін, jjjjjjj) N,N-диметил-3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-акриламід, та фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри та проліки цієї сполуки.  
7. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір чи проліки разом із фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.  
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір чи проліки для лікування людини або тварини.  
9. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятої солі, складного ефіру чи проліків при виготовленні лікарського засобу для лікування раку, фіброзу, рестенозу, загоєння ран, ВІЛ-інфекції, хвороби Альцгеймера та/або атеросклерозу.  
10. Спосіб лікування раку, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятої солі, складного ефіру чи проліків.  
11. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятої солі, складного ефіру чи проліків в комбінації з будь-яким іншим

протираковим агентом при виготовленні лікарсько-го засобу для лікування раку.

12. Спосіб лікування раку, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийня-

тної солі, складного ефіру чи проліків у комбінації з будь-яким іншим протираковим агентом.

13. Сполука, яка являє собою:

3-бром-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]-піразол.

Цей винахід стосується нових похідних піразолу та їх застосування як фармацевтичних агентів, зокрема, їх застосування як інгібіторів передачі сигналу TGF-бета.

Поліпептиди трансформуючого бета-фактора росту ("TGF-β") впливають на ріст, диференціацію та вираження генів у численних типах клітин. Перший з ідентифікованих поліпептидів цього сімейства, TGF-β1, містить дві ідентичні субодиниці, кожна з яких складається з 112 ковалентно зв'язаних амінокислот. TGF-β1 є протеїном дуже високого ступеня збереження, і його склад у людини та в миші відрізняється лише на одну амінокислоту. У ссавців виражені ще два інших члена генного сімейства TGF-β. TGF-β2 є на 71% гомологічним з TGF-β1 [де Мартін та інші - de Martin et al. (1987) EMBO J. 6:3673-3677], в той час як TGF-β3 є гомологічним з TGF-β1 на 80% [Дерінк та інші - Derynck et al. (1988) EMBO J. 7:3737-3743]. Структурні характеристики TGF-β1, визначені методом ядерно-магнітного резонансу [Арчер та інші - Archer et al. (1993) Biochemistry 32:1164-1171], узгоджуються з кристалічною будовою TGF-β2 [Даопін та інші - Daopin et al. (1992) Science 257:369-374; Шлунеггер та Груттер - Schlunegger and Grutter (1992) Nature 358:430-434].

Існують щонайменше три різних позаклітинних рецептора TGF-β типів I, II та III, які беруть участь у біологічних функціях TGF-β1, -β2 та -β3 [оглядові відомості дивись Дерінк - Derynck (1994) TIBS 19:548-553 та Maccar - Massague (1990) Ann. Rev. Cell Biol. 6:597-641]. Рецептори I та II типів є трансмембранними серин/треонін-кіназами, які в присутності TGF-β утворюють гетеромерний сигнальний комплекс [Врана та інші - Wrana et al. (1992) Cell 71:1003-1014].

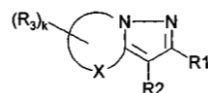
З'ясовано механізм активації згаданого гетеромерного сигнального комплексу на поверхні клітин [Врана та інші - Wrana et al. (1994) Nature 370:341-347]. Спочатку TGF-β зв'язує рецептор типу II, який є конститутивно активною трансмембранною серин/треонін-кіназою. Потім до комплексу залучається рецептор типу I, фосфорилується в області GS та активується щодо наступних у послідовності сигнальних компонентів (наприклад, протеїнів Smad) для ініціювання внутрішньоклітинного сигнального каскаду. Показано, що конститутивно активний рецептор типу I (мутант T204D) ефективно передає реакції TGF-β, тим самим оминаючи необхідність у TGF-β та рецепторі типу II [Візер та інші - Wieser et al. (1995) EMBO J. 14:2199-2208]. Сигнальних функцій рецептора типу III не виявлено; однак він підвищує спорідненість TGF-β2 до рецептора типу II, забезпечуючи його практично однаковою ефективністю щодо TGF-

β1 та TGF-β3 [Лопес-Касільяс та інші - Lopez-Casillas et al., (1993) Cell 73:1435-1444].

У клітинах ендотелію судин рецептор типу III відсутній. Натомість в ендотеліальних клітинах виражений структурно аналогічний протеїн, що зветься ендогліном [Хейфец та інші - Cheifetz et al., (1992) J. Biol. Chem. 267:19027-19030], який зв'язує тільки TGF-β1 та TGF-β3 з високою спорідненістю. Таким чином, відносна ефективність різних видів TGF-β відображає типи рецепторів, виражених у різних системах клітин та органів. Окрім регулювання компонентів багатофакторного шляху передачі сигналу, розподіл синтезу поліпептидів TGF-β впливає також на фізіологічні функції. Розподіл TGF-β2 та TGF-β3 більш обмежений [Дерінк та інші - Derynck et al. (1988) EMBO J. 7:3737-3743], ніж розподіл TGF-β1, наприклад, присутність TGF-β3 обмежена тканинами мезенхімного походження, в той час як TGF-β1 присутній у тканинах як мезенхімного, так і епітеліального походження.

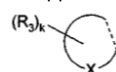
TGF-β1 є багатофункційним цитокином, який має вирішальне значення для відновлення тканин. Високі концентрації TGF-β1 постачаються до місця пошкодження гранулами тромбоцитів [Ассоіан та Спорн - Assoian and Sporn (1986) J. Cell Biol. 102:1217-1223]. TGF-β1 ініціює низку явищ, що сприяють загоєнню, в тому числі хемотаксис клітин, таких як лейкоцити, моноцити та фібробласти, та регулювання факторів росту та цитокинів, які беруть участь в ангіогенезі, поділі клітин, пов'язаному з відновленням тканин, та запальних реакціях. TGF-β1 стимулює також синтез компонентів позаклітинної матриці [Роберте та інші - Roberts et al. (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:4167-4171; Спорн та інші - Sporn et al. (1983) Science 219:1329-1330; Maccar - Massague (1987) Cell 49:437-438]. TGF-β1 регулює також свій власний синтез, що має найважливіше значення для з'ясування патофізіології TGF-β1 [Кім та інші - Kim et al. (1989) J. Biol. Chem. 264:7041-7045].

Короткий опис винаходу Цей винахід стосується сполук структури:



Формула (I)

де



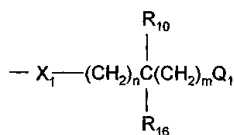
є чотирьох-, п'яти- або шестичленний насичений цикл і X є C, O або S;

R1 є незаміщений або заміщений феніл; неза-

міщений або заміщений піридин; незаміщений або заміщений піридин-N-оксид; незаміщений або заміщений хінолін; незаміщений або заміщений хінолін-N-оксид; незаміщений або заміщений нафтиридин; незаміщений або заміщений піразин; фурил; незаміщений або заміщений тiazоліл; незаміщений або заміщений імідазоліл; незаміщений або заміщений піразоліл чи незаміщений або заміщений тiофеніл; де згадані замісники (один або кілька) вибрані з групи, до якої входять: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілокси-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіогрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіногрупа, ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]аміногрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбамоїл, N,N-ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]карбамоїл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеноліламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеноліламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноліламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноліламіногрупа, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфамойл, N,N-ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]сульфамойл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіногрупа, карбоксамід, етилен, тiофеніл, амінофеніл, трифторметил, галоїд, трифторметоксигрупа, гідроксиметил, N-піролідіно-, N-морфоліно-, фенілтіогрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)діалкіламінометил, метоксифеніл, аміногрупа, гідроксил, карбоксил, феніл, арилалкіл;

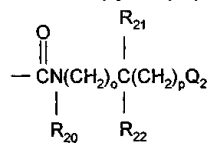
R<sub>2</sub> є незаміщений або заміщений хінолін; незаміщений або заміщений хінолін-N-оксид; незаміщений або заміщений феніл; незаміщений або заміщений нафталін; незаміщений або заміщений піридин; незаміщений або заміщений піридин-N-оксид; незаміщений або заміщений хіназолін; незаміщений або заміщений цiнолін; незаміщений або заміщений бензодіоксол; незаміщений або заміщений бензодіоксан; незаміщений або заміщений піримідин; незаміщений або заміщений бензотіофен; чи незаміщений або заміщений фенантролен; де згадані замісники (один або кілька) вибрані з групи, до якої входять: водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, галоїдзаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілокси-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіогрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіногрупа, ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл] аміногрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбамоїл, N,N-ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]карбамоїл, аміноокси-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноокси-, N,N-ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]амінооксигрупа, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеноліламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеноліламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноліламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноліламіногрупа, сульфамойл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфамойл, N,N-ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]сульфамойл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіногрупа, карбоксамід, етилен, феніл, тiофеніл, амінофеніл, фенілтіогрупа, галоїд, ціан, піридиніл, арилалкіл, гідроксил, N-піролідіно-, N-морфоліногрупа, карбоксил, [5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метокси-, 6-метилпіридазин-3-ілокси-, (5-оксо-2-

піролідиніл)метоксигрупа, 2-(4,5-дигідро-1H-імідазоліл), N,N-діалкілкарбамоїлоксигрупа, 1-гідрокси-1-метилетил, 4-фторфеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, трифторметил, трифторметоксигрупа, або група формули



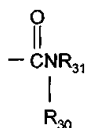
де: X<sub>1</sub> є O, N, S, SO<sub>2</sub>, NR<sub>13</sub>, C(O), або зв'язок; Q<sub>1</sub> є водень, феніл, 5-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксоліл), C(O)Q<sub>5</sub>, або піридил, коли m та n незалежно один від одного має значення 0-2, за винятком випадку, коли один є 0, то інший не може бути 0; Q<sub>1</sub> є CR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, галоїд, N-морфоліногрупа, N-піперазино-N'R<sub>13</sub>, N-імідазоліл, N-піразоліл, N-триазоліл, N-(4-піперидинілпіперидин), SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, SOR<sub>14</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, ацетамідо-, N-фталімідо-, N-оксазолідино-, N-імідазоліно-, N-бензоксазолідиногрупа, N-піролідіноніл, N(N'-метилбензімідазоліно)група, N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіламіно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, N-бензімідазоліногрупа; коли m та n є незалежно один від одного числами 0-2, але один чи інший з m або n не є 0; Q<sub>5</sub> є гідроксил, метокси-, аміно-, діетиламіно-, диметиламіногрупа; R<sub>10</sub> є водень, галоїд, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; кожен з R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> незалежно від іншого є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупа, арилалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілметил, 4-(N-метилпіперидиніл), піридил, або R<sub>11</sub> та R<sub>10</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл, або R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл; R<sub>13</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, 2-метоксифеніл, 2-піримідиніл; R<sub>14</sub> є 2-піримідиніл, N-метил-2-імідазоліл, 4-хлорфеніл, 2-піридилметил; R<sub>15</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, N-метил-4-імідазоліл; R<sub>16</sub> є водень, галоїд, арилалкіл, арил,

або група формули

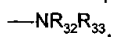


де: Q<sub>2</sub> є водень, 4-імідазоліл або C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, коли o та p незалежно один від одного мають значення 0-2; Q<sub>2</sub> є OR<sub>23</sub>, NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, або N-морфоліногрупа, коли o та p незалежно один від одного мають значення 0-2, однак один або інший з o або p не є 0; R<sub>20</sub> є водень, або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>21</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або R<sub>21</sub> та R<sub>20</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл; R<sub>22</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, арилалкіл, арил, або R<sub>21</sub> та R<sub>22</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, 7-членний цикл; R<sub>23</sub> є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>24</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або R<sub>24</sub> та R<sub>25</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл, або R<sub>24</sub> та R<sub>20</sub> можуть спільно утворювати 6- або 7-членний цикл; R<sub>25</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або ацетил,

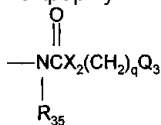
або група формули



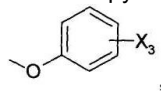
де:  $\text{R}_{30}$  є водень, або  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл;  $\text{R}_{31}$  є водень,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, 2-піридил, піридилметил, аміногрупа, або гідроксил, або група формули



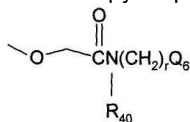
де: кожен із  $\text{R}_{32}$  та  $\text{R}_{33}$  незалежно від іншого є водень,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, ацетил,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкілсульфоніл, або  $\text{R}_{32}$  та  $\text{R}_{33}$  можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл, або група формули



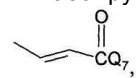
де:  $\text{X}_2$  є  $\text{CH}_2$ , O, або N; q має значення 2-3 за винятком випадку, коли  $\text{Q}_3$  є зв'язок, q має значення 0-3;  $\text{Q}_3$  є  $\text{NR}_{36}\text{R}_{37}$ , або  $\text{OR}_{38}$ , та  $\text{R}_{35}$  є водень, або  $\text{R}_{35}$  та  $\text{Q}_3$  можуть спільно утворювати 5-членний цикл; кожен із  $\text{R}_{36}$ ,  $\text{R}_{37}$ , та  $\text{R}_{38}$  незалежно від іншого є водень, або  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, або група формули



де:  $\text{X}_3$  є ціан, карбоксамід, N,N-диметилкарбоксамід, N,N-диметилтіокарбоксамід, N,N-диметиламінометил, 4-метилпіперазин-1-іл-метил або карбоксилат, або група формули



де:  $\text{Q}_6$  є  $\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$ ; q має значення 2-3;  $\text{R}_{40}$  є водень, або  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл;  $\text{R}_{41}$  та  $\text{R}_{42}$  є водень,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, або  $\text{R}_{41}$  та  $\text{R}_{40}$  можуть спільно утворювати 6- або 7-членний цикл, або група формули



де:  $\text{Q}_7$  є гідроксил, метокси-, диметиламіногрупа, або N-піперидиніл;

за умови, що коли один з  $\text{R}_1$  або  $\text{R}_2$  є незаміщений або заміщений феніл, то інший не може бути незаміщеним або заміщеним фенілом або тіофен-2-ілом; та за умови, що коли  $\text{R}_2$  є хінолін-4-іл, замісник при хіноліні в положенні 7 не може являти собою арил, гетероарил, конденсований арил, або конденсований гетероарил;

k має значення 1-8;  $\text{R}_3$  є один або кілька з таких замісників: водень;  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл;  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкілгідроксигрупа; гідроксил; N,N-ди $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіламіно $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкоксигрупа; бензилоксиметил; фенілоксиметил; оксогрупа; карбоксил;  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкіларил; бензилокси-; ацетоксигрупа; аміно $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл;  $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ алкеніл; галоїд; -O- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл; хлорфенетил; ацетонітрил; незаміщений або заміщений феніл; де згадані замісники (один

або кілька) вибрані з групи, до якої входять:  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксигрупа, галоїд, карбоксил, або  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксикарбоніл; та фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів та проліків цих сполук.

Термін "ефективна кількість" у складі, наприклад, виразу "ефективна кількість сполуки Формули I" означає кількість сполуки згідно з цим винаходом, здатну інгібувати TGF- $\beta$ .

Загальні хімічні терміни вживаються в цьому описі в їхніх звичайних значеннях. Наприклад, термін " $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіл", вжитий в цьому описі окремо або в комбінації, означає  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкільну групу лінійної або розгалуженої будови, що складається з атомів вуглецю та водню; прикладами таких груп є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор-бутіл, трет-бутіл тощо. Термін "гемінальний диметил" означає дві металні групи, приєднані як замісники в одному й тому самому положенні. Термін " $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл" означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил. Термін "спіроконденсований  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл" означає  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл згідно з поданим вище визначенням, приєднаний до атома вуглецю зв'язком спіро-типу.

Термін " $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси(група)", вжитий окремо або в комбінації, означає  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіл згідно з поданим вище визначенням, приєднаний через атом кисню, як, наприклад, метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропокси-, бутокси-, трет-бутоксигрупа тощо. Термін " $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілтіо(група)", вжитий окремо або в комбінації, означає  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіл згідно з поданим вище визначенням, приєднаний через атом сірки, і охоплює метилтіо-, етилтіо-, ізобутилтіогрупу тощо.

Термін "галоїд" в цьому описі означає фтор, хлор, бром або йод. Термін "гідрокси(л)", вжитий окремо або в комбінації, означає групу -OH. Термін "карбокси" або "карбоксил" означає функціональну групу карбонової кислоти. Термін "карбоксамід" означає карбоніл, заміщений групою  $-\text{NH}_2$ . Термін "оксо" стосується карбонільної групи.

Термін "гетероарил" у значенні, вживаному в цьому описі, означає арильну групу, яка містить від 1 гетероатому до 5 гетероатомів, вибраних з групи, до якої входять O, S та N. Прикладами гетероарилів є піроліл, піразоліл, піраніл, тіопіраніл, фураніл, імідазоліл, піридил, тіазоліл, триазиніл, фталімідил, індоліл, пуриніл та бензотіазоліл.

Термін "арил" у значенні, вживаному в цьому описі, означає заміщений або незаміщений феніл або нафтил. Арил може бути факультативно заміщений однією або кількома групами, вибраними незалежно одна від одної з групи, до якої входять гідроксил, карбоксил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксигрупа,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл, галоїд, карбоксамід, трифторметил, гідроксиметил та гідрокси $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкіл.

Термін " $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкіл" означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил. Термін "факультативно заміщений  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкіл" стосується  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкілу згідно з поданим вище визначенням, який є незаміщеним або заміщений однією або кількома групами, вибраними незалежно одна від одної з групи, до якої входять гідроксил, карбоксил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксигрупа,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл, галоїд, карбоксамід, трифторметил, гідроксиметил та гідрокси $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкіл.



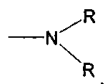
Термін "насичений гетероцикл" у значенні, вживаному в цьому описі, означає 4-9-членний цикл, який містить азот та факультативно один інший атом, вибраний з групи, до якої входять кисень, азот та сірка. Термін "факультативно заміщений насичений гетероцикл" означає насичений гетероцикл згідно з поданим вище визначенням, який є незаміщеним або заміщений однією або кількома групами, вибраними незалежно одна від одної з групи, до якої входять гідроксил, карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупа,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, галоїд, карбоксамід, трифторметил, гідроксиметил та гідроксисил( $C_1$ - $C_4$ )-алкіл.

Термін " $C_1$ - $C_6$ -алкіл" у значенні, вживаному в цьому описі, стосується одновалентного насиченого аліфатичного ланцюга лінійної або розгалуженої будови, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, і охоплює метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил та гексил, але не обмежений цими значеннями. Визначення терміну " $C_1$ - $C_6$ -алкіл" охоплює терміни " $C_1$ - $C_4$ -алкіл" та " $C_1$ - $C_3$ -алкіл".

Термін " $C_1$ - $C_6$ -алкеніл" стосується двовалентного ненасиченого аліфатичного ланцюга лінійної або розгалуженої будови, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, і охоплює метиленіл, етиленіл, пропіленіл, ізопропіленіл, бутіленіл, ізобутіленіл, трет-бутіленіл, пентіленіл, ізопентіленіл, гексиленіл, але не обмежений цими значеннями.

Термін " $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбоніл" означає  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу лінійної або розгалуженої будови згідно з поданим вище визначенням, приєднану через атом кисню до карбонільної групи. До типових  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбонілів належать метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопроксикарбоніл, бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл тощо.

Термін "ди( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)аміно(група)" означає групу формули:



де кожна група R означає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл згідно з поданим вище визначенням.

"Факультативно заміщений феніл" є фенільний цикл, який є незаміщеним або заміщений замісниками в кількості від 1 до 5, у варіанті, якому віддається перевага, від 1 до 3; замісниками можуть бути, наприклад, галоїд,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіламіногрупа, трифторметил, нітрогрупа та ціан.

"Факультативно заміщений бензил" є бензильний цикл, який є незаміщеним або заміщений замісниками в кількості від 1 до 5, у варіанті, якому віддається перевага, від 1 до 3; замісниками можуть бути, наприклад, галоїд,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупа, трифторметил, нітрогрупа та ціан.

"Феноксикарбоніл" означає групу феніл-О- $C(O)$ -. "Арил" означає ненасичену ароматичну карбоциклічну групу, яка містить від 6 атомів до 14 атомів вуглецю і являє собою один цикл (наприклад, феніл) або кілька конденсованих циклів (наприклад, нафтил або антраценіл).

За відсутності спеціальних обмежень у визначенні арильного замісника такий арил може бути

факультативно заміщений замісниками в кількості від 1 до 5, у варіанті, якому віддається перевага, від 1 до 3, вибраними з групи, до якої входять галоїд, гідроксил, ацетил, нітрогрупа, ціан,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупа, феніл, ди( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)аміногрупа, трифторметил, трифторметоксигрупа,  $-S(O)_m$ -( $C_1$ - $C_6$ )-алкіл та  $-S(O)_m$ -феніл, де  $m$  може мати значення 0, 1 або 2.

Термін "арилалкіл" стосується арилів, приєднаних до алкілів, які у варіанті, якому віддається перевага, містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю в алкільному фрагменті і від 6 атомів до 10 атомів вуглецю в арильному фрагменті. Прикладами таких арилалкілів є бензил, фенетил тощо.

За відсутності спеціальних обмежень у визначенні арилалкілу такі арилалкіли можуть бути факультативно заміщені замісниками в кількості від 1 до 5, у варіанті, якому віддається перевага, від 1 до 3, вибраними з групи, до якої входять галоїд, гідроксил, нітрогрупа, ціан,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупа, Ди( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-аміногрупа, трифторметил, трифторметоксигрупа, карбамоїл, піролідиніл,  $-S(O)_m$ -( $C_1$ - $C_6$ )-алкіл та  $-S(O)_m$ -феніл, де  $m$  може мати значення 0, 1 або 2. Алкіларили можуть бути факультативно заміщені при арильному фрагменті, при алкільному фрагменті або як при арильному, так і при алкільному фрагментах.

Термін "гетероцикл" означає незаміщену або заміщену 5-7-членну моноциклічну або 7-11-членну біциклічну гетероциклічну групу, яка є насиченою або ненасиченою і містить атоми вуглецю та від одного до п'яти гетероатомів, вибраних із групи, до якої входять азот, кисень та сірка; термін охоплює також біциклічну групу, в якій будь-який з визначених вище гетероциклічних циклів конденсований з бензольним циклом або з іншим гетероциклом, що відповідає вищевизначеному визначенню.

Термін "гетероарили" означає визначені вище гетероциклічні цикли, конденсовані з бензольним циклом або з другим гетероциклом, що відповідає вищевизначеному визначенню.

За відсутності спеціальних обмежень у визначенні гетероциклічного замісника такі гетероцикли можуть бути факультативно заміщені замісниками в кількості від 1 до 8, вибраними з групи, до якої входять галоїд, нітрогрупа, ціан, гідроксил, ацетил,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупа,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл, факультативно заміщений феніл, фенетил, феноксигрупа, феноксикарбоніл, факультативно заміщений бензил, 1,1-дифенілметил, оксогрупа,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбоніл, ( $C_1$ - $C_6$ -алкокси) $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, трифторметил, піридил, (піролідиніл) $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, та (піридил) $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, ди( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)аміногрупа, трифторметил, трифторметоксигрупа,  $-S(O)_m$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкіл), та  $-S(O)_m$ -(феніл), де  $m$  може мати значення 0, 1, або 2.

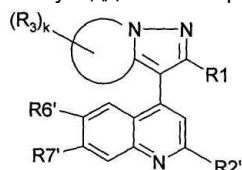
Прикладами таких гетероциклів є азепініл, азетидиніл, бензазепініл, бензімідазоліл, бензоазоліл, бензодіоксоліл, бензодіоксаніл, бензопіраніл, бензотіазоліл, бензотієніл, дигідропіразолооксазиніл, дигідропіразолооксазоліл, фурил, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, індоліл, індоліл, ізоіндолініл, ізохінолініл, ізотіазолідиніл, ізотіазоліл, ізоксазолідиніл, ізоксазоліл, морфолініл, нафтиридиніл, оксадіазоліл, оксазоліл, окса-

золідиніл, фталімідил, піперазиніл, піперидиніл, піразиніл, піридил, піразолідиніл, піразолініл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піролідиніл, піролопіразоліл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, хінуклідиніл, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохінолініл, тіазоліл, тіазолініл, тіазолідиніл, тіадіазоліл, тієніл, тіоморфолініл, триазоліл тощо.

Гетероцикли, яким віддається перевага, включають: бензодіоксоліл, дигідропіролопіразоліл, піридил, хінолініл.

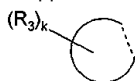
До варіантів здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, належать сполуки, описані нижче.

Одним з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, є сполуки структури:



Формула (II)

де

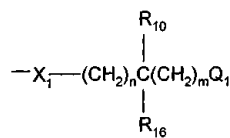


є п'яти- або шестичленний насичений цикл за умови, що цей цикл є повністю насиченим вуглецевим циклом;

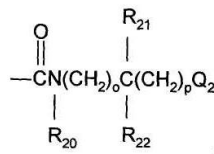
R1 відповідає визначенню, поданому в п.1 формули винаходу;

R2' є водень; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо-; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупа; галоїд; тіофеніл; амінофеніл; N-піролідино-; N-морфоліногрупа;

кожен з R6' та R7' незалежно від іншого є одним або кількома з таких замісників: водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, галоїдзаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілокси-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіогрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно-, ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]аміногрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбамоїл, N,N-ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]карбамоїл, амінооксигрупа, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноокси-, N,N-ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]амінооксигрупа, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканол-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліаміно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліаміно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліаміно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліаміно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліаміногрупа, сульфамойл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфамойл, N,N-ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]сульфамойл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіногрупа, карбоксамід, етилен, феніл, тіофеніл, амінофеніл, фенілтіогрупа, галоїд, ціан, піридиніл, арилалкіл, гідроксил, N-піролідино-, N-морфоліногрупа, карбоксил, [5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метокси-, 6-метилпіридазин-3-ілокси-, (5-оксо-2-піролідиніл)метоксигрупа, 2-(4,5-дигідро-1H-імідазоліл), N,N-діалкілкарбамоїлсигрупа, 1-гідрокси-1-метилетил, 4-фторфеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, трифторметил, трифторметоксигрупа, або група формули

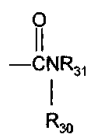


де: X<sub>1</sub> є O, N, S, SO<sub>2</sub>; NR<sub>13</sub>, C(O) або зв'язок; Q<sub>1</sub> є водень, феніл, 5-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксоліл), C(O)Q<sub>5</sub> або піридил, коли m та n незалежно один від одного мають значення 0-2, за винятком випадку, коли один є 0, то інший не може бути 0; Q<sub>1</sub> є OR<sub>11</sub> NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, галоїд, N-морфоліногрупа, N-піперазино-N'R<sub>13</sub>, N-імідазоліл, N-піразоліл, N-триазоліл, N-(4-піперидиніл)піперидин, SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, SOR<sub>14</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, ацетамідо-, N-фталімідо-, N-оксазолідино-, N-імідазоліно-, N-бензоксазолідиногрупа, N-піролідиноніл, N(N'-метилбензімідазоліно)-, N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіламіно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, N-бензімідазоліногрупа; коли m та n незалежно один від одного мають значення 0-2, але один чи інший з m або n не є 0; Q<sub>5</sub> є гідроксил, метокси-, аміно-, діетиламіно-, диметиламіногрупа; R<sub>10</sub> є водень, галоїд, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; кожен з R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> незалежно від іншого є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупа, арилалкіл, циклоалкіл, циклоалкілметил, 4-(N-метилпіперидиніл), піридил, або R<sub>11</sub> та R<sub>10</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл, або R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл; R<sub>13</sub> - водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, 2-метоксифеніл; R<sub>14</sub> є 2-піримідиніл, N-метил-2-імідазоліл, 4-хлорфеніл, 2-піридилметил; R<sub>15</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, N-метил-4-імідазоліл; R<sub>16</sub> є водень, галоїд, арилалкіл, арил, або група формули

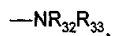


де: Q<sub>2</sub> є водень, 4-імідазоліл, або C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, коли o та p незалежно один від одного мають значення 0-2; Q<sub>2</sub> - OR<sub>23</sub>, NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, або N-морфоліногрупа, коли o та p незалежно один від одного мають значення 0-2, однак один або інший з o або p - не є 0; R<sub>20</sub> є водень, або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>21</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або R<sub>21</sub> та R<sub>20</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл; R<sub>22</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, арилалкіл, арил, або R<sub>21</sub> та R<sub>22</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, 7-членний цикл; R<sub>23</sub> є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>24</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або R<sub>24</sub> та R<sub>25</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл, або R<sub>24</sub> та R<sub>20</sub> можуть спільно утворювати 6- або 7-членний цикл; R<sub>25</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або ацетил,

або група формули

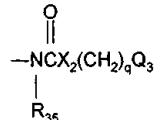


де: R<sub>30</sub> є водень, або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>31</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, 2-піридил, піридилметил, аміногрупа, або гідроксил, або група формули

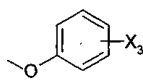


де: кожен з  $R_{32}$  та  $R_{33}$  незалежно від іншого є водень,  $(C_1-C_6)$ алкіл, ацетил, алкілсульфоніл, або  $R_{32}$  та  $R_{33}$  можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл,

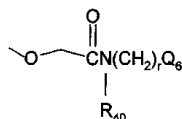
або група формули



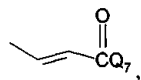
де:  $X_2$  є  $CH_2$ , O, або N; q має значення 2-3 за винятком випадку, коли  $Q_3$  є зв'язок, q має значення 0-3;  $Q_3$  є  $NR_{36}R_{37}$ ,  $OR_{38}$  або зв'язок;  $R_{35}$  є водень, або  $R_{35}$  та  $Q_3$  (коли  $Q_3$  є зв'язок) можуть спільно утворювати 5-членний цикл; кожен з  $R_{36}$ ,  $R_{37}$ , та  $R_{38}$  незалежно від іншого є водень, або  $(C_1-C_6)$ алкіл, або група формули



де:  $X_3$  є ціан, карбоксамід, N,N-диметилкарбоксамід, N,N-диметилтіокарбоксамід, N,N-диметиламінометил, 4-метилпіперазин-1-іл-метил або карбоксилат, або група формули



де:  $Q_6$  є  $NR_{41}R_{42}$ ; r має значення 2-3;  $R_{40}$  є водень, або  $(C_1-C_6)$ алкіл;  $R_{41}$  та  $R_{42}$  є водень,  $(C_1-C_6)$ алкіл, або  $R_{41}$  та  $R_{40}$  можуть спільно утворювати 6- або 7-членний цикл, або група формули



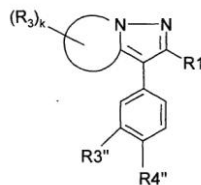
де:  $Q_7$  є гідроксил, метоксигрупа, або N-піперидиніл;

k має значення 1-8;  $R_3$  - один або кілька з таких замісників: водень;  $(C_1-C_4)$ алкіл;  $(C_1-C_4)$ алкілгідроксигрупа; гідроксил; N,N-ди $(C_1-C_4)$ алкіламіно $(C_1-C_4)$ алкоксигрупа; бензилоксиметил; фенілоксиметил; оксогрупа; карбоксил;  $(C_1-C_4)$ алкіларил; бензилокси-; ацетоксигрупа; аміно $(C_1-C_4)$ алкіл;  $(C_2-C_4)$ алкеніл; галоїд; -O- $(C_1-C_4)$ алкіл; хлорфенетил; ацетонітрил; феніл; або факультативно заміщений феніл; де згадані замісники (один або кілька) вибрані з групи, до якої входять:  $(C_1-C_6)$ алкоксигрупа, галоїд, карбоксил, або  $(C_1-C_6)$ алкоксикарбоніл;

за умови, що  $R_7'$  не може бути арилом; гетероарилом; конденсованим арилом; або конденсованим гетероарилом;

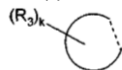
та фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри та проліки цих сполук.

Іншим варіантом здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, є сполуки структури:



Формула (III)

де



є п'яти- або шестичленний насичений цикл за умови, що цей цикл є повністю насиченим вуглецевим циклом;

$R_1$  відповідає визначенню, поданому в п. 1 формули винаходу;

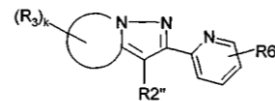
$R_3''$  є водень; галоїд; трифторметил;

$R_4''$  є водень; галоїд;  $(C_1-C_6)$ -алкіл;  $(C_1-C_6)$ -алкоксигрупа; гідроксил;  $(C_1-C_6)$ -алкілсульфоніл;

k та  $R_3$  відповідають визначенням, поданим в п.1 формули винаходу;

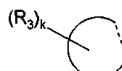
та їхні фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри та проліки.

Ще одним із варіантів здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, є сполуки структури



Формула (IV)

де



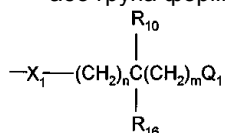
є п'яти- або шестичленний насичений цикл за умови, що цей цикл є повністю насиченим вуглецевим циклом;

$R_6$  може бути одним або кількома з таких замісників: водень,  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_2-C_6)$ алкеніл,  $(C_2-C_6)$ алкініл,  $(C_1-C_6)$ алкокси-,  $(C_2-C_6)$ алкенілокси-,  $(C_2-C_6)$ алкінілокси-,  $(C_1-C_6)$ алкілтіогрупа,  $(C_1-C_6)$ алкілсульфініл,  $(C_1-C_6)$ алкілсульфоніл,  $(C_1-C_6)$ алкіламіно-, ди- $(C_1-C_6)$ алкіл]аміногрупа,  $(C_1-C_6)$ алкоксикарбоніл, N- $(C_1-C_6)$ алкілкарбамоїл, N,N-ди- $(C_1-C_6)$ алкіл]карбамоїл,  $(C_2-C_6)$ алканойл,  $(C_2-C_6)$ алканойлокси-,  $(C_2-C_6)$ алканойламіно-, N- $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C_2-C_6)$ алканойламіно-,  $(C_3-C_6)$ алкеноїламіно-, N- $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C_3-C_6)$ алкеноїламіно-,  $(C_3-C_6)$ алкіноїламіно-, N- $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C_3-C_6)$ алкіноїламіногрупа, N- $(C_1-C_6)$ алкілсульфамоїл, N,N-ди- $(C_1-C_6)$ алкіл]сульфамоїл,  $(C_1-C_6)$ алкансульфоніламіно-, N- $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C_1-C_6)$ алкансульфоніламіногрупа, карбоксамід, етилен, тіофеніл, амінофеніл, трифторметил, галоїд, трифторметоксигрупа, гідроксиметил, N-піролідино-, N-морфоліно-, фенілтіогрупа, діалкіламінометил, метоксифеніл, аміногрупа, гідроксил, карбоксил, феніл, арилалкіл;

$R_2''$  є незаміщений або заміщений хінолін-8-іл; незаміщений або заміщений хінолін-6-іл; незаміщений або заміщений 1-нафтил; незаміщений або заміщений 2-нафтил; незаміщений або заміщений

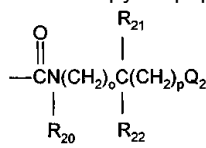
3,4-метилендіоксифеніл; незаміщений або заміщений 3,4-етилендіоксифеніл; незаміщений або заміщений бензотіофен-2-іл; де згадані замісники (один або кілька) вибрані з групи, до якої входять: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, галоїдзаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілокси-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіогрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно-, ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]аміногрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбамоїл, N,N-ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]карбамоїл, аміноокси-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламінооксигрупа, N,N-ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]амінооксигрупа, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканолілокси-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніламіно-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіноламіногрупа, сульфамойл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфамойл, N,N-ди-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]сульфамойл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкансульфоніламіногрупа, карбоксамід, етилен, феніл, тіофеніл, амінофеніл, фенілтіогрупа, галоїд, ціан, піридиніл, арилалкіл, гідроксил, N-піролідіно-, N-морфоліногрупа, карбоксил, [5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метокси-, 6-метилпіридазин-3-ілокси-, (5-оксо-2-піролідиніл)метоксигрупа, 2-(4,5-дигідро-1H-імідазоліл), N,N-діалкілкарбамоїлоксигрупа, 1-гідрокси-1-метилетил, 4-фторфеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, трифторметил, трифторметоксигрупа,

або група формули



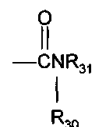
де: X<sub>1</sub> є O, N, S, SO<sub>2</sub>, NR<sub>13</sub>, C(O) або зв'язок; Q<sub>1</sub> є водень, феніл, 5-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксоліл), C(O)Q<sub>5</sub> або піридил, коли m та n незалежно один від одного мають значення 0-2, за винятком випадку коли один є 0, то інший не може бути 0; Q<sub>1</sub> є OR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, галоїд, N-морфоліногрупа, N-піперазино-N'R<sub>13</sub>, N-імідазоліл, N-піразоліл, N-триазоліл, N-(4-піперидинілпіперидин), SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, SOR<sub>14</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, ацетамідо-, N-фталімідо-, N-оксазолідино-, N-імідазоліно-, N-бензоксазолідиногрупа, N-піролідіноніл, N(N'-метилбензімідазоліно)-, N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіламіно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, N-бензімідазоліногрупа; коли m та n незалежно один від одного мають значення 0-2, але один чи інший з m або n не є 0; Q<sub>5</sub> є гідроксил, метокси-, аміно-, діетиламіно-, диметиламіногрупа; R<sub>10</sub> є водень, галоїд, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; кожен з R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> незалежно від іншого є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупа, арилалкіл, циклоалкіл, циклоалкілметил, 4-(N-метилпіперидиніл), піридил, або R<sub>11</sub> та R<sub>10</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6-, або 7-членний цикл, або R<sub>11</sub> та R<sub>12</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл; R<sub>13</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, 2-метоксифеніл; R<sub>14</sub> є 2-піримідиніл, N-метил-2-імідазоліл, 4-хлорфеніл, 2-піридилметил; R<sub>15</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, N-метил-4-імідазоліл; R<sub>16</sub> є водень, галоїд, арилалкіл, арил,

або група формули



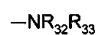
де: Q<sub>2</sub> є водень, 4-імідазоліл або C(O)NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, коли o та p незалежно один від одного є 0-2; Q<sub>2</sub> є OR<sub>23</sub>, NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, або N-морфоліногрупа, коли o та p незалежно один від одного мають значення 0-2, однак один або інший з o або p - не є 0; R<sub>20</sub> є водень, або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>21</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або R<sub>21</sub> та R<sub>20</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл; R<sub>22</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, арилалкіл, арил, або R<sub>21</sub> та R<sub>22</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, 7-членний цикл; R<sub>23</sub> є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>24</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або R<sub>24</sub> та R<sub>25</sub> можуть спільно утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл, або R<sub>24</sub> та R<sub>20</sub> можуть спільно утворювати 6- або 7-членний цикл; R<sub>25</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або ацетил,

або група формули



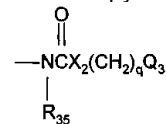
де: R<sub>30</sub> є водень, або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>31</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, 2-піридил, піридилметил, аміногрупа або гідроксил,

або група формули



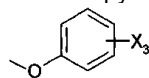
де: кожен з R<sub>32</sub> та R<sub>33</sub> незалежно від іншого є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, ацетил, алкілсульфоніл, або R<sub>32</sub> та R<sub>33</sub> можуть спільно утворювати 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл,

або група формули



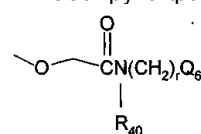
де: X<sub>2</sub> є CH<sub>2</sub>, O, або N; q має значення 2-3 за винятком випадку, коли Q<sub>3</sub> - зв'язок, q має значення 0-3; Q<sub>3</sub> є NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, OR<sub>38</sub> або зв'язок; R<sub>35</sub> є водень, або R<sub>35</sub> та Q<sub>3</sub> (коли Q<sub>3</sub> - зв'язок) можуть спільно утворювати 5-членний цикл; кожен з R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub> та R<sub>38</sub> незалежно від іншого є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл,

або група формули



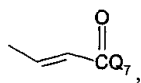
де: X<sub>3</sub> є ціан, карбоксамід, N,N-диметилкарбоксамід, N,N-диметилтіокарбоксамід, N,N-диметиламінометил, 4-метилпіперазин-1-ілметил або карбоксилат,

або група формули



де: Q<sub>6</sub> є NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>; r є 2-3; R<sub>40</sub> є водень, або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sub>41</sub> та R<sub>42</sub> є водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або R<sub>41</sub>

та R<sub>40</sub> можуть спільно утворювати 6- або 7-членний цикл, або група формули



де: Q<sub>7</sub> є гідроксил, метоксигрупа, диметиламіногрупа, або N-піперидиніл; к має значення 1-8; R<sub>3</sub> є водень; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

До прикладів сполук, які можуть бути застосовані, належать перелічені нижче:

- a) 6-бром-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,
- b) 3-піридин-4-іл-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- c) 2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-п-толіл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- d) 4-[3-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл]-хінолін,
- e) 2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-нафталін-1-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- f) 2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-піридин-3-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- g) 3-(4-фтор-нафталін-1-іл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- h) 3-(3,4-дифтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- i) 1-[2-(4-метансульфоніл-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он,
- j) 7-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,
- k) 7-бензилокси-6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,
- l) 6-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,
- m) 6-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- n) 3-нафталін-2-іл-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- o) 2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-нафталін-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- p) 3-(4-фтор-феніл)-2-(6-трифторметил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- q) 4-(хінолін-4-іл)-3-(5-фторпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- r) 4-(7-бромхінолін-4-іл)-3-(піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- s) (хінолін-4-іл)-3-(2,4-дифторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- t) 4-(2-піразин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,
- u) 4-(5-метил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,
- v) 6-бром-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- w) 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-трифторметил-хінолін,
- x) 3-(3-хлор-4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- y) 3-(2-хлор-4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- z) 3-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-

- b]піразол,
- aa) 2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-(2,4,5-трифтор-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- bb) 8-фтор-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- cc) 7-бром-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- dd) 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-трифторметокси-хінолін,
- ee) 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-трифторметил-хінолін,
- ff) 7-метокси-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- gg) 3-(2-хлор-піридин-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- hh) [2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанол,
- ii) [3-(7-бром-хінолін-4-іл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанол,
- jj) 4-[2-(6-хлор-піридин-2-іл)-5-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- kk) 4-[2-(6-етокси-піридин-2-іл)-5-(4-фтор-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- ll) (S)-4-[6-бензилоксиметил-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-хлор-хінолін,
- mm) (S)-4-[6-бензилоксиметил-2-(6-хлор-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- nn) етиловий складний ефір 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-5-іл]-бензойної кислоти,
- oo) 3-(4-фтор-феніл)-5,5-диметил-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- pp) (R)-6-бензилоксиметил-3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- qq) 5-(4-хлорфеніл)-3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,
- rr) 4-[2-(3-трифторметил-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,
- ss) 4-[2-(4-трифторметил-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,
- tt) 4-[2-(4-хлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,
- uu) 4-[2-(3-хлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,
- vv) 4-[2-(3-фтор-5-трифторметил-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,
- ww) 4-[2-(3-фтор-5-трифторметил-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,
- xx) 4-(2-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)-хінолін,
- yy) 4-(2-піридин-2-іл-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)-[1,10]фенантролін,
- zz) 4-[2-(4-фтор-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,
- aaa) 4-[2-(3-трифторметокси-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,
- bbb) 4-[2-(2-фтор-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,

ccc) 4-(2-хінолін-2-іл-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)-хінолін,  
 ddd) 4-[2-(4-етил-піридин-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін,  
 eee) 4-(2-хінолін-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 fff) 2-(3-хінолін-4-іл-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)-[1,8]нафтиридин,  
 ggg) 4-[5-(4-фтор-феніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 hhh) 4-(6-гідроксиметил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 iii) 4-(3-тридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-хінолін,  
 jij) 4-(4-метил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 kkk) 4-(5-бензил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 lll) 4-(5-фенетил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 mmm) 4-(5-феніл-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 nnn) 4-[2-(3-трифторметилфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ooo) 4-[2-(4-трифторметил-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ppp) 4-(2-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 qqg) 2-хлор-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 rrr) 6,8-диметокси-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 sss) 4-[2-(6-бром-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ttt) 6,8-диметокси-4-[2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 uuu) 3-(4-фторфеніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 vvv) 3-(4-метокси-феніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 www) 3-(4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 xxx) 3-(4-метоксифеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 yyy) 4-(2-тіофен-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)хінолін,  
 zzz) 4-[2-(6-пропілпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 aaa) 4-[2-(6-ізопропілпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]хінолін,  
 bbb) 4-[2-(6-етил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]хінолін,  
 cccc) 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 dddd) 4-[2-(3-фторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 eeee) 4-[2-(2-фтор-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ffff) 4-[2-(4-фтор-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 gggg) 4-[2-(3-трифторметокси-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 hhhh) 4-[2-(4-хлор-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 iiii) 4-[2-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]хінолін,

jjjj) 4-[2-(2-фтор-3-трифторметил-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 kkkk) 4-[5-(3-метокси-феніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 llly) 4-[2-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-5-(3-метокси-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 mmmm) 4-(7-хлор-хінолін-4-іл)-3-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 nnnn) 4-(7-етоксихінолін-4-іл)-3-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 oooo) гідрохлорид 6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти,  
 pppp) 6,7-дифтор-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 qqqq) 6,7-диметокси-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 rrrr) 3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 ssss) 6-(4-фтор-феніл)-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 tttt) 6-бензо[1,3]діоксол-5-іл-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 uuuu) 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-тіофен-2-іл-хінолін,  
 vvvv) 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-феніл-хінолін,  
 wwww) 8-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 xxxx) 3-бензо[b]тіофен-2-іл-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 yyyu) метиловий складний ефір 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти,  
 zzzz) метиловий складний ефір 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-карбонової кислоти,  
 aaaaa) метиловий складний ефір 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 bbbbb) метиловий складний ефір 4-[2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 ccccc) 2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[5,1-с]морфолін,  
 ddddd) 2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[5,1-с]морфолін-4-он,  
 eeeee) диметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 fffff) {3-[6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-диметил-амін,  
 ggggg) циклопропілметил-пропіл-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 hhhhh) діетил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 iiiii) етил-метил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-

дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-амін,  
 jjjjj) 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіламін,  
 kkkkk) 7-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 lllll) бензил-метил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-амін,  
 mmmmm) 7-(3-піпердин-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 nnnnn) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-піролідин-1-іл-пропокси)-хінолін,  
 ooooo) 7-(3-азепан-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 ppppp) 7-(3-імідазол-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 ggggg) 7-(3-піразол-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 rrrrr) 1'-[3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-[1,4']дипіперидиніл,  
 sssss) циклопропіл-(1-метил-піперидин-4-іл)-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-амін,  
 ttttt) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-[1,2,3]триазол-1-іл-пропокси)-хінолін,  
 uuuuu) диметил-(3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-амін,  
 vvvvv) діетил-(3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-амін,  
 wwwww) циклопропілметил-(3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-пропіл-амін,  
 xxxxx) етил-метил-(3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-амін,  
 yyyyy) диметил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етил)-амін,  
 zzzzz) діетил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етил)-амін,  
 aaaaaa) 7-(2-піперидин-1-іл-етокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 bbbbbb) етил-метил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]етил)-амін,  
 cccccc) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(2-піролідин-1-іл-етокси)-хінолін,  
 ddddd) 7-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 eeeee) диметил-{3-[1-окси-4-(2-піридин-2-іл-

5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-амін,  
 fffff) 7-метилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 gggggg) 7-етилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 hhhhhh) 6-метилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 iiiiii) 7-бензилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 jjjjj) 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілсульфаніл]-пропан-1-ол,  
 kkkkkk) диметил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілсульфаніл]-етил)-амін,  
 llllll) диметил [6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-іл-метил]амін,  
 mmmmmm) 7-(2-пропокси-етокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 nnnnnn) N,N-диметил-N'-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-іл]-етан-1,2-діамін,  
 oooooo) N,N-диметил-N'-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-іл]-пропан-1,3-діамін,  
 pppppp) 3-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-оксазолідин-2-он,  
 qqqqqq) 1-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-імідазолідин-2-он,  
 rrrrrr) 3-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-3Н-бензооксазол-2-он,  
 ssssss) диметил-(2-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-піридин-2-ілсульфаніл]-етил)-амін,  
 tttttt) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-2-піролідин-1-іл-хінолін,  
 uuuuuu) 2-фенілсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 vvvvvv) 2-морфолін-4-іл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 wwwwww) 2-етилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 xxxxxx) феніл-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-2-іл]-амін,  
 yyyyyy) 2-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 zzzzzz) 2-етокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 aaaaaa) 4-[2-(6-фенілсульфаніл-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 bbbbbb) феніл-[6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-іл]-амін,  
 cccccc) 4-{2-[6-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іл]-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ddddddd) 4-[2-(6-феніл-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 eeeeeee) 4-[2-(6-морфолін-4-іл-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 fffffff) 4-[2-(6-піролідин-1-іл-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,

ggggggg) 4-[2-(6-метокси-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 hhhhhhh) 2-[3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-ізоіндол-1,3-діон,  
 iiiiii) 7-(3-фтор-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 jjjjjj) 7-(3-фтор-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 kkkkkkk) 7-(3-хлор-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 llllll) 7-(3-хлор-пропокси)-6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 mmmmmmm) 7-(3-хлор-пропокси)-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 nnnnnnn) (1-{3-[7-(2-хлор-етокси)-хінолін-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл]-пропеніл)-метилен-амін,  
 ooooooo) N,N-діетил-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід,  
 ppppppp) 7-[2-((2R)-1-метил-піролідін-2-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 qqqqqqq) диметил-(4-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-ілокси]-бутил)-амін,  
 rrrrrrr) 1-[3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-ілокси]-пропіл]-піролідін-2-он,  
 sssssss) 7-(1-метил-піпервдин-3-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 tttttt) 7-(3-N,N-диметиламіно-2-метил-пропілокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 uuuuuuu) 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-пропокси-хінолін,  
 vvvvvvv) 4-[6-бензилоксиметил-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 wwwwww) метиловий складний ефір {4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-оцтової кислоти,  
 xxxxxx) 7-ізопропокси-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 yyyyyyy) 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-хінолін,  
 zzzzzzz) 4-(6-бензилоксиметил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл)-хінолін,  
 aaaaaaa) 7-бензилокси-2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[1,5-а]піперидин,  
 bbbbbbb) 2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід,  
 ccccccc) 7-(5-феніл-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 ddddddd) 7-(2,2-дифтор-бензо[1,3]діоксол-5-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

eeeeeeee) 7-[2-((2S)-1-метил-піролідін-2-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 fffffff) 5-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілоксиметил]-піролідін-2-он,  
 ggggggg) 4-(6-феноксиметил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 hhhhhhh) 4-(6-метилен-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 iiiiii) 3-(4-фтор-феніл)-6-метилен-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 jjjjjj) гідрохлорид 7-(1-метил-піперидин-2-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну,  
 kkkkkkk) гідрохлорид 7-[2-(1-метил-піролідін-2-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну,  
 llllll) 1-оксид 4-[2-(6-метил-1-окси-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хіноліну,  
 mmmmmmm) 1-оксид 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хіноліну,  
 nnnnnnn) 4-[2-(6-метил-1-окси-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ooooooo) 1-оксид 7-(3-хлор-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну,  
 ppppppp) 7-метансульфоніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 qqqqqqq) 3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-1-окси-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 rrrrrrr) 4-(хінолін-N-1-оксид-4-іл)-3-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 sssssss) 6-метансульфоніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 tttttt) 7-етансульфоніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 uuuuuuu) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-[3-(піримідин-2-сульфоніл)-пропокси]-хінолін,  
 vvvvvvv) 7-[3-(1-метил-1Н-імідазол-2-сульфоніл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 wwwwww) 7-[3-(4-хлор-бензолсульфоніл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 xxxxxx) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-[3-(піридин-2-ілметансульфоніл)-пропокси]-хінолін,  
 yyyyyyy) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-[3-(піридин-2-ілметансульфоніл)-пропокси]-хінолін,  
 zzzzzzz) 4-(хінолін-1-N-оксид-4-іл)-3-(6-метилпіридин-2-іл-1-N-оксид)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 aaaaaaa) метиловий складний ефір 3-[4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-акрилової кислоти,  
 bbbbbbb) 3-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-1-піперидин-1-іл-пропенон,  
 ccccccc) метиловий складний ефір 3-[4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-акрилової кислоти,



дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 aaaaaaaaaa) (2-метил-бутил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 bbbbbbbbbb) ((2S)-2-метил-бутил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 cccccccccc) (2S)-втор-бутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 dddddddddd) (2R)-втор-бутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 eeeeeeeeeee) ((1R)-1,2-диметил-пропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 ffffffff) (піридин-4-ілметил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 gggggggggg) (піридин-3-ілметил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 hhhhhhhhhh) (піридин-2-ілметил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 iiiiiiiiii) амід 6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти,  
 jjjjjjjjj) 1-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етанон,  
 kkkkkkkkkk) N-(2-диметиламіно-етил)-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід,  
 llllllllll) N-(2-диметиламіно-етил)-N-метил-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід,  
 mmmmmmmmmm) N,N-диметил-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензамід,  
 nnnnnnnnnn) амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 oooooooooo) (2-диметиламіно-етил)-метил-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 pppppppppp) (3-диметиламіно-пропіл)-метил-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 qqqqqqqqqq) диметиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 rrrrrrrrrr) метиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 ssssssssss) піридин-2-іламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 tttttttttt) N-(2,2-диметиламіно-етил)-N-метил-3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-пропіонамід,  
 uuuuuuuuuu) 2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти (2-диметиламіно-етил)-амід,  
 vvvvvvvvvv) (3-диметиламіно-пропіл)-амід 4-[2-

(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-  
b]піразол-3-іл]-хінолін-6-карбонової кислоти,  
wwwwwwwwww) (2-морфолін-4-іл-етил)-амід 4-  
[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-  
піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-6-карбонової кис-  
лоти,  
xxxxxxxxxx) N,N-диметиламіноетиламід 1-[2-  
(хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-  
4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової  
кислоти,  
yyyyyyyyyy) (2-піперидин-1-іл-етил)амід 4-[2-(6-  
метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро4Н-піроло[1,2-  
b]піразол-3-іл]хінолін-7-карбонової кислоти,  
zzzzzzzzzz) N-(2-диметиламіно-етил)-3-{4-[2-  
(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-  
b]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-пропіонамід,  
aaaaaaaaaaaa) (3-диметиламіно-пропіл)-амід 4-  
[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-  
піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кис-  
лоти,  
bbbbbbbbbbbb) (3-піролідін-1-іл-пропіл)-амід 4-  
[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-  
піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кис-  
лоти,  
cccccccccccc) (3-морфолін-4-іл-пропіл)-амід 4-  
[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-  
піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кис-  
лоти,  
dddddddddddd) 3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-  
5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-7-  
іл]-пропіонамід,  
eeeeeeeeeeee) (2-диметиламіно-етил)-амід 4-  
(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-  
3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти,  
ffffffTTTTTT) (2-морфолін-4-іл-етил)-амід 4-(2-  
піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-  
іл)-хінолін-6-карбонової кислоти,  
gggggggggggg) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-  
піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонова кис-  
лота,  
hhhhhhhhhhhh) гідразид 4-(2-піридин-2-іл-5,6-  
дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-6-  
карбонової кислоти,  
iiiiiiiiiiii) амід 4-(2-тридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-  
піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової ки-  
слоти,  
jjjjjjjjjjjj) (3-метиламіно-пропіл)-амід 4-(2-піридин-  
2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-  
хінолін-6-карбонової кислоти,  
kkkkkkkkkkkk) амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-  
4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової  
кислоти,  
llllllllllll) (2-гідрокси-етил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-  
5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-6-  
карбонової кислоти,  
mmmmmmmmmm) гідразид 4-(2-піридин-2-іл-  
5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-  
карбонової кислоти,  
nnnnnnnnnnnn) гідроксіамід 4-(2-піридин-2-іл-  
5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-  
карбонової кислоти,  
oooooooooooo) (2-аміно-етил)-амід 4-(2-піридин-  
2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-  
хінолін-7-карбонової кислоти,  
pppppppppppp) (2-гідрокси-етил)-амід 4-(2-  
піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-

іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
qqqqqqqqqq) амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-  
дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-  
сульфонової кислоти,  
rrrrrrrrrrrr) метиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-  
дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-  
сульфонової кислоти,  
ssssssssssss) диметиламід 4-(2-піридин-2-іл-  
5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-  
сульфонової кислоти,  
tttttttttttt) (3-диметиламіно-пропіл)-амід 4-(2-  
піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-  
іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
uuuuuuuuuuuu) діетиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-  
дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-  
сульфонової кислоти,  
vvvvvvvvvvvv) (2-піперидин-1-іл-етил)-амід 4-(2-  
піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-  
іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
wwwwwwwwwww) (2-гідрокси-етил)-амід 4-(2-  
піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-  
іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти,  
xxxxxxxxxxxx) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-  
піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-іламін,  
yyyyyyyyyyyy) 2-диметиламіно-N-[4-(2-піридин-  
2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-  
хінолін-7-іл]-ацетамід,  
zzzzzzzzzzzz) 3-диметиламіно-N-[4-(2-піридин-  
2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-  
хінолін-7-іл]пропіонамід,  
aaaaaaaaaaaa) N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-  
дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-  
метансульфонамід,  
bbbbbbbbbbbbbb) N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-  
дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-  
ацетамід,  
cccccccccccc) (2-ацетиламіно-етил)-амід 4-(2-  
піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-  
іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
dddddddddddd) N-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-  
дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-  
ілокси]-пропіл}-метансульфонамід,  
eeeeeeeeeeee) 1-метил-1Н-імідазол-4-  
сульфонової кислоти {3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-  
дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-  
ілокси]-пропіл}-амід,  
ffffffTTTTTT) 1-(2-диметиламіно-етил)-3-[4-(2-  
піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-  
іл)-хінолін-7-іл]-сечовина,  
gggggggggggg) 1-(3-диметиламіно-пропіл)-3-[4-  
(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-  
3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина,  
hhhhhhhhhhhh) 1-(2-гідрокси-етил)-3-[4-(2-  
піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-  
іл)-хінолін-7-іл]-сечовина,  
iiiiiiiiiiii) метиловий складний ефір [4-(2-піридин-  
2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-  
хінолін-7-іл]-карбамінової кислоти,  
jjjjjjjjjjjj) 2-гідрокси-етиловий складний ефір [4-  
(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-  
3-іл)-хінолін-7-іл]-карбамінової кислоти,  
kkkkkkkkkkkk) 2-метокс-етиловий складний  
ефір [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-  
b]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-карбамінової кислоти,  
llllllllllll) 1,3-біс-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-  
піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина,

mmmmmmmmmmmm) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іловий складний ефір диметил-карбамінової кислоти,

nnnnnnnnnnnn) 7-бром-2-ізопропіл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

oooooooooooo) 2-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-іл}-пропан-2-ол,

rrrrrrrrrrrrrr) 7-(3-хлор-пропілсульфаніл)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

qqqqqqqqqqqq) 7-бром-4-(4-хлор-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

rrrrrrrrrrrr) 8-хлор-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол,

ssssssssssss) 8-бром-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол,

tttttttttt) 3-(7-бром-хінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-4-ол,

uuuuuuuuuuuu) 7-бром-4-(4-метокси-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло [1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

vvvvvvvvvvvv) [3-(7-бром-хінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-4-іл]-метиламін,

wwwwwwwwwwww) 3-(7-бром-хінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-піроло[1,2-б]піразол-4-он,

xxxxxxxxxxxx) 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензамід,

yyyyyyyyyyyy) N,N-диметил-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-тіобензамід,

zzzzzzzzzzzz) диметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензил}-амін,

aaaaaaaaaaaa) 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-1Н-хінолін-2-он,

bbbbbbbbbbbbbb) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол,

cccccccccccc) 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол,

dddddddddddddd) 6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол,

eeeeeeeeeeeeee) метиловий складний ефір 3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-пропіонової кислоти,

ffffffffffff) 4-(6-метил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

gggggggggggg) метиловий складний ефір 3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-іл}-пропіонової кислоти,

hhhhhhhhhhhh) 7-аміно-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,

iiiiiiiiiiii) N,N-диметил-3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-пропіонамід,

jjjjjjjjjjjj) N-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-

ацетамід,

kkkkkkkkkkkk) N-ацетил-N-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-ацетамід,

llllllllllll) 2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[1,5-а]піперидин-7-ол,

mmmmmmmmmmmm) 7-ацетокси-2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[1,5-а]піперидин,

nnnnnnnnnnnn) метил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,

oooooooooooo) 7-(піперидин-4-ілокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

pppppppppppp) (2-аміно-1,1-диметил-етил)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти,

qqqqqqqqqqqq) {6-[3-(4-фтор-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл]-піридин-2-іл}-метанол,

rrrrrrrrrrrr) [6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-іл]-метанол,

ssssssssssss) 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-фенол,

tttttttttt) 7-(1-метил-піролідин-3-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

uuuuuuuuuuuu) 7-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

vvvvvvvvvvvv) (2-диметиламіно-1,1-диметил-етил)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти,

wwwwwwwwwwww) (S)-[3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанол,

xxxxxxxxxxxx) (R)-[3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанол,

yyyyyyyyyyyy) (S)-[3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-ацетонітрил,

zzzzzzzzzzzz) (R)-[3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-ацетонітрил,

aaaaaaaaaaaa) 4-(3-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-хінолін,

bbbbbbbbbbbbbb) 4-(6-піридин-2-іл-2,3-дигідро-піразоло[5,1-б]оксазол-7-іл)-хінолін,

cccccccccccc) 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-оксазолідин-2-он,

dddddddddddddd) 1-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-імідазолідин-2-он,

eeeeeeeeeeeeee) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(піридин-4-ілметокси)-хінолін,

ffffffffffff) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-піридин-3-іл-пропокси)-хінолін,

gggggggggggg) 7-(4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,

hhhhhhhhlihhhhh) 4-[5-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін (енантіомер А),  
 iiiiiiiiii) 4-[5-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін (енантіомер В),  
 jjjjjjjjjj) 2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[5,1-с]морфолін,  
 kkkkkkkkkkkkk) 4-[2-(6-вініл-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 llllllllll) 3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-іл]-акрилової кислота,  
 mmmmmmmmmmmmm) 7-(6-метил-піридазин-3-ілокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 nnnnnnnnnnnnn) 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-[4-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)-бутоксид]-хінолін,  
 ooooooooooooo) 7-{3-[4-(2-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-пропокси}-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 ppppppppppppp) піридин-2-іл-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін,  
 qqqqqqqqqqqqq) (2-диметиламіно-1-метил-етил)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 rrrrrrrrrrrrr) амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 sssssssssssss) (3-диметиламіно-пропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 ttttttttttt) (2-диметиламіно-етил)-метил-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти,  
 uuuuuuuuuuuuu) N,N-диметил-3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-акриламід,  
 vvvvvvvvvvvvv) 1-оксид 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну,  
 wwwwwwwwwwwww) 7-бензилокси-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 xxxxxxxxxxxxxx) 4-[2-(6-хлор-6-дигідро-4Н-піроло-піридин-2-іл)-5 [1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 yyyyyyyyyyyyyuu) метиловий складний ефір 6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)піридин-2-карбонової кислоти,  
 zzzzzzzzzzzzz) 4-(7-хлорхінолін-4-іл)-3-(піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 aaaaaaaaaaaaaaa) 4-(2-фуран-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 bbbbbbbbbbbbbbb) метиловий складний ефір 3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-іл]-акрилової кислоти,  
 ccccccccccccccc) 4-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 dddddddddddddd) 3-(4-фтор-феніл)-2-(2-метил-тіазол-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 eeeeeeeeeeeeeeee) 4-[2-(2-метил-2Н-піразол-3-

іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 ffffffffffffff) 4-(2-тіазол-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін,  
 ggggggggggggggg) 4-[2-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 hhhhhhhhhhhhhhh) 6,7-дихлор-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло [1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін,  
 iiiiiiiiii) (S)-6-бензилоксиметил-3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол,  
 jjjjjjjjjjjj) N,N-диметил-3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-акриламід, та фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри та проліки цих сполук.

Перелічені вище сполуки є лише типовими прикладами речовин згідно з винаходом і жодним чином не обмежують його обсяг.

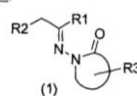
Сполуки, розкриті в цьому описі, можна одержати згідно з поданими нижче схемами та прикладами. Приклади ні в якому разі не можуть розглядатися як такі, що будь-яким чином обмежують способи одержання сполук.

Для фахівця зрозуміло, що введення деяких замісників може спричинити асиметрію сполук Формули (I). Цей винахід охоплює всі енантіомери та суміші енантіомерів, в тому числі рацемати. Серед сполук згідно з винаходом, які містять хіральні центри, перевага віддається індивідуальним енантіомерам.

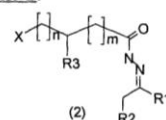
Сполуки згідно з цим винаходом можуть бути одержані за різноманітними методиками; деякі з них ілюстровані поданими нижче Схемами. Для фахівця зрозуміло, що окремі стадії поданих нижче схем можна варіювати з метою одержання сполук Формули (I). Конкретна послідовність стадій, необхідних для одержання сполук Формули (I), залежить від конкретної сполуки, яку треба синтезувати, вихідної сполуки та відносної лабільності заміщених фрагментів.

#### Схема I

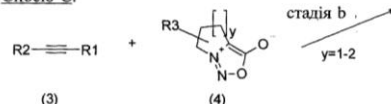
##### Спосіб А:



##### Спосіб В:



##### Спосіб С:



Сполуки Формули (I) можна одержати кількома різними способами синтезу. Згідно зі Схемою I, в Способах А та В застосовується циклізація відповідно заміщеного алкіліденаміно-піролідін-2-ону (1) (Спосіб А) або відповідно заміщеного алканон-алкен-гідрозиду (2) (Спосіб В). Для фахівця зрозумілим є також Спосіб С - конденсація відповідно

заміщеного алкіну (3) із заміщеним синтоном (4) для одержання сполук Формули (I).

Стадія а відображає циклізацію сполуки формули (1) або заміщеної сполуки формули (2), де групи R можуть бути будь-якими групами, визначеними вище як групи R1, R2 або R3 Формули (I). У типовому випадку відповідну сполуку формули (1) вводять в контакт із відповідною основою, яка може утворювати аніон гідрозону, наприклад, діізопропіламідом літію, біс-(триметилсиліл)амідом калію, біс-(триметилсиліл)амідом натрію, гібридом натрію, гібридом літію, гібридом калію, алкілатами натрію (гідроксидом натрію, метилатом натрію або етилатом натрію) або алкілатами калію (гідроксидом калію, метилатом калію, трет-бутилатом калію або етилатом калію), причому перевага серед основ віддається гібриду натрію. Реакцію проводять у відповідному розчиннику, наприклад, в тетрагідрофурані, N,N-диметилформаміді, диметилсульфоксиді або в толуолі, у варіанті, якому віддається перевага, в N,N-диметилформаміді, при температурі приблизно від 0°C до 100°C. Одержані продукти можна виділити та очистити добре відомими в практиці способами, наприклад, осадженням, фільтруванням, екстракцією, випаровуванням, розтиранням, хроматографією та перекристалізацією. Факультативно можна застосувати варіант стадії b за Схемою I для одержання похідних 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-a]піридину, де n=2, з метою одержання відповідних похідних Формули (I), як показано в Спосібі B.

Іншим варіантом одержання сполук Формули (I), зрозумілим для фахівця, є Спосіб C, стадія b за Схемою I, відома та поширена в практиці [Ранганатан та інші - Ranganathan, Darshan; Bamezai, Shakti, Tetrahedron Lett., 1983, 1067-1070]. Наприклад, алкін (3) вводять в реакцію зі сполукою (4) у придатному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані, N,N-диметилформаміді, толуолі або кислоті, у варіанті, якому віддається перевага, у кислоті, при температурі приблизно від 0°C до 150°C. Одержані продукти можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Схема II

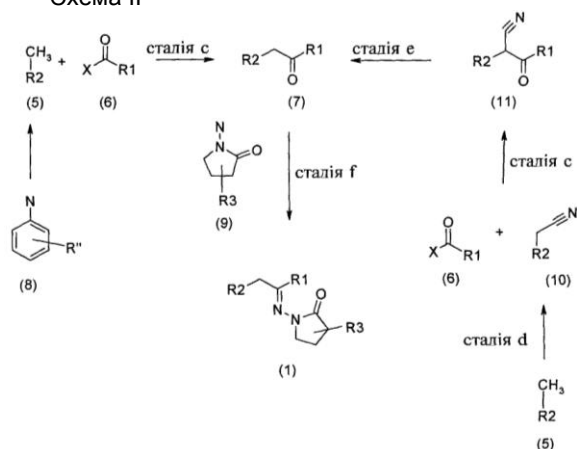


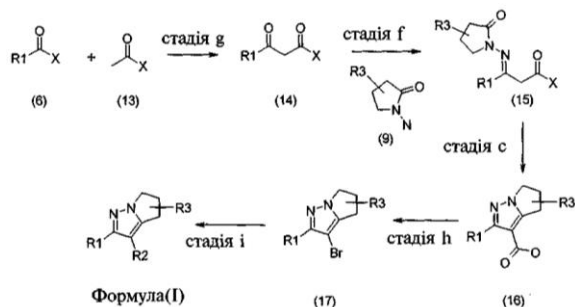
Схема II, стадія с, ілюструє ацилювання придатної ароматичної та/або гетероароматичної сполуки формули (5) придатним карбонільним складним ефіром формули (6) з одержанням сполуки формули (7). Ароматичні та/або гетероаро-

матичні сполуки формули (5) є комерційно доступними або можуть бути одержані шляхом конденсації-циклізації із застосуванням придатного заміщеного арил-гетероариламіну формули (8), де R" має значення, описані вище як замісники R2 у Формулі (I). Наприклад, метилвінілкетон можна ввести в реакцію зі сполукою формули (8) у присутності кислоти для одержання метил-ароматичних або метил-гетероароматичних сполук формули (5). Для ацилювання сполук формули (5) необхідно, щоб група X формули (6) являла собою придатну рухому групу, наприклад, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, дво-заміщений амін, галоїд, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-тіоефір або арилтіогрупу; перевага віддається дво-заміщеному аміну. Реакцію, як правило, проводять у присутності придатної основи, яка може утворювати аніон сполуки формули (5), наприклад, діізопропіламід літію, біс-(триметилсиліл)амід калію, біс-(триметилсиліл)амід літію, біс-(триметилсиліл)амід натрію, гібриду натрію, гібриду літію, гібриду калію, алкілатів натрію (метилату натрію або етилату натрію) або алкілатів калію (метилату калію, трет-бутилату калію або етилату калію), причому перевага серед основ віддається біс-(триметилсиліл)амід калію. Реакцію проводять, як правило, у відповідному розчиннику, наприклад, в тетрагідрофурані, толуолі або їх суміші, при температурі від приблизно -78°C до температури навколишнього середовища. Одержаний продукт - сполуку формули (7) - можна виділити та очистити добре відомими в практиці способами, наприклад, осадженням, фільтруванням, екстракцією, випаровуванням, розтиранням, хроматографією та перекристалізацією. Іншим варіантом ацилювання на стадії с є застосування замість метил-ароматичних або метил-гетероароматичних сполук формули (5) нітрилу формули (10). Одержаний продукт формули (11) можна перетворити в сполуку формули (7) шляхом гідролізу нітрильної групи з подальшим відщепленням карбоксилу. Як правило, сполуку формули (11) розчиняють в розчині галоїдодоводневої кислоти, переважно хлороводню. Реакцію виконують при температурах від приблизно температури навколишнього середовища до температури кипіння протягом приблизно 24 год. Цей тип реакції є добре відомим та поширеним у практиці [Ларок - R.C. Laroc, Comprehensive Organic Transformations, copyright 1989, VCH, с.993]. Сполуки формули (10) можна одержати шляхом оброблення придатної метил-ароматичної або метил-гетероароматичної сполуки агентом галоїдування, наприклад, N-галоїдсукцинімідами, у варіанті, якому віддається перевага, N-бромсукцинімідом, - в чотирехлористому вуглеці та подальшої реакції одержаної галоїдметил-ароматичної проміжної сполуки з джерелом нітрилу, наприклад, ціанідом літію, ціанідом калію або триметилсилілціанідом, у варіанті, якому віддається перевага, ціанідом натрію. Реакцію проводять при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 24 год., як показано для стадії d, і одержують похідні ацетонітрилу формули (10) [Ларок - R.C. Laroc, Comprehensive Organic Transformations, copyright 1989, VCH, с.313; Eur. J. Org. Chem. 1999, 2315-2321].

Згідно зі схемою II, стадія f, для одержання

сполук формули (1) сполуку формули (7) вводять у контакт із придатною сполукою формули (9); цей тип сполук є добре відомим та поширеним у практиці (Тейлор та інші - E.C. Taylor, N.F. Haley, R.J. Clemens, J. Amer. Chem. Soc. 1981, 7743-7752). Як правило, реакцію проводять в кислотному розчиннику, наприклад, в оцтовій кислоті, та в присутності придатного агента зв'язування кислоти, наприклад, піридину або триетиламіну. Реакцію проводять при температурах від приблизно 60°C до температури навколишнього середовища протягом 4-24 год. Продукти реакції можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Схема III



Інший зрозумілий для фахівця варіант одержання сполук Формули (I) показано на Схемі III.

Схема III, стадія g, ілюструє конденсацію за Кляйзенем двох придатних заміщених карбонільних складних ефірів, де X в обох сполуках формули (6) та формули (13) є придатною рухомою групою, описаною вище, у варіанті, якому віддається перевага, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупою. Конденсація за Кляйзенем широко відома та поширена в практиці [Марч - J. March, Advanced Organic Chemistry, copyright 1985, John Wiley and Sons, Inc., cc.437-439]. Продукти формули (14) можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Згідно зі Схемою III, умови стадії f можна застосувати для реакції сполуки формули (14) із придатною сполукою формули (9) для одержання сполуки формули (15). Як правило, реакцію проводять у придатному розчиннику, наприклад, в етанолі, N-метилпіролідіноні або піридині; перевага віддається піридину. Реакцію проводять при температурах від приблизно 60°C до температури навколишнього середовища протягом 4-24 год. Продукти реакції можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Стадія a, як описано вище, ілюструє циклізацію сполуки формули (15) з одержанням факультативно заміщеної сполуки формули (16). Як правило, придатну сполуку формули (15) вводять у реакцію з придатною основою, яка може утворювати аніон гідразону, у варіанті, якому віддається перевага, з гідридом натрію, у придатному розчиннику, у варіанті, якому віддається перевага, в N,N-диметилформаміді, при температурі приблизно від 0°C до 100°C. Факультативно може бути виконаний гідроліз складного ефіру карбонової кислоти формули (16). Продукти реакції можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Стадія h ілюструє перетворення карбонової кислоти формули (16) в галоїдзаміщену сполуку формули (17). Це перетворення добре відоме та поширене в практиці [Ларок - R.C. Laroc,

Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>nd</sup> Ed., copyright 1999, John Wiley and Sons, cc.741-742]. Галоїд у формулі (17) може бути використаний як рухома група в комбінації із заміщеною арил- або гетероарилборною кислотою або її ефіром у присутності придатного паладієвого каталізатора, у варіанті, якому віддається перевага, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), та придатної основи, наприклад, карбонату калію, для подальшого одержання сполук Формули (I) [реакція Судзукі описана в роботі Міряура та інших - Miyaura N., Yanagi T., Suzuki A. The Palladium-Catalyzed Cross Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases. Synth. Commun., 1981, 513-518].

Схема IV

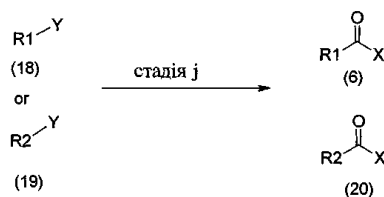


Схема IV, стадія j, ілюструє реакцію карбонілювання для одержання сполук формул (6) та (20), де X є придатною рухомою групою, описаною вище, у варіанті, якому віддається перевага, галоїдом. Для одержання сполук формули (6) та формули (20) використовують відповідно сполуки формули (18) та формули (19). Карбонільну групу в формулі (6) та формулі (20) можна піддавати подальшому синтетичному перетворенню з метою введення рухомої групи X, описаної вище. Група Y може являти собою ароматичний або гетероароматичний галоїдзаміщений фрагмент, і реакцію можна проводити в присутності монооксиду вуглецю, придатного нуклеофілу, наприклад, аміну або спирту, в присутності каталізатора на основі паладію (0) або паладію (II), наприклад, 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен]-дихлорпаладію(II) в дихлорметані, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), біс(трифенілфосфін)паладію(II)-хлориду або паладій(II)-ацетату, трис-(бензиліденацетон)-дипаладію(0), дихлориду паладію, паладій-біс(трифторацетату), у варіанті, якому віддається перевага, 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен]-дихлорпаладію(II) в дихлорметані. Усі реагенти об'єднують у придатному розчиннику, як правило, в тетрагідрофурані, толуолі або диметиловому ефірі етиленгліколю, і перемішують при температурі від приблизно 0°C до 80°C. Усі продукти можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Схема V

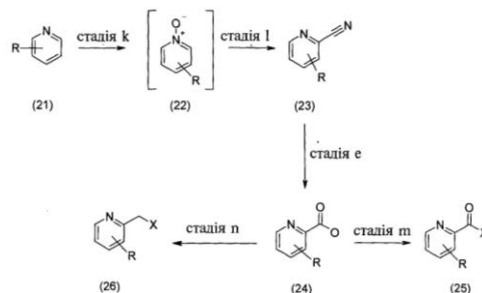
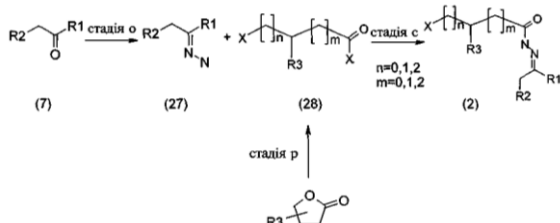


Схема V ілюструє перетворення факультативно заміщених гетероарилів у факультативно заміщені похідні карбонових кислот. Послідовності реакцій такого типу добре відомі та поширені в практиці (Файф - W.K. Fife, J. Org. Chem. 1983, 1375-1377). Типовий приклад цих реакцій подано нижче. Наприклад, на стадії k факультативно заміщений піридин формули (21), де R має значення, описані вище для замісників R1 або R2. Формули (l), обробляють пероксидом водню в оцтовій кислоті при кипінні зі зворотним холодильником. Сполуку формули (23) одержують із неочищеного проміжного продукту формули (22) шляхом видалення розчинника, використаного на стадії k, та додавання джерела нітрилу, у варіанті, якому віддається перевага, триметилсилілціаніду, разом із двозаміщеним галоїдкарбамілом, наприклад, диметилкарбамілхлоридом. Реакцію проводять при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 24 год. Усі продукти можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

За Схемою V, стадія є, нітрил формули (23) гідролізують кислотою і одержують карбонову кислоту формули (24). Як правило, сполуку формули (23) розчиняють в розчині галоїдводневої кислоти, у варіанті, якому віддається перевага, хлороводню. Реакцію проводять при температурах від приблизно температури навколишнього середовища до температури кипіння протягом приблизно 24 год. Цей тип реакції є добре відомим та поширеним у практиці [Ларок - R.C. Laroc, Comprehensive Organic Transformations, copyright 1989, VCH, с.993]. Сполуку формули (24), як показано на стадії m, можна потім перетворити в придатну карбонільну сполуку з рухомою групою, де X - придатна рухома група, описана вище. Це перетворення є добре відомим та поширеним у практиці [Ларок - R.C. Laroc, Comprehensive Organic Transformations, copyright 1989, VCH, с.966].

За альтернативним варіантом, карбонову кислоту формули (24) можна відновити до відповідного спирту дією борану в тетрагідрофурані, а потім перетворити в сполуку з рухомою групою. Це перетворення є добре відомим та поширеним у практиці [Ларок - R.C. Laroc, Comprehensive Organic Transformations, copyright 1989, VCH, с.552 - відновлення; с.335 - перетворення в сполуку з рухомою групою]. Цільові продукти можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Схема VI



нолу, та галоїдводневої кислоти, у варіанті, якому віддається перевага, хлороводню. Одержаний продукт можна виділити та очистити вищезгаданими способами. Сполуки формули (28) є комерційно доступними або можуть бути одержані шляхом розкривання циклу відповідного заміщеного циклічного складного ефіру. Стадія p ілюструє таке розкривання циклу, яке можна виконати шляхом кислотного гідролізу із застосуванням, наприклад, бромоводню з оцтовою кислотою або триметилалюмінію, з одержанням відповідних похідних карбонових кислот, які потім можна перетворити в сполуки формули (28).

На описаній вище стадії c, згідно зі Схемою VI, гідразони формули (27) перетворюють у гідразиди формули (2) шляхом ацилювання сполуками формули (28). Сполука формули (28) може являти собою придатну похідну карбонової кислоти, де X - придатна рухома група, описана вище, у варіанті, якому віддається перевага, галоїд, найкраще хлор, і де n та m можуть означати 1 атом або 2 атоми вуглецю. Реакцію проводять у присутності агента зв'язування кислоти, наприклад, піридину або триетиламіну. Реагенти об'єднують, продукти виділяють та очищують вищезгаданими способами. Перетворення амінів в аміді шляхом ацилювання добре відоме та поширене в практиці [Ларок - R.C. Laroc, Comprehensive Organic Transformations, copyright 1989, VCH, с.979].

Схема VII

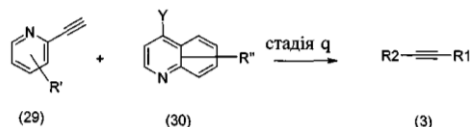
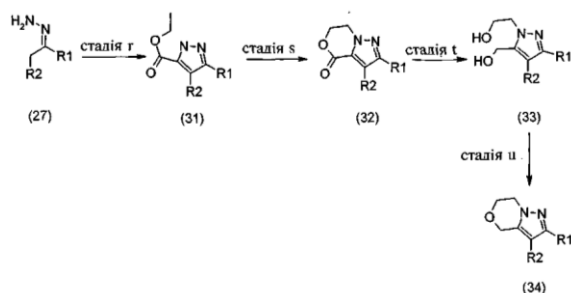


Схема VII ілюструє сполучення алкіну з ароматичною галоїдною похідною в присутності паладію як каталізатора. Така реакція є добре відомою та поширеною в практиці [Райш та інші - J. Reisch, G. Gunagerath, J. Heterocycl. Chem. 1993, 1057-1060; Іноуе та інші - M. Inouye, T. Miyake, M. Furusyo, H. Nakazumi, J. Amer. Chem. Soc. 1995, 12416-12425]. Наприклад, за Схемою VII, стадія q, в реакцію вводять придатний заміщений алкін формули (29) та заміщену сполуку формули (30), де R' та R'' описані вище як замісники відповідно R1 та R2 в Формулі (l), Y може бути придатною рухомою групою, наприклад, галоїдом, а група R може бути однією або кількома групами, описаними вище. Як правило, реакцію проводять шляхом об'єднання сполуки формули (30) з каталізатором на основі паладію(0) або паладію(II), описаним вище, у варіанті, якому віддається перевага, з біс-(трифенілфосфін)паладій(II)-хлоридом, та придатною основою, наприклад, триалкіламіном або піридином, у варіанті, якому віддається перевага, триетиламіном, разом із галогенідом міді(I) для спрощення сполучення зі сполукою формули (29). Усі реагенти об'єднують у придатному розчиннику, як правило, в тетрагідрофурані, толуолі або диметилловому ефірі етиленгліколю, і перемішують при температурі від приблизно 0°C до 80°C. Усі продукти можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Схема VIII



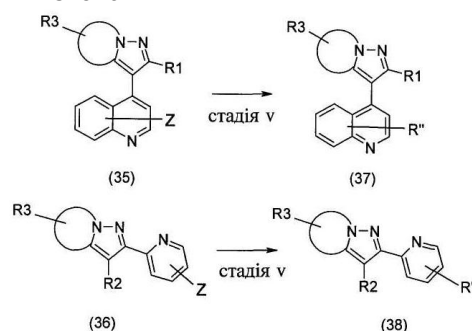
За реакцією стадії s сполуку формули (31) перетворюють у лактон формули (32) шляхом послідовності реакцій. Придатну сполуку формули (31) розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані, N,N-диметилформаміді або толуолі, у варіанті, якому віддається перевага, в N,N-диметилформаміді, при температурі приблизно від 0°C до 80°C. Використовують придатну основу, наприклад, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію, бікарбонат цезію, карбонат літію, карбонат калію, у варіанті, якому віддається перевага, карбонат цезію, в кількості 1-3 молярних еквівалентів, разом із придатним алкілювальним реагентом, наприклад, галоїдзаміщеним спиртом, у варіанті, якому віддається перевага, з 2-брометанолом. Одержані продукти можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Стадія t ілюструє розкриття циклу та відновлення сполуки формули (32) з одержанням сполуки формули (33), яка містить дві спиртові групи. Як правило, реакцію проводять із використанням придатного відновлювального агента, наприклад, боранів (боргідриду натрію, комплексу борану з метилсульфідом або боргідриду калію) або гідридів алюмінію (алюмогідриду літію, алюмогідриду натрію або алюмогідриду калію, у варіанті, якому віддається перевага, алюмогідриду літію). Усі згадані реагенти об'єднують у придатному розчиннику, як правило, в дихлорметані, хлороформі, тетрагідрофурані, діоксані або в діетиловому ефірі, і перемішують протягом від 1 год. до 72 год. при температурі від температури навколишнього середовища до температури кипіння розчинника. Цільовий продукт можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Стадія u ілюструє замикання циклу в сполуці формули (33) з утворенням сполуки формули (34), яка є похідною сполуки Формули (I). Дигідроксильну сполуку формули (33) змішують із відповідною основою, наприклад, із гідридом натрію, гідридом калію, як правило, в кількості 2-4 молярних еквівалента основи на один молярний еквівалент дигідроксильної сполуки. До реакційної

суміші додають придатний сульфонілувальний реагент, наприклад, n-толуолсульфонілхлорид, n-нітробензолсульфонілхлорид, ангідрид трифторметансульфоїкислоти або, у варіанті, якому віддається перевага, метансульфонілхлорид для перетворення гідроксильної групи сполуки формули (33) у придатну рухому групу. Реакцію проводять у придатному розчиннику, наприклад, в дихлорметані, хлороформі, тетрагідрофурані, діоксані або в діетиловому ефірі, у варіанті, якому віддається перевага, в тетрагідрофурані, і перемішують протягом від 1 год. до 24 год. при температурі від приблизно 0°C до температури навколишнього середовища. Цільовий продукт можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Схема IX





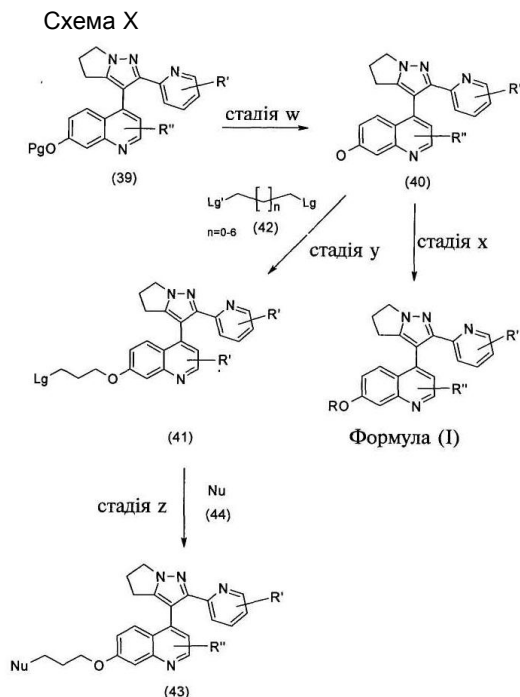


Схема X ілюструє спосіб оброблення гідроксидарильних сполук формули (40) із метою подальшого алкілювання та перетворень для одержання додаткових сполук згідно з цим винаходом, де групи R відповідають поданим вище визначенням. Типові перетворення показано на Схемі X.

Стадія w ілюструє відщеплення групи захисту від захищеного гідроксилу ароматичної сполуки формули (39) з одержанням сполуки формули (40), де символ "Pg" може означати алкілат. Відщеплення групи захисту добре відоме та поширене в практиці (Гріні та Вутс - T.W. Greene, P.G.V. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, copyright 1991, John Wiley and Sons, Inc., с.146-149). Продукт формули (40) можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

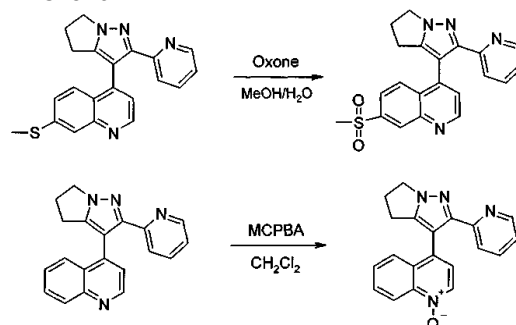
Стадія x ілюструє утворення простого арилового ефіру формули (40) з метою одержання сполуки Формули (I). Одержання простого арилового ефіру добре відоме та поширене в практиці [Марч - J. March, *Advanced Organic Chemistry*, copyright 1985, John Wiley and Sons, Inc., сс.342-343, 589; Манді, Еллерд - B.P. Mundy, M.G. Eller, *Name Reactions and reagents in Organic Synthesis*, copyright 1988, John Wiley and Sons, Inc., сс.242, 530; Сойер та інші - J.S. Sawyer et al, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 6338-6343]. Одержані продукти можна відділити та очистити вищезгаданими способами.

Стадія y ілюструє алкілювання сполуки формули (40) для одержання різноманітним чином заміщених сполук формули (41), де рухомі групи Lg та Lg' можуть означати такі рухомі групи, як галоїди, іони оксонію, алкілперхлорати, складні ефіри амоніоалкансульфонатів, алкілфторсульфонати, нонафлати, трезилати, трифлати та складні ефіри сульфонових кислот, у варіанті, якому віддається перевага, мезилат або тозилат, але не тільки названі сполуки; при цьому Lg та Lg' не є однаковими групами. Як правило, придатну сполуку формули (40) вводять в реакцію з придатною основою, яка здатна утворювати аніон фенолу,

наприклад, із карбонатом літію, карбонатом натрію, карбонатом калію, карбонатом цезію, гідридом натрію, гідридом літію, гідридом калію, причому перевага серед основ віддається карбонату цезію, у присутності сполуки формули (42). Реакцію проводять у придатному розчиннику, наприклад, в тетрагідрофурані, N,N-диметилформаміді, диметилсульфоксиді, диметилацетаміді або толуолі, у варіанті, якому віддається перевага, в N,N-диметилформаміді, при температурі приблизно від 0°C до 100°C. Одержані продукти можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Стадія z ілюструє нуклеофільне заміщення рухомої групи Lg нуклеофілом з утворенням сполуки формули (43). Нуклеофільне заміщення добре відоме та поширене в практиці [Марч - J. March, *Advanced Organic Chemistry*, copyright 1985, John Wiley and Sons, Inc., сс.255-446]. Як правило, сполуку формули (41) вводять в реакцію з нуклеофілами формули (44), які, як правило, є первинні аміни, вторинні аміни, спирти або тіоли, але не тільки такі сполуки. Реакцію проводять у придатному розчиннику, наприклад, в тетрагідрофурані, N,N-диметилформаміді, диметилсульфоксиді, диметилацетаміді або толуолі, у варіанті, якому віддається перевага, в N,N-диметилформаміді, при температурі приблизно від 0°C до 100°C. Одержані продукти можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

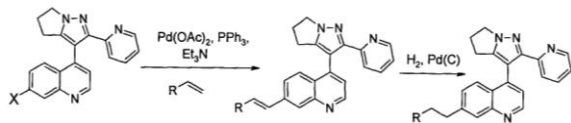
Схема XI



Для фахівця зрозумілі реакції окиснення сполук Формули (I) із метою одержання подальших сполук згідно з цим винаходом. Типові приклади показано на Схемі XI. Наприклад, сполуку, яка містить сірку або азот, можна окиснити до оксиду (по азоту або по сірці) або до діоксиду (по сірці) дією окиснювачів. Як правило, сполуку Формули (I) вводять у контакт з окиснювачем, яким може бути, наприклад, пероксид водню, пероксид ацетоїлу, пероксид бензоїлу, пероксид трет-бутилу, озон, реагент Oxone®, у варіанті, якому віддається перевага, Oxone®, але не тільки ці сполуки, у присутності кислоти, якою може бути, наприклад, хлористоводнева, сірчана, азотна, фосфорна, оцтова, трифтороцтова кислота, у варіанті, якому віддається перевага, оцтова кислота, але не тільки вказані кислоти. Реакцію проводять у придатному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані, воді, спирті, наприклад, в етанолі або метанолі, але не тільки в цих спиртах, у варіанті, якому віддається перевага, в суміші води з тетрагідрофураном, при температурі приблизно від 0°C до 100°C. Окиснення є добре відомим та поширеним у практиці способом (Марч - J. March, *Advanced Organic*

Chemistry, copyright 1985, John Wiley and Sons, Inc., cc.1089-1090).

Схема XII



Для фахівця зрозумілі реакції сполучення з використанням паладієвих каталізаторів із метою одержання подальших сполук згідно з цим винаходом, показані на Схемі XII.

Заміщення арилів можна виконувати із застосуванням сульфонільної рухомої групи X в комбінації із заміщеною арил- або гетероарилборною кислотою або її складним ефіром у присутності придатного паладієвого каталізатора та придатної основи, наприклад, карбонату калію, як описано вище для Схеми III. Іншою реакцією, що виконується в присутності паладієвого каталізатора, є введення алкенільних замісників, яку можна здійснити шляхом взаємодії відповідного галоїдарилу з алкеном у присутності придатної основи, наприклад, триетиламіну, паладієвого каталізатора та придатного ліганду, наприклад, трифенілфосфіну. Одержаний алкен можна відновити шляхом гідрювання і одержати алканову похідну [Реакція Гекка, дивись Уїткомб та інші - NJ. Whitcombe, K.K. Hii, S.E. Hibson, *Advances in the Heck chemistry of aryl bromides and chlorides*, Tetrahedron, 2001, 57(35), 7449-7476].

Для фахівця зрозумілим є також карбонілювання із застосуванням галоїдароматичної сполуки з паладієвим каталізатором в атмосфері монооксиду вуглецю в придатному розчиннику, наприклад, в метанолі, описане вище для Схеми IV.

Схема XIII

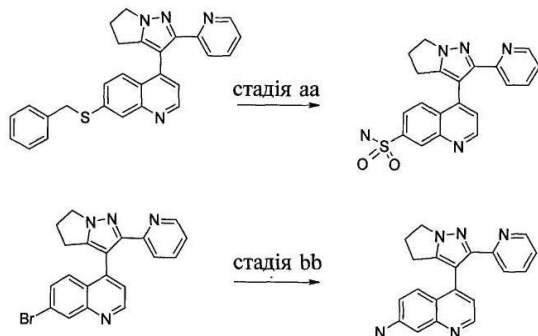
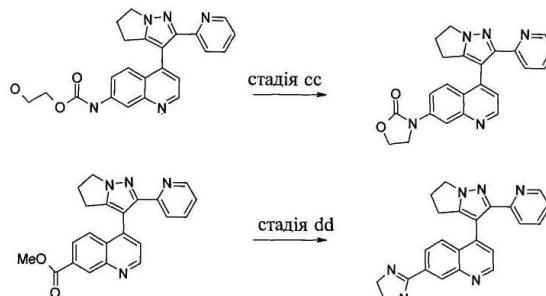


Схема XIII також ілюструє перетворення сполук Формули (I) з метою одержання подальших сполук згідно з цим винаходом. Перетворення бензилтіоарилу в сульфамід показано стадією aa. Типовим способом є оброблення бензилтіоарилу молекулярним хлором у водній оцтовій кислоті, видалення розчинника та подальше сполучення продукту з придатним заміщеним аміном. Для фахівця зрозумілим є також перетворення галоїдарилу Формули (I) у відповідний амін, показане стадією bb. Наприклад, галоїдзаміщений арил обробляють бензофеноніміном та придатною основою, наприклад, метилатом натрію, ізопропілатом натрію або, у варіанті, якому віддається перевага, трет-бутилатом натрію, із застосуванням також паладієвого каталізатора, описаного вище, у

варіанті, якому віддається перевага, біс(дипеніліденацетон)-паладію, з придатним лігандом, наприклад, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-динафтилом. Цей тип амінування добре відомий та поширений в практиці [Прашад та інші - M. Prashad, B. Hu, R. Draper et al., *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 2612-2614].

Схема XIV



Для фахівця зрозумілими є також інші перетворення гетероциклічних замісників, показані на Схемі XIV.

Стадія cc ілюструє циклізацію гідроксietилкарбамінового складного ефіру з одержанням оксазолідинону. Цей тип циклізації добре відомий у практиці [Міцунобу - O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1-28].

Стадія dd ілюструє перетворення складного ефіру арилкарбонової кислоти в 4,5-дигідро-1H-імідазол із використанням кислоти Льюїса, наприклад, триметилалюмінію. Цей тип перетворення добре відомий у практиці [Ніф та інші - G. Neef, U. Eder, G. Sauer, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2824-2826].

Багато сполук згідно з цим винаходом є не тільки інгібіторами кінзи рецепторів TGF- $\beta$ , але також корисними проміжними продуктами для одержання додаткових сполук згідно з цим винаходом. Наприклад, групи складного ефіру можна відновлювати або гідролізувати у відповідні спирти або карбонові кислоти [Ларок - R.C. Laroc, *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>nd</sup> Ed., copyright 1999, John Wiley and Sons, cc.1959-1968]. Ці спирти можна потім активувати та замінювати численними нуклеофілами з метою одержання інших сполук згідно з винаходом [Ларок - R.C. Laroc, *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>nd</sup> Ed., John Wiley and Sons, cc.779-780 (1999)].

Далі, фахівцеві зрозуміло, що для заміщення похідних спиртів відповідними амінами необхідні проміжні продукти мають містити певні відповідні рухомі групи. До таких рухомих груп належать галоїди, іони оксонію, алкілперхлорати, складні ефіри амоніоалкансульфонатів, алкілфторсульфонати, наофлати, трезилати, трифлати та складні ефіри сульфонових кислот, у варіанті, якому віддається перевага, мезилат або тозилат, але не тільки названі сполуки. Способи введення цих груп також добре відомі фахівцям; дивись, наприклад, Марч [J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> Ed., John Wiley and Sons, New York, cc.445-449 (2001)]. Для фахівця зрозуміло, що вторинну аміногрупу можна ввести в реакцію з відповідним реагентом із метою введення групи захисту аміну Pg, наприклад, формілу, ацетилу або, у варіанті, якому віддається перевага, трет-бутоксикарбонілу. Ці групи захисту можна відщепити в будь-який зруч-

ний момент синтезу сполук згідно з цим винаходом. Способи введення та відщеплення груп захисту аміну добре відомі в практиці; дивись, наприклад, Гріні та Бутс [T.W. Greene, P.G.V. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons, New York, розділ 7 (1999)].

Наприклад, вторинні аміни можна ацилювати, алкілювати або сполучати з простими карбоновими кислотами або амінокислотами в стандартних умовах, у присутності реагента пептидного сполучення, факультативно в присутності каталізатора. До придатних реагентів пептидного сполучення належать N,N'-карбонілдіімідазол (CDI), N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід-гідрохлорид (EDC) та 1-(3-(1-піролідиніл)пропіл)-3-етилкарбодіімід (PEPC). Описані форми EDC [Tetrahedron Letters, 34(8), 7685 (1993)] та PEPC [патент США №5,792,763], дуже корисні для одержання сполук згідно з цим винаходом. До придатних каталізаторів сполучення належить N,N'-диметил-4-амінопіридин (DMAP). Такі реакції сполучення добре відомі та поширені в практиці [Ларок - R.C. Laroc, *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>nd</sup> Ed., John Wiley and Sons, ss.1941-1949 (1999)]. Для фахівця зрозуміле також оброблення вторинного аміну фосгеном із придатною основою, наприклад, із піридином, із припиненням реакції аміном або спиртом для одержання придатних похідних сечовини та карбаматів Формули (I) [Марч - J. March, *Advanced Organic Chemistry*, copyright 1985, John Wiley and Sons, Inc., ss.370-371].

Фахівцеві відомі також різноманітні інші перетворення, які можна застосувати в процесі синтезу для одержання корисних та реакційноздатних проміжних продуктів. До таких перетворень належать алкілювання або ацилювання відповідних амінів, О-алкілювання гідроксильних проміжних продуктів або обмін гідроксилу на галоїд [Ларок - R.C. Laroc, *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>nd</sup> Ed., John Wiley and Sons, ss.689-697 (1999)], але не тільки ці реакції.

Фахівцеві зрозуміло також, що не всі замісники в сполуках Формули (I) є стійкими в певних умовах реакцій синтезу таких сполук. Ці фрагменти можна вводити в молекулу на будь-якому зручному для цього етапі синтезу або, в разі необхідності або за бажанням, приєднувати до них і потім відщеплювати групи захисту. Крім того, фахівцеві зрозуміло, що в багатьох випадках послідовність введення фрагментів не має істотного значення.

Фахівцеві зрозуміло, що сполуки Формули (I) у способах А, В або С можуть бути перетворені в форму солей з кислотами з використанням фармацевтично прийнятних кислот. Одержання солей з кислотами добре відоме та поширене в практиці.

Описані нижче підготовчі синтези та приклади додатково ілюструють одержання сполук згідно з цим винаходом і не можуть розглядатися як такі, що будь-яким чином обмежують обсяг винаходу. Фахівцеві зрозуміло, що можливі різноманітні модифікації, які не виходять за межі обсягу винаходу. Усі публікації, згадані в цьому описі, відповідають рівню знань фахівців в галузі, якої стосується винахід.

#### Підготовчий синтез 1

Етиловий складний ефір 4,5-дигідроксивалеріанової кислоти

До розчину етилпент-4-еноату (11,7г, 91,3ммоль) в тетрагідрофурані (420мл) та воді (40мл) додають чотириоксид осмію (1,0г, 4,2ммоль) та N-оксид 4-метилморфоліну (32,5мл, 50% розчин у воді) при кімнатній температурі і перемішують протягом 3год.; по збіганні цього часу хроматографія в тонкому шарі (ТШХ) (SiO<sub>2</sub>, 2% метанолу в дихлорметані, R<sub>f</sub>=0,40) посвідчує відсутність вихідного матеріалу. Суміш концентрують у вакуумі, і хроматографують залишок на SiO<sub>2</sub> (2% метанолу в етилацетаті). Одержують 14,37г (96%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,10 (q, J=7Гц, 2H), 3,60-3,80 (m, 2H), 3,45 (dd, J=7, 11Гц, 1H), 3,00 (bs, 2H), 2,45 (dd, J=1,3, 7Гц, 2H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,25 (t, J=7Гц, 3H).

#### Підготовчий синтез 2

Етиловий складний ефір 5-(трет-бутилдиметил-силілокси)-4-гідроксивалеріанової кислоти.

До розчину складного етилового ефіру 4,5-дигідроксивалеріанової кислоти (7г, 43,2ммоль) та 4-диметиламінопіридину (0,2г, 1,73ммоль) в дихлорметані (145мл) додають при кімнатній температурі в атмосфері азоту трет-бутилдиметилсилілхлорид (7,8г, 51,85ммоль) та триетиламін (6,9мл, 47,52ммоль) і перемішують протягом 18год. Розбавляють суміш дихлорметаном (100мл), промивають водою (100мл), насиченим розчином хлориду амонію і розсолом. Розчин фільтрують і концентрують у вакуумі. Одержують 11,85г (99%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,05 (q, J=7Гц, 2H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 3H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,20 (t, J=7Гц, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

#### Підготовчий синтез 3

Трет-бутилова складний ефір (2-аміно-2-метил-пропіл)-карбаїнової кислоти

Ди-трет-бутилдикарбонат (2,5г, 11,3ммоль) додають частинами до розчину 2-метилпропан-1,2-діаміну (3,0г, 34,0ммоль) в 1,4-діоксані (50мл). Перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 18год., після чого концентрують у вакуумі. Залишок очищають флеш-хроматографією (метанол/дихлорметан, 5:95), і одержують 2,47г (40%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,07-4,87 (m, 1H), 3,08-2,92 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 9H), 1,09 (s, 6H).

#### Підготовчий синтез 4

1-бензилокси-4-феніл-бутан-2-ол

Бензилоксіоцтовий альдегід (3,0г, 20ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (200мл) і охолоджують до -78°C. До цього розчину додають фенілетилмагній-хлорид (1,0М в тетрагідрофурані, 24мл, 24ммоль) і перемішують протягом 1год. Дують суміші нагрітисся до кімнатної температури і перемішують протягом 4год. Додають до суміші хлористоводневу кислоту (1М, 40мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти про-

мивають водою і розсолем, сушать над сульфатом магнію і фільтрують.

Фільтрат концентрують у вакуумі і одержують 4,0г (80%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37-7,10 (m, 10H), 4,56 (s, 2H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,5-3,41 (m, 1H), 3,39-3,29 (m, 1H), 2,9-2,6 (m, 2H), 1,8-1,67 (m, 2H).

Підготовчий синтез 5

1-бензилокси-4-феніл-бутан-2-он

До розчину 1-бензилокси-4-феніл-бутан-2-олу (8,4г, 32,8ммоль) у дихлорметані (400мл) додають суміш хлорхромату піридинію (14,1г, 65,6ммоль) із  $\text{SiO}_2$  (14г) і перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Фільтрують суміш через шар  $\text{SiO}_2$  і концентрують, одержуючи 5,7г (68%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,4-7,14 (m, 10H), 4,6 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,9-2,82 (m, 2H), 2,8-2,72 (m, 2H).

Підготовчий синтез 6

Метилловий складний ефір 4-ацетокси-3-феніл-масляної кислоти

Суміш метилового складного ефіру 4-ацетокси-3-феніл-бут-2-енової кислоти (1,0г, 4,27ммоль), 10% (мас.) паладію на активованому вугіллі (1,0г) та оцтової кислоти (10мл) струшують в атмосфері водню на струшувальному пристрої Парра (Parr® Shaker). Суміш фільтрують через шар целіту (Celite®) і промивають фільтр метанолом. Розчин концентрують у вакуумі і одержують 0,93г (92%) сполуки, вказаної в заголовку.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,40-7,10 (m, 5H), 4,30-4,05 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,55-3,40 (m, 1H), 2,80-2,50 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).

Підготовчий синтез 7

2-оксо-2-феніл-етилловий складний ефір оцтової кислоти

Розчин 2-гідроксіацетофенону (10г, 73,4ммоль), піридину (17,4г, 220,2ммоль), дихлорметану (734мл) і 3 кристалів 4-диметиламінопіридину охолоджують до  $-78^\circ\text{C}$ . До цього розчину додають оцтовий ангідрид (13,9мл, 146,9ммоль), потім нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 18 год. Промивають суміш водою (200мл) і розсолем (200мл), після чого сушать над сульфатом натрію. Фільтрують суміш і концентрують у вакуумі, одержуючи 13г (99%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,9-7,2 (m, 5H), 5,32 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

Підготовчий синтез 8

4-(3-метокси-феніл)-5H-фуран-2-он

Розчиняють 3-метокси-фенілборну кислоту (2,16г, 14,2ммоль) та 5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іловий складний ефір трифторметансульфонової кислоти (Грігг та інші - R. Grigg, P. Kennewell, V. Savic, Tetrahedron, 1994, 5489-5494) в тетрагідрофурані (110мл) і знегажують протягом 15хв. Додають до цього розчину карбонат натрію (3,42г, 32,3ммоль) у воді (10мл) і тетракіс-трифенілфосфін-паладій(0) (0,75г, 0,646ммоль). Нагрівають реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 45хв., охолоджують до кімнатної температури, розбавляють діетиловим ефіром (50мл) і фільтрують через шар целіту. Фільтрат

промивають водою і розсолем, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на  $\text{SiO}_2$  (етилацетат/гексан, 3:7) і одержують 1,9г (71%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої кристалічної речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Підготовчий синтез 9

4-(4-фтор-феніл)-5H-фуран-2-он

Продукт одержують, як описано в Підготовчому синтезі 7, але з використанням 4-фторфенілборної кислоти; одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,50-7,60 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,20 (s, 2H).

Підготовчий синтез 10

4-(3-метокси-феніл)-дигідро-фуран-2-он

До розчину 4-(3-метоксифеніл)-5H-фуран-2-ону (1,9г, 10ммоль) в тетрагідрофурані (100мл) додають нікель Ренея (7,6г, 50% суспензія в воді), і перемішують суміш в атмосфері водню (тиск атмосферний) протягом 18год. при кімнатній температурі. Суміш фільтрують через шар целіту і концентрують у вакуумі, одержуючи 1,54г (80%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої кристалічної речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,25 (m, 1H), 6,75-6,90 (m, 3H), 4,65 (dd,  $J=7,9\text{Гц}$ ,  $J=9\text{Гц}$ , 1H), 4,25 (dd,  $J=7,9\text{Гц}$ ,  $J=9\text{Гц}$ , 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,85 (m, 1H), 2,90 (dd,  $J=8,7$ ,  $17,5\text{Гц}$ , 1H), 2,65 (dd, 1H,  $J=8,7$ ,  $17,5\text{Гц}$ ).

Підготовчий синтез 11

4-(4-фтор-феніл)-дигідро-фуран-2-он

Продукт одержують, як описано в Підготовчому синтезі 9, але з використанням 4-(4-фторфеніл)-5H-фуран-2-ону (1,4г, 7,86ммоль); одержують 1,38г (97,6%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої кристалічної речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,15-7,35 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H), 4,65 (dd,  $J=7,8$ ,  $9\text{Гц}$ , 1H), 4,20 (dd,  $J=7,8$ ,  $9\text{Гц}$ , 1H), 3,70-3,90 (m, 1H), 2,90 (dd,  $J=9$ ,  $17,5\text{Гц}$ , 1H), 2,60 (dd,  $J=9$ ,  $17,5\text{Гц}$ , 1H).

Підготовчий синтез 12

4-бензил-дигідро-фуран-2-он

Суміш 3-бензоілпропіонової кислоти (18г, 101ммоль), карбонату калію (10г, 75ммоль), води (45мл) та формальдегіду (36% водний розчин, 7,8мл, 101ммоль) перемішують при кімнатній температурі протягом 5 діб, нагрівають до  $30^\circ\text{C}$  і перемішують ще протягом 3 діб. Додають до цієї суміші концентровану хлористоводневу кислоту (10мл) до pH5,0, нагрівають при  $50^\circ\text{C}$  протягом 30хв. і охолоджують до кімнатної температури. Екстрагують суміш хлороформом ( $4 \times 200\text{мл}$ ), і об'єднані органічні екстракти промивають карбонатом натрію (10% водний розчин,  $3 \times 100\text{мл}$ ). Сушать розчин над безводним сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, і одержують 4-бензоіл-дигідрофуран-2-он (12г) у вигляді безбарвної рідини.

До розчину 4-бензоіл-дигідрофуран-2-ону (5г) в метанолі (250мл) в реакторі Парра додають хлорид паладію (0,25г). Суміш струшують в атмосфері водню (50 фунтів на кв. дюйм, 345кПа) протягом

Згод. Суміш фільтрують через шар целіту (40г) і концентрують фільтрат. Залишок хроматографують на  $\text{SiO}_2$  (елюент 10% етилацетату в гексані, потім 30% етилацетату в гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку (2,5г, 34% в розрахунку на 3-бензоілпропіонову кислоту) у вигляді безбарвної рідини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,40-7,05 (m, 5H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 2,98-2,70 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H).

Підготовчий синтез 13

4-фенетил-дигідро-фуран-2-он

Суміш метилового складного ефіру 3-бензилоксиметил-5-феніл-пент-2-енової кислоти (3,2г, 13,5ммоль), 10% (мас.) паладію на активованому вугіллі (3,2г) та оцтової кислоти (40мл) завантажують у струшувальний пристрій Парра і струшують в атмосфері водню (45 фунтів на кв. дюйм, 310кПа) протягом 4год. Суміш фільтрують через шар целіту і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в толуолі (30мл), додають п-толуолсульфонову кислоту (0,1г), нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2год. і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на  $\text{SiO}_2$  (елюент 10% етилацетату в гексані, потім 50% етилацетату в гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку (1,2г, 62%) у вигляді безбарвної рідини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,38-7,15 (m, 5H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 2,70-2,50 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Підготовчий синтез 14

4-метил-дигідро-фуран-2-он

Продукт одержують, як описано в Підготовчому синтезі 13, але з використанням 4-метил-5Н-фуран-2-ону (3г, 30,6ммоль); одержують 3,06г (100%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді безбарвної рідини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,45-4,37 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 2H), 2,20-1,99 (m, 1H), 1,21-1,09 (m, 3H).

Підготовчий синтез 15

4-феніл-дигідро-фуран-2-он

Розчин метилового складного ефіру 4-ацетокси-3-фенілмасляної кислоти (4,5г, 19,2ммоль) в 1,4-діоксані (29мл) та сірчаній кислоті (29мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1год., а потім нагрівають при 45°C протягом 18год. Леткі розчинники випаровують, а залишок екстрагують толуолом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою і розсоллом, фільтрують і концентрують, одержуючи сполуку, вказану в заголовку (2,2г, 71%), у вигляді безбарвної рідини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,38-7,1 (m, 5H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,3-4,22 (m, 1H), 3,85-3,7 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 1H).

Підготовчий синтез 16

(R)-5-бензилоксиметил-дигідро-фуран-2-он

До розчину (R)-5-гідроксиметил-дигідрофуран-2-ону (5г, 43,06ммоль) в тетрагідрофурані (130мл) додають гідрід натрію (2,58г, 60% дисперсія в маслі, 64,59ммоль) та йодид тетрабутиламонію (на шпателі) і перемішують протягом 30хв. Додають до суміші бензилбромід (6,18мл, 51,67ммоль) і нагрівають зі зворотним холодильником протягом

Згод. Охолоджують суміш і розбавляють етилацетатом (150мл), промивають насиченим розчином хлориду амонію (150мл) і розсоллом. Сушать суміш над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,87г, 100%) у вигляді світло-жовтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,25-7,40 (m, 5H), 4,63-4,72 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,68 (dd,  $J=10,7$ , 4,0Гц, 1H), 3,58 (dd,  $J=10,7$ , 4,0Гц, 1H), 2,04-2,68 (m, 4H).

Підготовчий синтез 17

(S)-5-бензилоксиметил-дигідро-фуран-2-он

Продукт одержують, як описано в Підготовчому синтезі 16, але з використанням (S)-5-гідроксиметил-дигідрофуран-2-ону (4,0г, 34ммоль); одержують вказану в заголовку сполуку (7,1г, >98%) у вигляді безбарвного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,25-7,40 (m, 5H), 4,63-4,72 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,68 (dd,  $J=10,7$ , 4,0Гц, 1H), 3,58 (dd,  $J=10,7$ , 4,0Гц, 1H), 2,04-2,68 (m, 4H).

Підготовчий синтез 18

Етиловий складний ефір 4-(5-метокси-тетрагідро-фуран-3-іл)-бензойної кислоти

Розчин нітриту натрію (1,67г, 24,2ммоль) у воді (14мл) додають крапля за краплею до охолодженої льодом суміші етил-4-амінобензоату (4,0г, 24,2ммоль) та тетрафторборної кислоти (7,8мл, 48%, 59,78ммоль) і перемішують протягом 30хв. До суміші додають метанол (28,5мл), 2,5-дигідрофуран (3,66мл, 48,4ммоль) і ацетат паладію(II) (70мг, 0,31ммоль), і нагрівають суміш зі зворотним холодильником протягом 30хв. Фільтрують суміш через шар целіту, і розбавляють фільтрат дихлорметаном (100мл). Органічний шар відділяють і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на  $\text{SiO}_2$  (елюент 10% етилацетату в гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку (2,45г, 42%) у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,98 (d,  $J=8,3$ Гц, 2H), 7,27-7,39 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,27-4,40 (m, 3H), 3,61-3,87 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,28-2,70 (m, 1H), 1,91-2,18 (m, 1H), 1,38 (t,  $J=7,1$ Гц, 3H).

Підготовчий синтез 19

4-(4-хлорфеніл)-2-метокси-тетрагідро-фуран

Продукт одержують, як описано в Підготовчому синтезі 18, але з використанням 4-хлораніліну (10,0г, 78,4ммоль); одержують 6,7г (40%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді світло-жовтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,13-7,28 (m, 4H), 5,14 (m, 1H), 4,14-4,31 (m, 1H), 3,54-3,82 (m, 2H), 3,32-3,41 (m, 3H), 2,28-2,63 (m, 1H), 1,87-2,08 (m, 1H).

Підготовчий синтез 20

Етиловий складний ефір 4-(5-оксо-тетрагідро-фуран-3-іл)-бензойної кислоти

До розчину 75% 3-хлорнадбензойної кислоти (2,7г, 11,76ммоль) в дихлорметані (35мл) додають сульфат магнію (2,0г, 16,6ммоль), і перемішують суміш протягом 30хв. Видаляють тверду речовину фільтруванням, і додають до фільтрату комплекс трифториду бору з ефіром (0,5мл, 3,92ммоль) та етиловий складний ефір 4-(5-метокси-тетрагідрофуран-3-іл)-бензойної кислоти (2,45г, 9,8ммоль) в дихлорметані (5мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год., розбавляють діетиловим ефіром (200мл) і промивають 10% розчином тіосульфату натрію (150мл),

насиченим розчином бікарбонату натрію (150мл) і розсолом. Сушать суміш над сульфатом магнію, фільтрують, і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 20% етилацетату в гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку (2,2г, 96%) у вигляді злегка забарвленої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,3Гц, 2H), 4,69 (dd, J=9,0, 7,9Гц, 1H), 4,26-4,42 (m, 3H), 3,82-3,95 (m, 1H), 2,96 (dd, J=17,5, 8,7Гц, 1H), 2,68 (dd, J=17,5, 8,7Гц, 1H), 1,39 (t, J=7,1Гц, 3H).

Підготовчий синтез 21

4-(4-хлорфеніл)-дигідро-фуран-2-он

Продукт одержують, як описано в Підготовчому синтезі 20, але з використанням 4-(4-хлорфеніл)-2-метокситетрагідрофурану (6,78г, 32ммоль); одержують 6,2г (98%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді злегка забарвленої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,17 (d, J=8,5Гц, 2H), 4,65 (dd, J=9,1, 7,8Гц, 1H), 4,23 (dd, J=9,1, 7,8Гц, 1H), 3,70-3,84 (m, 1H), 2,92 (dd, J=17,5, 8,8Гц, 1H), 2,63 (dd, J=17,5, 8,8Гц, 1H).

Підготовчий синтез 22

Бензгідриліден-гідразид 4-гідрокси-3-(3-метокси-феніл)-масляної кислоти

До розчину бензофенон-гідразону (1,57г, 8ммоль) в дихлорметані (20мл) додають краплю за краплею при кімнатній температурі в атмосфері азоту триметилалюміній (12мл, 2М розчин в гексані, 24ммоль). Після перемішування протягом 30хв. додають 4-(3-метоксифеніл)-дигідрофуран-2-он (1,54г, 8ммоль) в дихлорметані (5мл). Нагрівають суміш зі зворотним холодильником протягом 5год., охолоджують до кімнатної температури і розбавляють дихлорметаном (30мл). Додають до суміші 4-н. розчин гідроксиду натрію (30мл), і перемішують протягом 1год. Органічний шар відділяють, промивають розсолом і сушать над сульфатом магнію. Суміш фільтрують, концентрують у вакуумі і хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 2% метанолу в дихлорметані), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,25г, 73%) у вигляді світло-жовтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (bs, 1H), 7,15-7,60 (m, 11H), 6,75-6,95 (m, 3H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,45-3,6 (m, 1H), 3,15-3,40 (m, 2H), 2,15 (m, 1H).

Підготовчий синтез 23

Бензгідриліден-гідразид 3-(4-фтор-феніл)-4-гідрокси-масляної кислоти

Продукт одержують, як описано в Підготовчому синтезі 22, але з використанням 4-(4-фторфеніл)-дигідрофуран-2-ону (1,38г, 7,67ммоль); одержують 2,8г (90%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої кристалічної речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (bs, 1H), 7,15-7,60 (m, 12H), 6,95-7,15 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 1H), 3,20-3,35 (m, 3H).

Підготовчий синтез 24

Бензгідриліден-гідразид 5-(трет-бутил-диметил-силілокси)-4-гідрокси-валеріанової кислоти

Продукт одержують, як описано в Підготовчому

му синтезі 22, але з використанням етилового ефіру 5-(трет-бутил-диметилсилілокси)-4-гідроксивалеріанової кислоти (6,41г, 23,2ммоль); одержують 6,2г (63%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді піни жовтого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (bs, 1H), 7,20-7,60 (m, 10H), 3,65-3,85 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,80 (d, J=4Гц, 1H), 1,70-2,00 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Підготовчий синтез 25

3-(бензгідриліден-гідразинокарбоніл)-2-(3-метокси-феніл)-пропіловий складний ефір метансульфонової кислоти

Розчин бензгідриліден-гідразиду 4-гідрокси-3-(3-метоксифеніл)-масляної кислоти (1,7г, 4,38ммоль) та 4-диметиламінопіридину (26мг, 0,22ммоль) в піридині (15мл) охолоджують до 0°C, додають метансульфонілхлорид (0,4мл, 5,25ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. Розбавляють суміш дихлорметаном (30мл) і промивають 1-н. хлористоводневою кислотою (30мл), насиченим розчином бікарбонату натрію і розсолом. Суміш сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі і хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 2% метанолу в дихлорметані), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,64г, 80%) у вигляді піни жовтого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (bs, 1H), 7,15-7,60 (m, 10H), 6,75-6,95 (m, 4H), 4,50 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,20-3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

Підготовчий синтез 26

3-(бензгідриліден-гідразинокарбоніл)-2-(4-фтор-феніл)-пропіловий складний ефір метансульфонової кислоти

Продукт одержують, як описано в Підготовчому синтезі 25, але з використанням бензгідриліден-гідразиду 3-(4-фторфеніл)-4-гідроксималяної кислоти (2,78г, 7,4ммоль); одержують 2,1г (62%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді піни жовтого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (bs, 1H), 7,20-7,70 (m, 12H), 6,90-7,10 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 2,90 (s, 3H).

Підготовчий синтез 27

3-(бензгідриліден-гідразиноішрбоніл)-1-(трет-бутил-диметил-силілоксиметил)-пропіловий складний ефір метансульфонової кислоти

Продукт одержують, як описано в Підготовчому синтезі 25, але з використанням бензгідриліден-гідразиду 5-(трет-бутил-диметилсилілокси)-4-гідроксивалеріанової кислоти (5,55г, 13ммоль); одержують 6,08г (93%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді піни жовтого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (bs, 1H), 7,50-7,60 (m, 5H), 7,30-7,40 (m, 5H), 4,80-4,90 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 5H), 2,00-2,20 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Підготовчий синтез 28

1-аміно-4-(3-метокси-феніл)-піролідін-2-он

До суспензії 1-(бензгідриліден-аміно)-4-(3-метоксифеніл)-піролідін-2-ону (0,8г, 2,16ммоль) у воді (17мл) додають концентровану хлористоводневу кислоту (0,35мл) і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1год. Концентрують суміш у вакуумі і видаляють воду азеотропною дис-

тиляцією із застосуванням етанолу та толуолу. Залишок розчиняють в метанолі (5мл) і вносять у колонку зі смолою SCX (5г). Колонку елюють метанолом і 2М розчином аміаку в метанолі. Придатні фракції елюють концентрують і одержують вказану в заголовку сполуку (402 мг, 92%) у вигляді білої кристалічної речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,25 (t, J=8Гц, 1H), 6,75-6,85 (m, 3H), 4,20 (bs, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,45-3,60 (m, 2H), 2,80 (dd, J=9, 17Гц, 1H), 2,50 (dd, J=9, 17Гц, 1H).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (за винятком спеціально вказаних випадків):

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
29	(S)-1-аміно-5-бензилоксиметил-піролідін-2-он	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,26-7,37 (m, 5H), 4,53 (s, 2H), 3,89 (bs, 2H), 3,68-3,89 (m, 2H), 3,46-3,54 (m, 1H), 2,26-2,53 (m, 2H), 1,90-2,15 (m, 2H)
30	Етиловий складний ефір 4-(1-аміно-5-оксо-піролідін-3-іл)-бензойної кислоти	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,02 (dd, J=6,7, 1,7 Гц, 2H), 7,28 (dd, J=6,7, 1,7 Гц, 2H), 4,37 (t, J=7,1 Гц, 2H), 4,14 (bs, 2H), 3,93 (dd, J=8,4, 7,4 Гц, 1H), 3,51-3,68 (m, 2H), 2,87 (dd, J=17,0, 9,0 Гц, 1H), 2,53 (dd, J=17,0, 7,8 Гц, 1H), 1,39 (t, J=7,1 Гц, 3H)
31	1-аміно-4,4-диметил-піролідін-2-он	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 4,20 (bs, 2H), 3,25 (s, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,22 (s, 6H)
32	(R)-1-аміно-5-бензилоксиметил-піролідін-2-он	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,26-7,37 (m, 5H), 4,53 (s, 2H), 3,89 (bs, 2H), 3,68-3,89 (m, 2H), 3,46-3,54 (m, 1H), 2,26-2,53 (m, 2H), 1,90-2,15 (m, 2H)
33	1-аміно-4-(4-хлорфеніл)-піролідін-2-он	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,31-7,41 (m, 4H), 4,03 (t, J=7,7 Гц, 1H), 3,72-3,88 (m, 1H), 3,59 (t, J=7,7 Гц, 1H), 2,91 (dd, J=17,4, 8,9 Гц, 1H), 2,57 (dd, J=17,4, 8,9 Гц, 1H)
34	1-аміно-4-(4-фторфеніл)-піролідін-2-он	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,15-7,30 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H), 4,20 (bs, 2H), 3,80-3,95 (m, 1H), 3,45-3,6 (m, 2H), 2,80 (dd, J=9,3, 23,6 Гц, 1H), 2,50 (dd, J=8,4, 23,6 Гц, 1H)
35	1-аміно-5-гідроксиметил-піролідін-2-он	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 4,20 (bs, 2H), 4,00 (dd, J=2,4, 12 Гц, 1H), 3,65-3,80 (m, 1H), 3,60 (dd, J=4,4, 12 Гц, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,30-2,55 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 1H)
36	Гідрохлорид 1-аміно-3-метилпіролідін-2-ону	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 1,21 (d, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 7,10 (bd s, 1H) MS ES <sup>+</sup> m/e 115 (M+1)
37	Гідрохлорид 1-аміно-3-бензилпіролідін-2-ону	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$ 1,66 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 7,18-7,30 (m, 5H)

#### Підготовчий синтез 38

##### Гідрохлорид 1-амінопіролідін-2-ону

До розчину бензофенон-гідразону (100г, 510ммоль) та піридину (41мл, 510ммоль) в безводному дихлорметані (520мл) додають в атмосфері азоту 4-хлорбутирилхлорид (57мл, 510ммоль) із такою швидкістю, щоб на протязі додавання підтримувалося слабе кипіння суміші (зі зворотним холодильником). Перемішують суміш протягом 0,5год. і виливають у воду (1л). Розділяють шари, органічний шар промивають розсолем, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи як залишок бензгідріліден-гідразид 4-хлормасляної кислоти.

MS ES<sup>+</sup> m/e 303,1 (M+1).

Цей залишок розчиняють в тетрагідрофурані (1,5л), охолоджують на водяній бані з льодом, додають частинами 60% гідрід натрію, суспендований в мінеральному маслі (20г, 498ммоль), і перемішують протягом 1год. До суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію (1л) та етилацетат (1л). Розділяють шари, органічний розчин промивають розсолем, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи як залишок 1-(бензгідріліденаміно)-піролідін-2-он.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58-7,62 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 4H), 7,29-7,36 (m, 4H), 3,31 (t, J=7Гц, 2H), 2,32 (t, J=7Гц, 2H), 1,91 (квінтет, J=7Гц, 2H); MS ES<sup>+</sup> m/e

267,1 (M+1).

Цей залишок суспендують у воді (3л), додають концентровану хлористоводневу кислоту (80мл) і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1,5год. Охолоджують розчин до кімнатної температури і двічі екстрагують дихлорметаном. Водну частину концентрують у вакуумі з подальшим азотропним видаленням води трьома порціями абсолютного етанолу та трьома порціями толуолу, і одержують вказану в заголовку сполуку (56г, 81%) у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,58 (t, J=7Гц, 2H), 2,33 (t, J=7Гц, 2H), 2,04 (квінтет, J=7Гц, 2H), мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для  $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$  (p+1): m/z=100,0637. Встановлено: 100,0641.

#### Підготовчий синтез 39

##### (L)-N-нітрозопролін

Розчин 30г L-проліну в 100мл води та 20мл концентрованої хлористоводневої кислоти охолоджують в бані з льодом і додають 25г нітриту натрію протягом 10хв. Перемішують суміш протягом 1год. і концентрують у вакуумі при мінімальному нагріванні. Розбавляють суміш 1-н. хлористоводневою кислотою (100мл) і екстрагують хлороформом (150мл) та дихлорметаном (2×200мл). Органічні розчини об'єднують, сушать (сульфат магнію) і концентрують у вакуумі. Залишок кристалізують із суміші дихлорметану з гексаном, і одержують 5,58г (L)-N-нітрозопроліну.

MS ES<sup>+</sup> m/e 145 (M+1), MS ES<sup>-</sup> m/e 143 (M-1).

#### Підготовчий синтез 40

За N-піролідиногрупа[1,2-C] 1,2,3-оксадіазолін-3-он

(L)-N-нітрозопролін (1,08г, 7ммоль) розчиняють в діетиловому ефірі (180мл). Цей розчин додають до трифтороцтового ангідриду (1,5мл), охолодженого в бані з льодом. Перемішують суміш протягом 6год. на льодовій бані, випаровують при мінімальному нагріванні і хроматографують на  $\text{SiO}_2$  (градієнтне елювання від 0% до 100% етилацетату в гексані), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,75г, 85%) у вигляді масла.

MS ES<sup>+</sup> m/e 127 (M+1).

#### Підготовчий синтез 41

##### 1-(бензиліден-аміно)-3-метил-піролідін-2-он

До охолодженої льодом суміші води (48мл) та концентрованої хлористоводневої кислоти (20,4мл) додають при перемішуванні розчин нітриту натрію (16,5г, 240ммоль) у воді (48мл) протягом 20хв. Цей розчин нітриту натрію додають до розчину 3-метилпіролідинону (10,11г, 102ммоль) у воді (60мл) протягом 30хв. при охолодженні реакційної суміші на льодо-сольовій бані. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. на льодо-сольовій бані і екстрагують хлористим метиленом (2×300мл). Органічні екстракти об'єднують, сушать (сульфат магнію) і випаровують, одержуючи 9,22г (71%) проміжної N-нітрозосполуки у вигляді масла. Утворення продукту підтверджується ТШХ (елюент 5% метанолу в хлороформі). Неочищену N-нітрозосполуку (9,22г, 72ммоль) розчиняють в льодяній оцтовій кислоті (37,5мл) і охолоджують на льодовій бані. Додають цинковий пил (17,5г, 270ммоль) з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 21°C. Через 1год. розбавляють реакційну суміш водою (125мл),

фільтрують і промивають солі цинку водою (25мл). До фільтрату додають бензальдегід (5,3г, 50ммоль), і перемішують суміш протягом 2год. Білий осад відділяють фільтруванням і промивають водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

MS ES<sup>+</sup> m/e 203 (M+1).

Підготовчий синтез 42

1-хлорметил-4-фторнафталін

Суміш 1-фторнафталіну (5,5г, 37,6ммоль), параформальдегіду (2,5г, 83ммоль), льодяної оцтової кислоти (3,5мл), фосфорної кислоти (2мл) та концентрованої хлористоводневої кислоти (5мл) нагрівають при 85°C протягом 15год. Виливають реакційну суміш у воду і тричі екстрагують дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднують, промивають водою та розсолон, сушать (сульфат натрію), фільтрують і випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,53г, 98%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,12-8,19 (m, 2H), 7,67 (ddd, J=8, 7, 1Гц, 1H), 7,61 (ddd, J=8, 7, 1Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8, 5Гц, 1H), 7,09 (dd, J=10, 8Гц, 1H), 5,02 (s, 2H).

Підготовчий синтез 43

2-(бензилокси)-1-метокси-4-нітробензол

Розчин 2-метокси-5-нітрофенолу (54,3г, 321ммоль), бензилброміду (26,5мл, 223ммоль) та карбонату цезію (73г, 223ммоль) в N,N-диметилформаміді (250мл) перемішують протягом 24год. при кімнатній температурі. Розподіляють суміш між водою та етилацетатом. Розділяють шари і промивають органічний шар тричі водою, один раз розсолон, сушать (сульфат натрію), фільтрують і випаровують, одержуючи неочищений твердий продукт. Цей неочищений продукт перекристалізують з етилацетату і одержують вказану в заголовку сполуку (56,4г, 68%) у вигляді білої кристалічної речовини.

MS ES<sup>+</sup> m/e 260 (M+1).

Підготовчий синтез 44

3-бензилокси-4-метокси-феніламін

До розчину 2-(бензилокси)-1-метокси-4-нітробензолу (35,35г, 136ммоль) в суміші етилацетату з етанолом (1:1; 640мл) по частинах додають при 80°C гідрат хлориду олова(II) протягом 25хв. Суміш нагрівають при вказаній температурі протягом 5год. Дають суміші охолотитися до кімнатної температури і перемішують протягом 2 діб. Виливають суміш у воду (1л) і нейтралізують твердим бікарбонатом натрію. Екстрагують суміш тричі етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою і розсолон, сушать (сульфат натрію), фільтрують і випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла темно-коричневого кольору.

MS ES<sup>+</sup> m/e 230 (M+1).

Підготовчий синтез 45

2-бром-5-фторпіридин

Цей синтез виконують за методикою, аналогічно описаній в Org. Synt. Coll Vol. 3, с.136, для одержання 2-бромпіридину з 2-амінопіридину, але з використанням 2-аміно-5-фторпіридину; одержують вказану в заголовку сполуку (47,5г, 55%) у вигляді масла червоного кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,3 (ddd, 1H), 7,5 (dd, 1H),

8,3 (d, 1H).

Підготовчий синтез 46

Етил 5-фторпіридин-2-карбоксилат

Суміш 2-бром-5-фторпіридину (5,00г, 28,4ммоль), ацетату натрію (9,33г, 114ммоль) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпалладію(II):CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,464г, 0,57ммоль) в етанолі (80мл) завантажують в реактор Парра високого тиску, створюють в реакторі атмосферу монооксиду водню (50 фунтів на кв. дюйм, 345кПа) і нагрівають при 80-100°C протягом 4год. Охолоджують реактор, видаляють леткі речовини у вакуумі, а залишок розподіляють між етилацетатом та водою. Екстракт в етилацетаті промивають водою і розсолон, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і випаровують, одержуючи темнозбарвлену тверду речовину. Цей залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 10% етилацетату в гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку (2,8г, 58%) у вигляді білої твердої речовини, яку перекристалізують із гексану, одержуючи білі кристали; т.пл. 61-63°C.

Підготовчий синтез 47

Метилловий складний ефір 6-метил-піридин-2-карбонової кислоти

До суспензії 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти (10г, 72,9ммоль) в хлористому метилені (200мл), охолодженій до 0°C, додають метанол (10мл), 4-диметиламінопіридин (11,6г, 94,8ммоль) та EDC (18,2г, 94,8ммоль). Перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 6год., промивають водою і розсолон і сушать над сульфатом натрію. Фільтрують суміш і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 50% етилацетату в гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку (9,66г, 92%) у вигляді безбарвної рідини.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93-7,88 (m, 1H), 7,75-7,7 (m, 1H), 7,35-7,3 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

Підготовчий синтез 48

6-пропілпіридин-2-карбонова кислота

Розчин 6-пропіл-піридин-2-карбонітрилу (9,1г, 61,9ммоль) в 6-н. хлористоводневій кислоті нагрівають зі зворотним холодильником протягом 18 год. Охолоджують суміш до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Залишок розподіляють між дихлорметаном та водою. Водну частину доводять до pH6 насиченим водним розчином бікарбонату натрію і п'ять разів екстрагують дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднують, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі; одержують вказану в заголовку сполуку (8,32г, 81%) у вигляді білої твердої речовини.

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> (p+1): m/z=166,0868. Знайдено: 166,0874.

Підготовчий синтез 49

6-ізопропілпіридин-2-карбонова кислота

Продукт одержують, як описано в Підготовчому синтезі 48, але з використанням 6-ізопропіл-піридин-2-карбонітрилу (6,35г, 43,4ммоль); одержують 6,62г (92%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини.

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> (p+1): m/z=166,0868. Знайдено: 166,0867.

Підготовчий синтез 50



Гідрохлорид 6-етилпіридин-2-карбонової кислоти

Продукт одержують за методикою, аналогічною описаній в Підготовчому синтезі 48, за тим винятком, що використовують 6-етил-піридин-2-карбонітрил (7,94г, 60,1ммоль) в 6-н. хлористоводневій кислоті (150мл), суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 18год, охолоджують до кімнатної температури, концентрують суміш у вакуумі і випаровують чотири рази спільно з толуолом, одержуючи 12,5г (72%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub> (p+1): m/z=152,0712. Знайдено: 152,0701.

Підготовчий синтез 51

Метил 3-фторбензоат

До розчину 3-фторбензойної кислоти (3,0г, 21,4ммоль) в метанолі (71мл) додають крапля за краплею при 0°C тіонілхлорид (3,1мл, 42,8ммоль). Перемішують розчин протягом 15хв. при 0°C, 2,5год. при кімнатній температурі і 2год. при 50°C. Концентрують реакційну суміш у вакуумі і розчиняють залишок в етилацетаті (150мл). Органічний розчин промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×100мл), розсоллом (100мл) і сушать над сульфатом натрію. Відділяють розчин декантацією і концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,61г, 79%) у вигляді прозорого безбарвного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 3,85 (s, 3H).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (за винятком спеціально вказаних випадків):

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
52	Метил 2-фторбензоат	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,91 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,32 (s, 3H)
53	Метил 4-фторбензоат	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,03 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 3,92 (s, 3H)
54	Метил хінолін-2-карбоксилат	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,28 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 4,03 (s, 3H)
55	Метил 4-етилпіридин-2-карбоксилат	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,58 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 1,21 (m, 3H)
56	Метил 1,8-нафтиридин-2-карбоксилат	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,18 (m, 1H), 8,22 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 3,92 (s, 3H)
57	Метил 6-хлорпіколінат	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,05 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 3,95 (s, 3H)
5	Метил 4-хлорпіколінат	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): (за даними ЯМР співвідношення ротамерів приблизно 4:1; подано характеристики для основного ротамеру) δ 8,53 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 3,92 (s, 3H)
59	Метилловий складний ефір 4-фтор-3-трифторметилбензойної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,30-8,50 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 3,90 (s, 3H)
60	Метилловий складний ефір 2-фтор-3-трифторметилбензойної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,15 (t, J=5 Гц, 1H), 7,75 (t, J=5 Гц, 1H), 7,35 (t, J=5 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H)
61	Метилловий складний ефір 6-пропілпіридин-2-карбонової кислоти	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub> (p+1): m/z= 180,1025 Знайдено: 180,1030
62	Метоксиметиламід 6-ізопропілпіридин-2-карбонової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,69 (t, J=8 Гц, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,23 (d, J=8 Гц, 1H), 3,81 (br s, 3H), 3,41 (br s, 3H), 3,10 (септет, J=7 Гц, 1H), 1,30 (d, J=7 Гц, 2H)
63	Метоксиметиламід 6-етилпіридин-2-карбонової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,67 (t, J=8 Гц, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,23 (d, J=8 Гц, 1H), 3,78 (br s, 3H), 3,40 (br s, 3H), 2,86 (q, J=8 Гц, 2H), 1,31 (t, J=8 Гц, 3H)
65	Метокси-метил-амід 6-метил-піридин-2-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 181 (M+1)

Підготовчий синтез 66

Піразин-2-карбонової кислоти метокси-метил-

амід

До розчину піразин-2-карбонової кислоти (2,0г, 16,1ммоль) в хлористому метилені (54мл) додають при 0°C оксалілхлорид (7,1мл, 80,6ммоль) та N,N-диметилформамід (0,12мл, 1,6ммоль). Через 10хв. відставляють охолоджуючу баню, і перемішують реакційну суміш протягом 18 год при кімнатній температурі. Концентрують реакційну суміш у вакуумі. Маслянистий залишок розчиняють у хлористому метилені (54мл), і додають гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну (2,36г, 24,15ммоль) і триетиламін (11,2мл, 80,6ммоль). Перемішують реакційну суміш протягом 3год при кімнатній температурі і розбавляють хлористим метиленом. Одержану суміш промивають водою (50мл), насиченим водним розчином бікарбонату (50мл) і розсоллом (100мл) і концентрують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,35г, 88%) у вигляді масла коричневого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51 (s, 3H).

MS (Cl, метан) m/e 168 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (за винятком спеціально вказаних випадків):

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
67	Метокси-метил-амід 6-хлор-піридин-2-карбонової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,75 (t, J=8,00Гц, 1H), 7,50-7,70 (m, 1H), 7,40 (d, J=8,00Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,38 (s, 3H)
68	Метокси-метил-амід 6-метил-піридин-2-карбонової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)

Підготовчий синтез 69

Метилловий складний ефір 3-бензилоксиметил-5-феніл-пент-2-єнової кислоти

Метил-(трифенілфосфоранілідієн)-ацетат (1екв.) і 1-бензилокси-4-фенілбутан-2-он (1екв.) розчиняють в толуолі і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 18 год. Додають додаткову кількість метил-(трифенілфосфоранілідієн)-ацетату і нагрівають зі зворотним холодильником ще протягом 18год. Видаляють розчинник у вакуумі, залишок суспендують у гексані і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,4-7,1 (m, 10H), 6,08 (s, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,9 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,9-2,55 (m, 4H).

Способом, описаним вище, одержують названу нижче сполуку (якщо не задане інше):

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
70	4-ацетокси-3-феніл-бут-2-єнової кислоти метилловий складний ефір	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,4-7,1 (m, 5H), 6,05-5,59 (m, 1H), 4,8-4,77 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 2,1 (s, 3H)

Підготовчий синтез 71

(4-фторнафталін-1-іл)ацетонітрил

Розчин 1-хлорметил-4-фторнафталіну (5,45г, 5,66ммоль), ціаніду натрію (333мг, 6,79ммоль) та води (2мл) в N,N-диметилформаміді (30мл) пере-

Суміш етил-4-бромхінолін-2-карбоксилату (2,80г, 10,0ммоль, J. Org. Chem. 1947, 12, 456), триетиламіну (1,7мл, 12ммоль), біс(трифенілфосфін)-паладій(II) хлориду (0,561г, 0,80ммоль), CuI (0,114г, 0,60ммоль) та 2-етинілпіридину (1,11г, 10,8ммоль) в ацетонітрілі

(80мл) нагрівають при 75-80°C протягом 18год. в запаяній трубці. Додають додаткові кількості триетиламіну (0,85мл, 6,1ммоль), біс(трифенілфосфін)-паладій(II) хлориду (0,23г, 0,40ммоль) та CuI (0,055г, 0,29ммоль), і нагрівають суміш ще протягом 18год. Концентрують суміш у вакуумі і розподіляють між водою та хлороформом. Екстракти у хлороформі промивають розсолон і випаровують. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 50% етилацетату в гексані), і одержують 1,52г (50%) твердої речовини жовтого кольору. Переосадженням з етилацетату одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтих кристалів: т.пл. 129-131°C. MS ES<sup>+</sup> m/e 303 (M+1).

Підготовчий синтез 81

3-бензил-4-броммасляна кислота

Суміш 4-бензил-дигідрофуран-2-ону (1,0г, 5,6ммоль), оцтової кислоти (1,7мл), HBr (33% розчин в оцтовій кислоті, 2,0мл) нагрівають при 80°C протягом 4год. Охолоджують суміш до кімнатної температури, виливають в суміш води з льодом (20мл) і екстрагують хлороформом (2×30мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою і розсолон, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи 3-бензил-4-броммасляну кислоту (1,5г, 99%) у вигляді безбарвної рідини.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,30-7,12 (m, 5H), 3,58-3,35 (m, 2H), 2,80-2,38 (m, 5H).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Синтез №	Продукт	Фізичні характеристики
82	3-бромметил-5-феніл-валеріанова кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,40-7,20 (m, 5H), 3,70-3,65 (m, 2H), 2,85-2,50 (m, 4H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H)
83	4-бром-3-феніл-масляна кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 11,3-10,5 (br s, 1H), 7,4-7,2 (m, 5H), 3,7-3,42 (m, 3H), 3,1-2,98 (m, 1H), 2,8-2,68 (m, 1H)
84	4-бром-3-метил-масляна кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,55-3,33 (m, 2H), 2,69-2,55 (m, 1H), 2,41-2,21 (m, 2H), 1,17-1,02 (m, 3H)

Підготовчий синтез 85

(1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліден)-гідразид 3-бензил-4-броммасляної кислоти

Суміш 3-бензил-4-броммасляної кислоти (2,0г, 7,78ммоль) і тіонілхлориду (6,0ммоль) нагрівають при 80°C протягом 2год. Випаровують тіонілхлорид і одержують 3-бензил-4-бромбутирилхлорид (2,1г, 99%) у вигляді безбарвної рідини.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25-7,11 (m, 5H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,60-2,57 (m, 1H).

Розчин (1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліден)-гідразину (2,25г, 8,40ммоль) в безводному дихлориметані (100мл) та піридині (1,81мл, 22,4ммоль) охолоджують до -78°C, додають розчин 3-бензил-4-бромбутирилхлориду (2,1г, 7,8ммоль) в дихлориметані (10мл) і перемішують протягом 2год. Додають до суміші метанол (3мл), перемішують протягом 10хв. і розбавляють насиченим розчином хлориду амонію (30мл). Суміш розбавляють дихлориметаном (300мл), промивають водою (2×50мл) і розсолон (50мл), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок переосаджують з діетилового ефіру і одержують вказану в заголовку сполуку (2,3г, 60%)

у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,88-8,82 (m, 1H), 8,68-8,60 (m, 2H), 8,30-8,15 (m, 2H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 7H), 7,00-6,92 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,98-2,80 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 1H).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
86	(1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліден)-гідразид 3-бензил-4-броммасляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70-8,65 (m, 1H), 8,50-8,55 (m, 1H), 8,30-8,12 (m, 3H), 7,88-7,60 (m, 4H), 7,30-7,10 (m, 5H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,70-3,50 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,90-2,10 (m, 6H)
87	(1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліден)-гідразид 4-бром-3-феніл-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75-8,61 (m, 2H), 2,27-8,0 (m, 2H), 7,8-7,6 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 6H), 6,88-6,8 (m, 1H), 5,25-5,2 (m, 1H), 4,78-4,7 (m, 1H), 3,4-3,33 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,7-2,48 (m, 2H), 2,4-2,3 (m, 1H)
88	[2-хінолін-4-іл-1-(3-триформетил-феніл)-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,82-8,86 (m, 1H), 8,12-8,18 (m, 1H), 7,81-7,60 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,20-7,40 (m, 3H), 4,3-4,38 (m, 2H), 2,60-2,86 (m, 4H)
89	[2-хінолін-4-іл-1-(4-триформетил-феніл)-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,10-9,00 (s, 1H), 9,80-9,70 (m, 1H), 8,22-8,00 (m, 2H), 7,85-7,55 (m, 6H), 6,90-6,80 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H)
90	[2-хінолін-4-іл-1-(3-триформетил-феніл)-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75-8,70 (s, 1H), 8,30-8,05 (m, 2H), 7,98-7,60 (m, 6H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,00-1,70 (m, 4H)
91	[2-хінолін-4-іл-1-(4-триформетил-феніл)-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75-8,70 (s, 1H), 8,20-7,95 (m, 3H), 7,80-7,40 (m, 4H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,00-1,70 (m, 4H)
92	[1-(4-хлорфеніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,9-8,7 (m, 1H), 8,25-8,0 (m, 3H), 7,85-7,5 (m, 4H), 7,34-7,15 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,63-3,4 (m, 2H), 2,8-2,7 (m, 2H), 3,37-2,3 (m, 2H), 1,9-1,5 (m, 2H)
93	[1-(3-хлорфеніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,9-8,7 (m, 1H), 8,25-8,1 (m, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,82-7,65 (m, 2H), 7,5-7,45 (m, 1H), 7,35-7,2 (m, 2H), 6,9-6,85 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,7 (s, 1H), 3,6-3,4 (m, 2H), 2,8-2,7 (m, 2H), 2,37-2,3 (m, 2H), 1,9-1,5 (m, 2H)
94	[1-(3-фтор-5-триформетил-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15-9,05 (s, 1H), 8,80-8,70 (m, 1H), 8,26-8,20 (m, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,85-7,60 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H)
95	[2-хінолін-4-іл-1-(3-фтор-5-триформетил-феніл)-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75-8,70 (s, 1H), 8,30-8,05 (m, 2H), 7,98-7,60 (m, 6H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,00-1,70 (m, 4H)
96	[1-феніл-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,70 (m, 1H), 8,25-8,05 (m, 2H), 7,95-7,65 (m, 4H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,00-6,90 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,0-1,80 (m, 4H)
97	[1-феніл-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,75 (m, 1H), 8,15-7,95 (m, 2H), 7,80-7,50 (m, 4H), 7,40-7,10 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H)
98	[2-[1,10]фенантролін-4-іл-1-піридин-2-іл-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,2-9,12 (m, 1H), 9,0-8,9 (m, 2H), 8,45-8,38 (m, 1H), 8,3-8,1 (m, 3H), 7,9-7,6 (m, 3H), 7,3-7,2 (m, 1H), 7,1-7,03 (m, 1H), 3,6-3,45 (m, 2H), 2,5-2,43 (m, 2H), 1,9-1,63 (m, 4H)
99	[2-(2-хлор-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,90-8,80 (s, 1H), 8,55-8,50 (m, 1H), 8,30-8,10 (m, 3H), 7,90-7,65 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H)
100	[2-(6,8-диметокси-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70-8,65 (m, 1H), 7,97-7,9 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,77-6,67 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,65-3,55 (m, 2H), 2,6-2,45 (m, 5H), 2,18-1,98 (m, 2H)
101	[1-(6-бром-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,20-9,0 (br, 1H), 8,80-8,75 (m, 1H), 8,22-8,10 (m, 2H), 7,80-7,55 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H)
102	[2-(6,8-диметокси-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80 (s, 1H), 8,65-8,50 (m, 2H), 7,8-7,7 (m, 1H), 7,35-7,2 (m, 2H), 7,0-6,93 (m, 1H), 6,8-6,7 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,65-3,55 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 2H)

103	[1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,95-8,88 (m, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 8,2-8,12 (m, 1H), 8,0-7,90 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 4H)
104	[1-(3-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 384 (M+1)
105	[1-(2-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 384 (M+1)
106	[1-(4-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 384 (M+1)
107	[2-хінолін-4-іл-1-(3-трифторметокси-феніл)-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 450 (M+1)
108	[1-(4-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 398 (M+1)
109	[2-хінолін-4-іл-1-(3-трифторметокси-феніл)-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 464 (M+1)
110	[1-(2-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 398 (M+1)
111	(2-хінолін-4-іл-1-хінолін-2-іл-етиліден)-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 431 (M+1)
112	[1-(4-етил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 409 (M+1)
113	(2-хінолін-4-іл-1-хінолін-2-іл-етиліден)-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 417 (M+1)
114	[1-[1,8]нафтиридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 5-хлор-валеріанової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 432 (M+1)
115	Метилловий складний ефір 4-(4-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-1Н-пірол-2-іл)-масляної кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 373 (M+1)
116	[1-(6-хлор-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 402 (M+1)
117	[1-(4-хлор-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 401 (M+1)
118	Бензгідрілден-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,20 (q, J=9 Гц, 2H), 3,00 (t, J=9 Гц, 2H), 3,70 (t, J=9 Гц, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,50 (m, 6H), 8,50 (bs, 1H)
119	[1-(2-фтор-3-трифторметил-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразид 4-хлор-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80 (m, 1H), 8,00-8,20 (m, 1H), 7,50-7,82 (m, 3H), 6,80-7,40 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 3,45-3,75 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 2H)
120	N-[1-аза-2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-(4-хінолін)проп-1-еніл]-4-хлорбутанамід	MS ES <sup>+</sup> m/e 381 (M+1), та MS ES <sup>-</sup> m/e 379 (M-1)
121	1-[2-(6,7-диметокси-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 405 (M+1)
122	(1-піразин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліден)-гідразид	MS APCI <sup>+</sup> m/e 264 (M+1)
123	4-бром-масляної кислоти (1-піразин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліден)-гідразид	MS APCI <sup>+</sup> m/e 412/414 (M+1)

124	(1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліден)-гідразид 4-бром-3-метил-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,21 (s, 1H), 8,73-8,70 (m, 1H), 8,52-8,47 (m, 1H), 8,27-8,11 (m, 3H), 7,80-7,62 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 1H), 2,28-2,12 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 3H)
125	Бензгідрілден-гідразид (R)-5-бензилоксид-4-гідрокси-валеріанової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,40 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 5H), 7,20-7,40 (m, 10H), 4,55 (s, 2H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,55 (dd, J=9,5, 3,9 Гц, 1H), 3,45 (dd, J=9,5, 7,2 Гц, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,95 (d, J=3,7 Гц, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H)
126	Етиловий складний ефір 4-[2-(бензгідрілден-гідразинокарбоніл)-1-гідроксиметил-етил]-бензойної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,36 (bs, 1H), 8,02 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,18-7,54 (m, 12H), 4,36 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,85-3,95 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,24-3,38 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,38 (t, J=7,1 Гц, 3H)
127	Бензгідрілден-гідразид 4-гідрокси-3,3-диметил-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,44 (bs, 1H), 7,22-7,58 (m, 10H), 3,42 (s, 1H), 2,89 (s, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,09 (s, 6H)
128	Бензгідрілден-гідразид (S)-5-бензилоксид-4-гідрокси-валеріанової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,40 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 5H), 7,20-7,40 (m, 10H), 4,55 (s, 2H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,55 (dd, J=9,5, 3,9 Гц, 1H), 3,45 (dd, J=9,5, 7,2 Гц, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,95 (d, J=3,7 Гц, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H)
129	Бензгідрілден-гідразид 3-(4-хлорфеніл)-4-гідрокси-масляної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,35 (bs, 1H), 7,17-7,55 (m, 14H), 3,86 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,18-3,38 (m, 2H)

## Підготовчий синтез 130

## 7-метил-4-метил-хінолін

Розчин 3-метилфеніламіну (1екв.) в 1,4-діоксані перемішують і охолоджують до приблизно 12°C. Повільно додають сірчану кислоту (2екв.) і нагрівають зі зворотним холодильником. До киплячого розчину додають крапля за краплею метилвінілкетон (1,5екв.). Після завершення додавання нагрівають розчин протягом 1 год. Випаровують реакційну суміш досуха і розчиняють в хлористому метилені. Доводять розчин до pH 8 1М карбонатом натрію і тричі екстрагують водою. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент суміш гексану з етилацетатом, 70/30) і одержують сполуку, вказану в заголовку.

MS ES<sup>+</sup> m/e=158,2 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Синтез №	Назва продукту	Фізичні характеристики
131	7-етокси-4-метил-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> NO (p+1): m/z=188,1075 Знайдено: 188,1059
132	6,7-диметокси-4-метил-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub> (p+1): m/z=204,1025 Знайдено: 204,1010
133	6-етокси-4-метил-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> NO (p+1): m/z=188,1075. Знайдено: 188,1079
134	6,7-дихлор-4-метил-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 212 (M+1)
135	6,7-дифтор-4-метил-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 178 (M+1)
136	4-метил-хінолін-6-іламін	MS ES <sup>+</sup> m/e 159 (M+1)
137	7-метокси-4-метил-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 174 (M+1)
138	7-фтор-4-метил-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 162 (M+1)
139	8-метокси-4-метил-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 174 (M+1)
140	8-етокси-4-метил-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 188 (M+1)
141	4,7-диметил-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 158 (M+1)
142	6-бром-4-метил-хінолін	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,78-8,75 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 2,67 (s, 3H)

143	8-фтор-4-метил-хінолін	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,75 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 3H), 7,60-7,30 (m, 3H), 3,70 (s, 3H)
144	7-бром-4-метил-хінолін	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,75 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 2,65 (s, 3H)
145	6-трифторметокси-4-метил-хінолін	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,81 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 2,70 (s, 3H)
146	7-трифторметил-4-метил-хінолін	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,75 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 2,70 (s, 3H)
147	7-метокси-4-метил-хінолін	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,75 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,70 (s, 3H)

## Підготовчий синтез 148

## 1-(2-піридил)-2-(4-хіноліл)етан-1-он

У тригорлій круглодонній колбі місткістю 3л, обладнаній двома завантажувальними лійками, розчиняють лепідін (10,0мл, 75,63ммоль) в тетрагідрофурани (200мл). В одну лійку завантажують етилпіколінат (20,43мл, 151,26ммоль), а в другу 0,5М розчин біс(триметилсиліл)аміду калію (166,4мл, 83,19ммоль) в толуолі. Охолоджують розчин до -78°C, і крапля за краплею додають до реакційної суміші основу протягом 40хв. Перемішують реакційну суміш ще протягом 1,5год, і швидко додають етилпіколінат. Відставляють охолоджувальну баню, і перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 3год. Реакцію припиняють водою (20мл), і через 5хв. додають мурашину кислоту до значення рН дещо нижче 7. Концентрують суміш у вакуумі і розподіляють між етилацетатом (300мл) і сумішшю розсолу з бікарбонатом натрію (300мл). Органічний шар промивають розсолем і розчином бікарбонату натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Одержаний продукт хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 27-30% ацетону в гексані), і одержують 15,31г (82%) твердої речовини жовто-коричневого кольору.

MS ES<sup>+</sup> m/e 249 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
149	1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етанон	
150	2-хінолін-4-іл-1-(3-трифторметил-феніл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,8 (m, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,12-8,28 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,59-7,78 (m, 3H), 7,21-7,29 (m, 1H), 4,80 (s, 2H)
152	2-хінолін-4-іл-1-(4-хлорфеніл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,9-8,85 (d, 1H), 8,21-8,15 (d, 1H), 8,0-7,9 (d, 2H), 7,85-7,78 (d, 1H), 7,73-7,69 (t, 1H), 7,55-7,5 (t, 1H), 7,46-7,4 (d, 2H), 7,25-7,19 (d, 1H), 4,7 (s, 2H)
153	1-(3-хлорфеніл)-2-хінолін-4-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,9-8,85 (m, 1H), 8,21-8,15 (m, 1H), 8,0-7,9 (m, 2H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,55-7,5 (m, 1H), 7,46-7,4 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 4,7 (s, 2H)
154	1-(3-фтор-5-трифторметил-феніл)-2-хінолін-4-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,90-8,88 (m, 1H), 8,22-8,12 (m, 2H), 7,98-7,75 (m, 3H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,78 (s, 2H)
155	1-феніл-2-хінолін-4-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,75 (m, 1H), 8,20-8,12 (m, 3H), 7,80-7,52 (m, 3H), 7,35-7,05 (m, 4H), 4,78 (s, 2H)
156	2-(2-хлор-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,90-8,88 (m, 1H), 8,10-7,80 (m, 3H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,00 (s, 2H)
157	2-(6,8-диметокси-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70-8,65 (m, 1H), 8,77-7,8 (m, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,40-7,3 (m, 2H), 6,9-6,85 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,70 (s, 3H)
158	1-(6-бром-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,90-8,85 (m, 1H), 8,20-8,00 (m, 3H), 7,80-7,40 (m, 5H), 4,98 (s, 2H)

159	2-(6,8-диметокси-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,68 (m, 2H), 8,1-8,01 (m, 1H), 7,9-7,8 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,9-6,85 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
160	1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,85-8,8 (m, 1H), 8,1-8,0 (m, 2H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,73-7,6 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,4-7,3 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,70 (s, 3H)
161	2-[1,10]фенантролін-4-іл-1-піридин-2-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,20-9,10 (m, 2H), 8,80-8,75 (m, 1H), 8,25-8,20 (m, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,90-7,75 (m, 2H), 7,65-7,50 (m, 3H), 5,20 (s, 2H)
162	2-хінолін-4-іл-1-тіофен-2-іл-етанон	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NOS (p+1): m/z=254,0640 Знайдено: 254,0657
163	1-фуран-2-іл-2-хінолін-4-іл-етанон	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (p+1): m/z=238,0868 Знайдено: 238,0888
164	1-(6-пропілпіридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O (p+1): m/z=291,1497 Знайдено: 291,1504
165	1-(6-ізопропілпіридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O (p+1): m/z=291,1497 Знайдено: 291,1496
166	1-(6-етилпіридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O (p+1): m/z=277,1341 Знайдено: 277,1339; Аналіз: обчислено для C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O: C, 78,24; H, 5,84; N, 10,14. Знайдено: C, 77,67; H, 5,92; N, 10,16
167	1-(3-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,87 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 4,72 (s, 2H)
168	1-(4-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етанон	MS CI <sup>+</sup> m/e 266 (M+1)
169	2-(хінолін-4-іл)-1-(3-трифторметокси-феніл)-етанон	MS APCI <sup>+</sup> m/e 332 (M+1)
170	1-хінолін-2-іл-2-хінолін-4-іл-етанон	MS APCI <sup>+</sup> m/e 299 (M+1)
171	1-(4-етил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	MS APCI <sup>+</sup> m/e 277 (M+1)
172	1-[1,8]-нафтиридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етанон	MS APCI <sup>+</sup> m/e 300 (M+1)
173	1-(6-хлор-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,81 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 4,94 (s, 2H)
174	1-(4-хлор-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	MS APCI <sup>+</sup> m/e 283 (M+1)
175	1-(2-фтор-3-трифторметил-феніл)-2-хінолін-4-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,20 (d, J=4 Гц, 1H), 8,15 (d, J=7 Гц, 1H), 7,95-8,10 (m, 1H), 7,60-7,80 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 2H), 4,80 (s, 2H)
176	1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-2-хінолін-4-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,85 (d, J=4 Гц, 1H), 8,35 (d, J=6 Гц, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,15 (d, J=6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8 Гц, 1H), 7,70 (t, J=8 Гц, 1H), 7,55 (t, J=8 Гц, 1H), 7,35 (t, J=8 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,70 (s, 2H)
177	Диметил-6-[2-(4-хіноліл)ацетил]піридил-2-карбоксилат	MS ES <sup>+</sup> m/e 305 (M-1)
178	2-хінолін-4-іл-1-(3-трифторметилфеніл)-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 315,9 (M+1)
179	1-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	т.пл. 123-125°C
180	1-(5-фторпіридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 267 (M+1)
181	1-(піридин-2-іл)-2-(7-хлорхінолін-4-іл)етанон	т.пл. 87-91 °C MS ES <sup>+</sup> m/e 283 (M+1), 285 (M+3)
182	1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(7-хлорхінолін-4-іл)етанон	т.пл. 88-90°C ЕА обчислено для C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O: C, 68,81; H, 4,41; O, 9,44; знайдено: C, 68,81; H, 4,38; N, 9,63
183	1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(7-етоксихінолін-4-іл)етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 308 (M+2)
184	2-(4-фторнафталін-1-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 280 (M+1)
185	2-хінолін-4-іл-1-(4-трифторметил-феніл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80 (m, 1H), 8,20-8,12 (m, 3H), 7,90-7,52 (m, 5H), 7,25-7,30 (m, 1H), 4,78 (s, 2H)
186	1-(2-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етанон	MS CI <sup>+</sup> m/e 266 (M+1)
187	Метиліловий складний ефір метил-6-(2-хінолін-4-іл-ацетил)-піридин-2-карбонові кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 305 (M-1)
188	2-(6-бром-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 326,9 та 328,9 (M+1)
189	1-піридин-2-іл-2-піридин-4-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e=199,2 (M+1)
190	2-(6-метилпіридин-2-іл)-1-хінолін-4-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 308 (M+1)
191	2-(7-метокси-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 279 (M+1)
192	2-(7-бензилокси-6-метокси-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 385 (M+1)



193	1-піразин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етанон	MS APCI <sup>+</sup> m/e 250 (M+1)
194	2-(6-бром-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,89-8,81 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,71 (s, 3H)
195	1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-(6-трифторметил-хінолін-4-іл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,97-8,94 (m, 1H), 8,55-8,51 (m, 1H), 8,25-8,20 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,69 (s, 3H)
196	2-(8-фтор-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,90-8,85 (m, 1H), 7,90-7,70 (m, 2H), 7,50-7,30 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 2,70 (s, 3H)
197	2-(7-бром-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,85 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00-7,60 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,65 (s, 3H)
198	2-(6-трифторметокси-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,92 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,64 (s, 3H)
199	2-(7-трифторметил-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,88 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98-7,80 (m, 2H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,70 (s, 3H)
200	2-(7-метокси-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,88 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98-7,80 (m, 2H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,70 (s, 3H)
201	2-(7-бром-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,85 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00-7,60 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 3H), 5,05 (s, 2H)
202	2-(2-хлор-піридин-4-іл)-1-піридин-2-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,85 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00-7,60 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 3H), 5,05 (s, 2H)
203	1-(6-хлор-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,88 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 7,80-7,87 (m, 1H), 7,72 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H)
204	1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,54 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,66-7,86 (m, 2H), 7,54 (td, J=7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 2,67 (s, 3H)
204a	2-хінолін-4-іл-1-тіазол-2-іл-етанон	ES MS 269,3 (M+1)
204b	1-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	MS (ES) m/e 252,3 (M <sup>+</sup> )
204c	2-(4-фтор-феніл)-1-(5-метил-4H-пірол-2-іл)-етанон	MS (ES) m/e 236,3 (M <sup>+</sup> )
204d	1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етанон	ES MS 249 (M+1)
204e	2-хінолін-4-іл-1-тіазол-2-іл-етанон	MS (ES) m/e 255 (M <sup>+</sup> )
204f	1-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етанон	MS (ES) m/e 252 (M <sup>+</sup> )

## Підготовчий синтез 205

2-(4-фтор-феніл)-3-оксо-3-(6-трифторметил-піридин-2-іл)-пропіонітрил

До розчину 4-фторфенілацетонітрилу (0,12мл, 1,0ммоль) в безводному тетрагідрофурани (2мл) додають крапля за краплею при 0°C в атмосфері азоту біс(триметилсиліл)аміду калію (0,5M розчин в толуолі, 3,0мл, 1,5ммоль). Перемишують суміш протягом 10хв., після чого швидко додають S-(4-хлорфеніл)овий складний ефір 6-трифторметил-піридин-2-тіокарбонової кислоти. Дають суміші нагрітися до кімнатної температури, потім нагрівають до кипіння протягом 10хв.; по збіганні цього часу ТШХ (елювання хлористим метиленом) посвідчує завершення реакції. Дають суміші охолотитися, виливають в 10% лимонну кислоту і екстрагують хлористим метиленом. Розчин в хлористому метилені сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Залишок очищають на колонці із силікагелем, приготуваній із застосуванням гексану, при елюванні хлористим метиленом, і одержують 204мг (66%) 2-(4-фторфеніл)-3-оксо-3-(6-трифторметил-піридин-2-іл)-пропіонітрилу.

MS ES<sup>+</sup> m/z 307 (M-1).

## Підготовчий синтез 206

2-(3-хлор-4-фтор-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон

Дисперсію гідриду натрію (60% в мінеральному маслі, 0,7г, 17,7ммоль) додають до етанолу (25мл). Після припинення виділення газу додають 3-хлор-4-фторфенілацетонітрил (продукт фірми Flouroschemicals, 2,0г, 11,8ммоль) і метиловий складний ефір 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти (1,8г, 11,8ммоль). Нагрівають суміш зі зворотним холодильником протягом 2,5год. і доводять до pH7 1-н. хлористоводневою кислотою. Концентрують суміш у вакуумі. Додають до суміші концентровану хлористоводневу кислоту (50мл) і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1,5год. Виливають суміш на лід і доводять до pH8 5-н. розчином гідроксиду натрію. Екстрагують суміш хлористим метиленом, і сушать органічні екстракти над безводним сульфатом натрію. Суміш фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,1г, 68%) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86-7,83 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,26-7,04 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
207	2-(2-хлор-4-фтор-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,87-7,85 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,65 (s, 3H)
208	1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-(2,4,5-трифтор-феніл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,87-7,85 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,98-6,89 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,64 (s, 3H)
209	2-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,86-7,84 (m, 1H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,65 (s, 3H)
210	2-(4-фтор-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,84 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,25-7,35 (m, 4H), 6,95-7,05 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,64 (s, 3H)

## Підготовчий синтез 211

1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-р-толіл-етанон

До суспензії магнієвих стружок (406мг, 16,7ммоль) в толуолі (10мл) крапля за краплею додають розчин 4-метилбензилхлориду (10мг, 0,06ммоль) в тетрагідрофурани (0,2мл). Додають 2 краплі 1,2-диброметану, нагрівають суміш до 50°C і дають охолотитися до кімнатної температури. Цей процес повторюють, доки не почнеться реакція. Повільно додають 4-метилбензилхлорид (1,5г, 10ммоль) в тетрагідрофурани (7мл), підтримуючи температуру в масі нижче 32°C. Після завершення додавання перемишують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1год. Крапля за краплею додають реакційну суміш на протязі 5хв. до розчину метоксиметиламід 6-метил-піридин-2-карбонової кислоти (Підготовчий синтез 250, 1г, 5,6ммоль) в толуолі (5мл). Перемишують суміш ще протягом 45хв. Припиняють реакцію 1-н. хлористоводневою кислотою і перемишують протягом 30хв. Водний шар нейтралізують насиченим розчином бікарбонату натрію і двічі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (градієнт елюенту від 50% до 75% етилацетату в гексані) і одержують сполуку, вказану в заголовку (633мг, 25%), у вигляді масла коричневого кольору. MS ES<sup>+</sup> m/e 226

(M+1).

Способом, описаним вище, одержують вказану нижче сполуку: (якщо не задане інше):

Синтез №	Назва продукту	Фізичні характеристики
212	1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-нафталін-1-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 262 (M+1)

Підготовчий синтез 213

2-(4-фтор-феніл)-1-(6-трифторметил-етил-піридин-2-іл)-етанон

Суспензію 2-(4-фторфеніл)-3-оксо-3-(6-трифторметил-піридин-2-іл)-пропіонітрилу (1,4г, 4,4ммоль) в 48% НВг нагрівають зі зворотним холодильником протягом 8год., витримують при температурі навколишнього середовища протягом 16г, після чого нагрівають зі зворотним холодильником протягом 8год. Екстрагують суміш діетиловим ефіром, додають незначну кількість бікарбонату натрію, екстрагують діетиловим ефіром, доводять до основної реакції твердим гідроксидом натрію і знов екстрагують діетиловим ефіром. Ефірні екстракти об'єднують, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі, одержуючи темнотозабарвлене масло. Це масло очищають на колонці із силікагелем, приготуваній із застосуванням гексану, при елююванні хлористим метилом, і одержують 816мг (65%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді темнотозабарвленого масла.

MS ES<sup>+</sup> m/z 282 (M-1). Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
214	1-піридин-2-іл-2-хінолін-6-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 249 (M+1)
215	1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-хінолін-6-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 263 (M+1)
216	2-нафталін-2-іл-1-піридин-2-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 248 (M+1)
217	1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-нафталін-2-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 262 (M+1)
218	2-(4-метансульфоніл-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 290 (M+1)
219	1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-піридин-3-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 213 (M+1)
220	1-(3-фторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 233 (M+1)
221	2-(4-фтор-нафталін-1-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 280 (M+1)
222	2-(3,4-дифтор-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 248 (M+1)
223	2-(4-метоксифеніл)-1-(6-метилпіридин-2-іл)-етанон	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> (p+1): m/z=146,0844. Знайдено: 146,0832
224	2-(4-фторфеніл)-1-піридин-2-іл-етанон	MS FAB <sup>+</sup> m/z=216,1 (M+1)
225	2-(4-метоксифеніл)-1-піридин-2-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 228,1 (M+1)
226	2-(4-фторфеніл)-1-(6-метилпіридин-2-іл)етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 230,1 (M+1)
227	2-(4-метоксифеніл)-3-(6-метилпіридин-2-іл)-3-оксо-пропіонітрил	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (p+1): m/z=267,1134. Знайдено: 267,1125
228	1-піридин-2-іл-2-(4-трифторметилфеніл)етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 266,1 (M+1)

Підготовчий синтез 229

[2-хінолін-4-іл-1-(3-трифторметил-феніл)-етиліден]-гідразин

Розчин 2-хінолін-4-іл-1-(3-трифторметил-феніл)-етанону (1,0г, 3,2ммоль) в етанолі (13мл) охолоджують до 0°C і додають гідразин (0,6г, 19ммоль) і концентровану хлористоводневу кислоту (0,13мл, 1,6ммоль). Нагрівають суміш зі зворотним холодильником протягом 2год. і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в дихлорметані і

промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (30мл), водою (2×30мл) і розсоллом (30мл).

Розчин сушать над безводним сульфатом натрію і фільтрують. Фільтрат концентрують, і одержують сполуку, вказану в заголовку (1,0г, 97%), у вигляді піни світло-жовтого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (m, 1H), 8,28-8,05 (m, 3H), 7,90-7,40 (m, 4H), 7,20-7,05 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,45 (m, 2H).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
230	[1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70-8,61 (m, 1H), 8,50-8,40 (m, 1H), 8,25-8,03 (m, 3H), 7,80-7,55 (m, 3H), 7,31-7,10 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,80 (s, 2H)
231	[2-хінолін-4-іл-1-(4-трифторметил-феніл)-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,82-8,78 (m, 1H), 8,20-8,05 (m, 2H), 7,85-7,60 (m, 5H), 7,30-7,10 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,44 (s, 2H)
232	[1-(4-хлорфеніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,79-8,7 (m, 1H), 8,22-8,15 (d, 1H), 8,13-8,03 (d, 2H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,6-7,52 (d, 2H), 7,38-7,25 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,4 (s, 2H)
233	[1-(3-хлорфеніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,79-8,7 (m, 1H), 8,22-8,00 (m, 3H), 7,8-7,69 (m, 2H), 7,84-7,5-7,42 (m, 1H), 7,3-7,2 (m, 2H), 7,10-6,98 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,40 (s, 2H)
234	[1-(3-фтор-5-трифторметил-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,82-8,78 (m, 1H), 8,20-8,05 (m, 2H), 7,85-7,70 (m, 3H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,40 (s, 2H)
235	[1-феніл-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,82-8,78 (m, 1H), 8,30-8,05 (m, 2H), 7,80-7,60 (m, 4H), 7,40-7,15 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 4,50 (s, 2H)
236	[2-(2-хлор-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,50-8,45 (m, 1H), 8,20-8,00 (m, 3H), 7,80-7,60 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,70 (s, 2H)
237	[2-(6,8-диметокси-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70-8,65 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,7-6,65 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,70 (s, 3H)
238	[1-(6-бром-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,82-8,78 (m, 1H), 8,25-8,00 (m, 3H), 7,85-7,60 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,70 (s, 2H)

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
239	[2-(6,8-диметокси-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,69-8,50 (m, 2H), 8,10-8,01 (m, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
240	[1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75-8,68 (m, 1H), 8,27-8,20 (d, 1H), 8,19-8,1 (d, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,65-7,50 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 2,45 (s, 3H)
241	[2-[1,10]фенантролін-4-іл-1-піридин-2-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,20-9,05 (m, 2H), 8,85-8,80 (m, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 8,30-8,05 (m, 3H), 7,90-7,75 (m, 2H), 7,65-7,50 (m, 2H), 5,60 (br s, 2H), 4,90 (s, 2H)
242	[1-(3-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,32 (s, 2H)
243	[1-(2-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 1:1 суміш ротамерів): δ 8,73 (m, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 5,38 (m, 2H), 4,30 (m, 2H)
244	[1-(4-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	MS обчислено 279; MS (CI) (M+1) 280
245	[2-хінолін-4-іл-1-(3-трифторметокси-феніл)-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,78 (m, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,62 (m, 4H), 7,22 (m, 3H), 5,53 (s, 2H), 4,42 (s, 2H)
246	(2-хінолін-4-іл-1-хінолін-2-іл-етиліден)-гідразин	MS обчислено 312; MS (APCI) (M+1) 313
247	[1-(4-етил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	MS обчислено 290; MS (API) (M+1) 291
248	[1-[1,8]нафтиридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	MS обчислено 313; MS (APCI) (M+1) 314
249	[1-(6-хлорпіридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	MS обчислено 296; MS (APCI) (M+1) 297
250	[1-(4-хлорпіридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	MS обчислено 296; MS (APCI) (M+1) 297
251	[1-(2-фтор-3-трифторметил-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліден]-гідразин	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80 (m, 1H), 7,95-8,20 (m, 2H), 7,40-7,80 (m, 4H), 7,00-7,30 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 4,45 (s, 2H)

## Підготовчий синтез 252

4-бензил-1-(1-тридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он

До суміші (1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліден)-гідрозиду 3-бензил-4-бром-масляної кислоти (Підготовчий синтез 70, 0,8г, 1,6ммоль) із тетрагідрофураном (26мл) додають при 0°C NaN (60% у мінеральному маслі, 0,086г, 2,2ммоль). Нагрівають суміш до кімнатної температури і перемішують протягом 2год. Додають насичений розчин хлориду амонію (2мл), і видаляють леткі компоненти у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюювання 90% етилацетату в гексані, а потім сумішшю дихлорметан:метанол:гідроксид амонію, 94:5:1) і одержують сполуку, вказану в заголовку (0,4г, 45%), у вигляді жовтуватої піни.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86-8,82 (m, 1H), 8,70-8,60 (m, 1H), 8,30-8,05 (m, 3H), 7,80-7,30 (m, 4H), 7,30-7,20 (m, 5H), 6,85-6,80 (m, 1H), 5,20-4,85 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 3H), 2,00-1,90 (m, 2H).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
253	1-(1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,70 (m, 2H), 8,20-8,00 (m, 3H), 7,80-7,66 (m, 3H), 7,60-7,40 (m, 1H), 7,30-7,10 (m, 5H), 6,95-6,90 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 3,00-3,85 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,40-2,10 (m, 6H)
254	4-феніл-1-(1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75-8,61 (m, 2H), 2,27-8,00 (m, 2H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 6H), 6,88-6,80 (m, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,7-2,48 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H)
255	1-[2-хінолін-4-іл-1-(3-трифторметилфеніл)-етиліденаміно]-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,98 (s, 1H), 8,72-8,80 (m, 1H), 8,20-8,25 (m, 1H), 8,00-8,10 (m, 2H), 7,60-7,88 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 1H), 6,78-6,90 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,55-3,65 (m, 2H), 2,88-2,98 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 2H)
256	1-[2-хінолін-4-іл-1-(4-трифторметилфеніл)-етиліденаміно]-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,00 (m, 1H), 8,20-8,10 (m, 2H), 8,00-7,60 (m, 5H), 7,25-7,10 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H)
257	1-(1-феніл-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,75 (m, 1H), 8,15-8,00 (m, 2H), 7,80-7,50 (m, 3H), 7,40-7,10 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H)
258	1-[2-(2-хлор-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70-8,60 (m, 1H), 8,20-7,95 (m, 2H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,60-7,10 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H)
259	1-[2-(6,8-диметоксихінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70-8,65 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 6,9-6,87 (m, 1H), 6,67-6,63 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 2H)
260	1-[1-(6-бром-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,75 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,70-7,45 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H)
261	1-[2-(6,8-диметоксихінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,7-8,4 (m, 3H), 7,83-7,70 (m, 1H), 7,4-7,2 (m, 2H), 6,9-6,87 (m, 1H), 6,67-6,63 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,10-3,80 (m, 7H), 3,7 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 2H)
262	1-[1-(3-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS APCI <sup>+</sup> m/e 348 (M+1)
263	1-[1-(2-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	
264	1-[1-(4-фтор-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS APCI <sup>+</sup> m/e 348 (M+1)

265	1-[2-хінолін-4-іл-1-(3-трифторметокси-феніл)-етиліденаміно]-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,75 (m, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,63 (m, 2H)
266	4-[2-(4-фтор-феніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-a]піридин-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 344 (M+1)
267	1-(2-хінолін-4-іл-1-хінолін-2-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он	MS APCI <sup>+</sup> m/e 381 (M+1)
268	1-[1-(6-хлор-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS APCI <sup>+</sup> m/e 365 (M+1)
269	1-[1-(4-хлор-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS APCI <sup>+</sup> m/e 365 (M+1)
270	1-[1-(2-фтор-3-трифторметил-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): d 8,70-8,80 (m, 1H), 8,00-8,20 (m, 2H), 7,50-7,70 (m, 4H), 7,00-7,30 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,10-2,40 (m, 2H), 1,75-2,00 (m, 2H)
271	1-(бензгідріліденаміно)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): d 1,80 (q, J=9 Гу, 2H), 2,30 (t, J=9 Гу, 2H), 3,30 (t, J=9 Гу, 2H), 7,30 (m, 8H), 7,50 (m, 2H)
272	1-(бензгідріліденаміно)-4-(4-фтор-феніл)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): d 7,65 (d, J=8 Гу, 2H), 7,20-7,50 (m, 10H), 6,95 (d, J=6 Гу, 2H), 3,70 (dd, J=7, 9 Гу, 1H), 3,25-3,50 (m, 2H), 2,75 (dd, J=9, 17 Гу, 1H), 2,45 (dd, J=7, 17 Гу, 1H)
273	1-(бензгідріліденаміно)-4-(3-метокси-феніл)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): d 7,60 (m, 2H), 7,22-7,45 (m, 9H), 6,75 (dd, J=2,5, 8 Гу, 1H), 6,60 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 2,85 (dd, J=9, 17 Гу, 1H), 2,45 (dd, J=9, 17 Гу, 1H)
274	1-(бензгідріліденаміно)-5-(трет-бутил-диметил-силлоксиметил)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,50-7,60 (m, 5H), 7,30-7,40 (m, 5H), 3,95 (dd, J=4, 10,5 Гу, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,60 (dd, J=4, 10,5 Гу, 1H), 2,30-2,45 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H)
275	1-[1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS APCI <sup>+</sup> m/e 346 (M+1)
276	1-[2-(6,7-диметоксихінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 405 (M+1)
278	1-(1-піразин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,39 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,47 (m, 2H)
279	4-метил-1-(1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,73 (m, 1H), 8,70-8,63 (m, 1H), 8,20-8,00 (m, 3H), 7,81-7,68 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 5,17-5,07 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,39-2,23 (m, 1H), 1,87-1,55 (m, 2H), 0,79-0,67 (m, 3H)
280	1-[1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-(6-трифторметил-хінолін-4-іл)-етиліденаміно]-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,89-8,80 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24-8,17 (m, 1H), 7,91-7,78 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 2H)
281	(S)-1-(бензгідріліденаміно)-5-бензилоксиметил-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): d 7,56-7,60 (m, 2H), 7,24-7,46 (m, 13H), 4,55-4,72 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,76 (dd, J=9,8, 4,3 Гу, 1H), 3,60 (dd, J=9,8, 3,2 Гу, 1H), 1,95-2,39 (m, 4H)
282	Етиловий складний ефір 4-[1-(бензгідріліденаміно)-5-оксо-піролідин-3-іл]-бензойної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): d 7,93 (d, J=8,0 Гу, 2H), 7,63 (dd, J=8,0, J=0,7 Гу, 2H), 7,29-7,54 (m, 10H), 4,36 (q, J=7,1 Гу, 2H), 3,78 (dd, J=9,3, 8,1 Гу, 1H), 3,46-3,63 (m, 1H), 3,36 (dd, J=9,3, 6,0 Гу, 1H), 2,81 (dd, J=10,0, 9,2 Гу, 1H), 2,45 (dd, J=17,0, 6,9 Гу, 1H), 1,39 (t, J=7,1 Гу, 3H)
283	1-(бензгідріліденаміно)-4,4-диметил-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,27-7,64 (m, 10H), 3,03 (s, 2H), 2,14 (s, 2H), 0,97 (s, 6H)
284	(R)-1-(бензгідріліденаміно)-5-бензилоксиметил-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,56-7,60 (m, 2H), 7,24-7,46 (m, 13H), 4,55-4,72 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,76 (dd, J=9,8, 4,3 Гу, 1H), 3,60 (dd, J=9,8, 3,2 Гу, 1H), 1,95-2,39 (m, 4H)
285	1-(бензгідріліденаміно)-4-(4-хлорфеніл)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,61 (m, 2H), 7,21-7,47 (m, 10H), 6,93 (m, 2H), 3,75 (dd, J=9,2, 7,9 Гу, 1H), 3,25-3,48 (m, 2H), 2,78 (dd, J=17,2, 9,0 Гу, 1H), 2,40 (dd, J=17,2, 6,8 Гу, 1H)



285a	1-[1-(4-метил-тіазол-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	ES MS 351,4 (M+1)
285b	1-[1-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS (ES) m/e 334,4 (M <sup>+</sup> )
285c	1-[2-(4-фтор-феніл)-1-(4-метил-тіазол-2-іл)-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS (ES) m/e 318,4 (M <sup>+</sup> )
285d	1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етанон	ES MS 249 (M+1)
285e	1-(2-хінолін-4-іл-1-тіазол-2-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он	MS (ES) m/e 337 (M <sup>+</sup> )
285f	1-[1-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS (ES) m/e 334 (M <sup>+</sup> )
285g	1-[2-(6,7-дихлор-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 413 (M+1)

Підготовчий синтез 286

4-(3-метокси-феніл)-1-(1-тридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он

Розчин 1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етанону (0,25г, 1ммоль) та піридину (0,242мл, 3ммоль) в оцтовій кислоті (2мл) додають до 1-аміно-4-(3-метоксифеніл)-піролідин-2-ону (0,2г, 1ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Перемішують суміш протягом 18год. і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 2% метанолу в дихлорметані), і одержують сполуку, вказану в заголовку (0,25г, 57%), у вигляді піни жовтого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,75 (d, J=4,5Гц, 1H), 8,65 (d, J=4,5Гц, 1H), 7,70-8,20 (m, 3H), 7,20-7,60 (m, 3H), 6,70-6,85 (m, 3H), 6,40-6,55 (m, 3H), 5,25 (d, J=16,7Гц, 1H), 4,70 (d, J=16,7Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,45-3,60 (m, 1H), 3,10 (dd, J=8, 9,3Гц, 1H), 2,25-2,80 (m, 3H).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
287	1-[1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,70 (d, J=4 Гц, 1H), 8,10 (t, J=8 Гц, 2H), 7,80-7,95 (m, 2H), 7,70 (t, J=8 Гц, 1H), 7,55 (t, J=8 Гц, 1H), 7,00-7,20 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,45 (t, J=7 Гц, 2H), 2,25 (t, J=7 Гц, 2H), 1,75 (q, J=7 Гц, 2H)
288	1-[1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-4-(3-метокси-феніл)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,80 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,65-8,00 (m, 4H), 7,00-7,40 (m, 4H), 6,55-6,80 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 3,75 (m, 5H), 3,15 (m, 1H), 2,75 (dd, J=8,5, 17 Гц, 1H), 2,50 (dd, J=8,5, 17 Гц, 1H)
289	4-(4-фтор-феніл)-1-(1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,80 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,70 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,00-8,25 (m, 3H), 7,60-7,90 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 3H), 5,20 (d, J=16,8 Гц, 1H), 4,70 (d, J=16,8 Гц, 1H), 3,30 (t, J=9 Гц, 1H), 3,15 (t, J=9 Гц, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,55 (dd, J=9, 16,8 Гц, 1H), 2,25 (dd, J=9, 16,8 Гц, 1H)
290	5-гідроксиметил-1-(1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,70 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,00-8,15 (m, 2H), 7,80 (d, J=8 Гц, 1H), 7,15-7,75 (m, 6H), 4,95 (d, J=16,5 Гц, 1H), 4,85 (d, J=16,5 Гц, 1H), 3,25-3,45 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,10-2,40 (m, 3H), 1,20-1,60 (m, 2H)
291	4-(4-фтор-феніл)-1-[1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,85 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,95-8,25 (m, 3H), 7,20-7,60 (m, 5H), 6,80-6,90 (m, 4H), 5,25 (d, J=16,6 Гц, 1H), 4,70 (d, J=16,6 Гц, 1H), 3,10-3,35 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,20-2,40 (m, 1H)

292	3-бензил-1-[1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 421 (M+1)
293	3-етил-1-[1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 359 (M+1)
294	1-(1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно)-піперидин-2,6-діон	MS ES <sup>+</sup> m/e 359,0 (M+1)
295	1-[2-(7-хлорхінолін-4-іл)-1-(піридин-2-іл)етиліденаміно]піролідин-2-он	т.пл. 87-91 °C MS ES <sup>+</sup> m/e 283 (M+1), 285 (M+3)
296	1-[2-(7-хлорхінолін-4-іл)-1-(6-метилпіридин-2-іл)етиліденаміно]піролідин-2-он	т.пл. 151-153 °C EA обчислено для C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O: C, 66,58; H, 5,06; N, 14,79; знайдено: C, 66,48; H, 5,15; N, 14,42
297	1-[2-(7-етоксихінолін-4-іл)-1-(6-метилпіридин-2-іл)етиліденаміно]піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 390 (M+2)
298	1-[2-(4-фторфеніл)-1-піридин-2-іл-етиліденаміно]піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 298,1 (M+1).
299	1-[2-(4-метоксифеніл)-1-піридин-2-іл-етиліденаміно]піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 310,1 (M+1),
300	1-[2-(4-фторфеніл)-1-(6-метилпіридин-2-іл)-етиліденаміно]піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 312,1 (M+1)
301	1-[2-(4-метоксифеніл)-1-(6-метилпіридин-2-іл)-етиліденаміно]піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 324,1 (M+1),
302	1-(2-хінолін-4-іл-1-тіофен-2-іл-етиліденаміно)піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 336,1 (M+1)
303	4-(2-фуран-2-іл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> O (p+1): m/z=302,1293. Знайдено: 302,1312
304	1-[1-(6-пропілпіридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 373,1 (M+1)
305	1-[1-(6-ізопропілпіридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 373,1 (M+1)
306	1-(1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 330,9 (M+1)
307	3-метил-1-[(піридин-2-іл-хінолін-4-іл-метилден)-аміно]-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 345 (M+1)
308	Метилловий складний ефір 6-[1-(2-оксо-піролідин-1-ілміно)-2-хінолін-4-іл-етил]-піридин-2-карбонвої кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 389 (M+1)
309	Метилловий складний ефір 6-[1-(2-оксо-піролідин-1-ілміно)-2-хінолін-4-іл-етил]піридин-2-карбонвої кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 389 (M+1)
310	1-піридин-2-іл-2-хінолін-6-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 249 (M+1)
311	1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-хінолін-6-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 263 (M+1)
312	2-нафталин-2-іл-1-піридин-2-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 248 (M+1)
313	1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-нафталин-2-іл-етанон	MS ES <sup>+</sup> m/e 262 (M+1)
314	1-[2-(4-фтор-феніл)-1-(6-трифторметил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/z 366 (M+1),
315	1-[2-(6-бром-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 408,7 & 410,7 (M+1)
316	1-(2-піридин-4-іл-1-піридин-2-іл-етиліденаміно)-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 281,3 (M+1)
317	1-[1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-н-толіл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 308 (M+1)
318	1-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-1-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 245 (M+1)
319	1-[1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-нафталин-1-іл-етиліденаміно]-піролідин-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 344 (M+1)

320	1-[1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-піридин-3-іл-етиліденаміно]-піролідін-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 295 (M+1)
321	1-[2-(4-фторфеніл)-1-(3-фторфеніл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 315 (M+1)
323	1-[2-(4-фторнафталін-1-іл)-1-(6-метилпіридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 362 (M+1)
324	1-[2-(3,4-дифторфеніл)-1-(6-метилпіридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 329,9 (M+1)
325	1-[2-(4-метансульфоніл-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 372 (M+1)
326	1-[2-(7-метокси-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етиліденаміно]-піролідін-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 361 (M+1)
327	1-[2-(7-бензилокс-6-метокси-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етиліденаміно]-піролідін-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 467 (M+1)
328	1-[2-(6-бром-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,74-8,70 (m, 1H), 8,39-8,35 (m, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 2H)

329	1-[2-(3-хлор-4-фтор-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,89-7,87 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,46-2,40 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H)
340	1-[2-(2-хлор-4-фтор-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,62-8,61 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,14-7,02 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,42-2,36 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H)
341	1-[2-(4-фтор-3-трифтомметил-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,89-7,87 (m, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,16-7,01 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,46-2,41 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H)
342	1-[1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-(2,4,5-трифтор-феніл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,63-8,61 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,31-7,14 (m, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,59-3,55 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H)
343	1-[2-(8-фтор-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,75 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,45-7,20 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H)
344	1-[2-(7-бром-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,72 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,70-7,55 (m, 2H), 7,30-6,20 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H)
345	1-[2-(6-трифтомметокси-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,52 (m, 2H)

346	1-[2-(7-трифтомметил-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80-8,75 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,65-7,52 (m, 2H), 7,25-7,10 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H)
-----	---	--

347	1-[2-(7-метокси-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,62 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,37 (m, 2H)
348	1-[2-(7-бром-хінолін-4-іл)-1-піридин-2-іл-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,72 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,60 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,30 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,80 (dt, J=2,0, 7,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=4,5, 7,8 Гц, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,10 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,22 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,44 (q, J=6,8 Гц, 2H)
349	1-[2-(2-хлор-піридин-4-іл)-1-піридин-2-іл-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,63 (m, 1H), 8,22 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,75 (dd, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,51 (t, J=7,0 Гц, 1H), 2,41 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87 (m, 2H)
350	5-гідроксиметил-1-[1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,65 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,00-8,15 (m, 2H), 7,80 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,40-7,75 (m, 3H), 7,20-7,35 (m, 2H), 4,80-5,00 (m, 2H), 3,20-3,50 (m, 2H), 3,10 (dd, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,10-2,40 (m, 2H), 1,20-1,60 (m, 2H)
351	1-[2-(7-бром-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-5-гідроксиметил-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,28 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,88 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,15-7,75 (m, 4H), 4,95 (d, J=15 Гц, 1H), 4,85 (d, J=15 Гц, 1H), 3,30-3,60 (m, 2H), 3,10-3,21 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,05-2,40 (m, 2H), 1,30-1,70 (m, 2H)

352	1-[1-(6-хлор-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-4-(4-фтор-феніл)-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,85 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,00-8,25 (m, 3H), 7,40-7,80 (m, 3H), 7,05-7,35 (m, 6H), 5,25 (d, J=16,6 Гц, 1H), 4,75 (d, J=16,6 Гц, 1H), 3,10-3,45 (m, 2H), 2,70-2,95 (m, 2H), 2,35-2,55 (m, 1H)
353	(S)-5-бензилоксиметил-1-[1-(6-хлор-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,68 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H), 7,62-7,71 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,15-7,38 (m, 7H), 4,82-4,86 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 1H), 1,45-1,65 (m, 2H)
354	(S)-5-бензилоксиметил-1-[2-(7-хлор-хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,77 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,01-8,11 (m, 2H), 7,15-7,88 (m, 10H), 4,86 (d, J=2,9 Гц, 2H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,33 (d, J=2,9 Гц, 2H), 3,70-3,90 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,15-2,42 (m, 2H)
355	Етиловий складний ефір 4-{1-[1-(6-метил-піридин-2-іл)-2-хінолін-4-іл-етиліденаміно]-5-оксо-піролідін-3-іл}-бензойної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,76 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,50-7,75 (m, 5H), 7,15-7,25 (m, 1H), 6,93 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,24 (d, J=16,6 Гц, 1H), 4,72 (d, J=16,6 Гц, 1H), 4,35 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,35 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,16 (t, J=8,8 Гц, 1H), 2,51-2,78 (m, 4H), 2,32 (dd, J=9,2, 17,0 Гц, 1H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,40 (t, J=7,1 Гц, 3H)
356	1-(бензгідрілден-аміно)-3-бензил-піролідін-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 355 (M+1)
357	1-(бензгідрілден-аміно)-3-етил-піролідін-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 293 (M+1)

## Підготовчий синтез 358

(R)-5-бензилоксиметил-1-[2-(4-фтор-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он

Ефірний комплекс трифториду бору (0,25мл, 1,98ммоль) додають в атмосфері азоту до розчину 2-(4-фторфеніл)-1-(6-метилпіридин-2-іл)етанону (0,45г, 1,98ммоль) в тетрагідрофурані (6,6мл) і перемішують протягом 30хв. Додають розчин (R)-1-аміно-5-бензилоксиметил-піролідін-2-ону (0,43г, 1,98ммоль) в тетрагідрофурані (1,0мл) і перемішують одержану суміш протягом 1год. Концентрують суміш у вакуумі і залишок хроматографують на колонці із SiO<sub>2</sub> (елювання 30% етилацетату в гексані); одержують сполуку, вказану в заголовку

(380мг, 45%), у вигляді піни жовтого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,8Гц, 1H), 7,11-7,32 (m, 8H), 6,81 (td, J=8,7, 2,0Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,30-4,43 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,39-3,51 (m, 2H), 2,51-2,63 (m, 4H), 2,23-2,41 (m, 1H), 1,86-2,04 (m, 2H).

Підготовчий синтез 359

4-(4-хлорфеніл)-1-[2-(4-фтор-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідин-2-он

Продукт одержують, як описано в Підготовчому синтезі 358, але з використанням 1-аміно-4-(4-хлорфеніл)-піролідин-2-ону (1,47г, 7,0ммоль); одержують сполуку, вказану в заголовку (1,56г, 53%), у вигляді піни жовтого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55-7,66 (m, 1H), 7,15-7,45 (m, 7H), 6,89-7,07 (m, 3H), 4,61 (d, J=15,4Гц, 1H), 4,28 (d, J=15,4Гц, 1H), 3,54-3,71 (m, 2H), 3,26-3,42 (m, 1H), 2,75-2,89 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,46-2,56 (m, 1H).

Підготовчий синтез 360

(5)-5-бензилоксиметил-1-[2-(4-фтор-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідин-2-он

В круглодонній колбі, обладнаній пристроєм Діна-Старка, нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1год. суміш (S)-1-аміно-5-бензилоксиметил-піролідин-2-ону (0,5г, 2,27ммоль) та 2-(4-фторфеніл)-1-(6-метилпіридин-2-іл)етанону (0,52г, 2,27ммоль) в толуолі (2,5мл). Концентрують суміш у вакуумі, і залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюювання 40% етилацетату в гексані); одержують сполуку, вказану в заголовку (500мг, 52%), у вигляді світло-жовтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,8Гц, 1H), 7,11-7,32 (m, 8H), 6,81 (td, J=8,7, 2,0Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,30-4,43 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,39-3,51 (m, 2H), 2,51-2,63 (m, 4H), 2,23-2,41 (m, 1H), 1,86-2,04 (m, 2H).

Підготовчий синтез 361

4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-7-[3-(піримідин-2-ілсульфаніл)-пропокс]-хінолін

7-(3-хлор-пропокс)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін (0,060г, 0,148ммоль), 2-меркаптопіримідин (0,033г, 0,296ммоль, 2,0екв.) та йодид калію (0,010г, 0,120ммоль, 0,80екв.) змішують в N,N-диметилформаміді (1,0мл), і нагрівають реакційну суміш при 60°C протягом 72год. Суміш вносять у колонку з 10г смоли SCX. Смоли промивають послідовно сумішню дихлорметану з метанолом (9:1, 2×120мл), сумішню дихлорметану з 2-н. метанольним розчином аміаку (4:1, 2×125мл) і 2-н. метанольним розчином аміаку (125мл). Аміачні елюати випаровують досуха, і залишок хроматографують на силікагелі (20г, елюент суміш дихлорметану з 2-н. метанольним розчином аміаку, 99:1); одержують 0,054г (76%) цільового продукту у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини.

MS ES<sup>+</sup> m/e 482 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Синтез №	Назва продукту	Фізичні характеристики
362	7-[3-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілсульфаніл)-пропокс]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 484 (M+1)
363	7-[3-(4-хлорфенілсульфаніл)-пропокс]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 514 (M+1)
364	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-7-[3-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)-пропокс]-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 534 (M+1)
365	7-[3-(4-(2-метоксифеніл)-піперазин-1-іл)-пропокс]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 562 (M+1)
366	Піридин-2-іл-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокс]-пропіл-амін	MS ES <sup>+</sup> m/e 463 (M+1)
367	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-7-[3-(піридин-2-ілметилсульфаніл)-пропокс]-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 495 (M+1)

Підготовчий синтез 368

Етиловий складний ефір 2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-карбонової кислоти

Розчин етилового складного ефіру (6-метил-піридин-2-іл)-пропінової кислоти (3г, 15,9ммоль) і 3а-Н-піролідина[1,2-с]1,2,3-оксадіазолін-3-он (2г, 15,9ммоль) нагрівають в киолілі (50мл) при 150°C протягом 48год. Охолоджують суміш і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент етилацетат); одержують сполуку, вказану в заголовку (1,6г, 37%), у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

MS ES<sup>+</sup> m/e 272 (M+1).

Підготовчий синтез 369

2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-карбонова кислота

Розчин етилового складного ефіру 2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-карбонової кислоти (1,6г, 5,9ммоль) і 2-н. розчин гідроксиду натрію (6мл, 29ммоль) в абсолютному етанолі (50мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 5год. Охолоджують суміш до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Залишок суспендують у воді і підкислюють до pH5 1-н. хлористоводневою кислотою. Водний розчин тричі екстрагують дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднують, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи сполуку, вказану в заголовку (1,4г, 97%), у вигляді білої твердої речовини.

MS ES<sup>+</sup> m/e 242 (M-1).

Підготовчий синтез 370

3-бром-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-троло[1,2-b]піразол

До розчину 2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-карбонової кислоти (1,4г, 5,8ммоль) в N,N-диметилформаміді (20мл) додають N-бромсукцинамід (1г, 5,6ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають тричі водою, один раз розсоллом, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи сполуку, вказану в заголовку (1,5г, 94%), у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

MS ES<sup>+</sup> m/e 278 (M+1).

Підготовчий синтез 371

4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонова кислота

Моногідрат гідроксиду літію (0,65г, 15,6ммоль) додають до розчину метилового складного ефіру 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-

b)піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти (1,44г, 3,89ммоль) в суміші тетрагідрофурану з водою (2:1, 30мл), перемішують при кімнатній температурі протягом 18год і концентрують у вакуумі. Залишок очищають на смолі SCX (2-н. розчин аміаку в метанолі), і одержують сполуку, вказану в заголовку (1,22г, 88%), у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,91 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,48-7,85 (m, 7H), 7,41 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,60 (m, 2H).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Синтез №	Назва продукту	Фізичні характеристики
372	Дигідрохлорид 6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)піридин-2-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 357 (M+1)
373	3-(4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл)-пропіонова кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,85-8,79 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75-7,66 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,93-6,84 (m, 1H), 4,41-4,28 (m, 2H), 3,29-3,18 (m, 2H), 2,90-2,76 (m, 4H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,29 (s, 3H)

#### Підготовчий синтез 374

(S)-6-бензилоксиметил-3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол

Продукт одержують, як описано в Підготовчому синтезі 360, але з використанням (8)-5-бензилоксиметил-1-[2-(4-хлорфеніл)-1-(6-метил-2-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-ону (0,5г, 1,16ммоль); одержують сполуку, вказану в заголовку (325мг, 68%), у вигляді світло-коричневого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50 (t, J=8,8Гц, 1H), 7,17-7,47 (m, 8H), 6,96-7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,98 (dd, J=9,8, 3,2Гц, 1H), 3,87 (dd, J=9,8, 5,6Гц, 1H), 2,68-3,05 (m, 4H), 2,54 (s, 3H).

MS APCI<sup>+</sup> m/e 414 (M+1).

#### Підготовчий синтез 375

5-хлорметил-2,2-дифтор-бензо[1,3]діоксол

Розчин (2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)-метанолу (1,0г, 5,32ммоль) в чотирьохлористому вуглеці (10,6мл) додають до трифенілфосфіну на полімерному носії (3,5г, 3ммоль/г, 10,6ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівають протягом 3год. при 80°C, охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і промивають тверду речовину дихлорметаном. Фільтрат концентрують у вакуумі, і одержують сполуку, вказану в заголовку (0,79г, 72%), у вигляді прозорого масла оранжевого кольору.

MS CI<sup>+</sup> m/e 207 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Синтез №	Назва продукту	Фізичні характеристики
376	4-[2-(6-хлорметил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 361 (M+1),
377	Бензиловий складний ефір 3-хлорметил-піролідін-1-карбонової кислоти	MS CI <sup>+</sup> m/e 254 (M+1)

#### Підготовчий синтез 378

2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-ілметиловий складний ефір метансульфонової кислоти

Розчин [2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанолу (30мг, 0,07ммоль) та 4-диметиламіно-піридину (каталітичної кількості) в піридині (0,2мл) охолоджують до 0°C, додають метансульфонілхлорид (8мл, 0,105ммоль) і перемішують протягом 30хв. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв., розбавляють етилацетатом (20мл), промивають водою і розсоллом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи сполуку, вказану в заголовку (30мг, 86%), у вигляді масла жовтого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (d, J=4,0Гц, 1H), 8,45 (d, J=4,0Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,55-7,70 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 2H), 7,05-7,30 (m, 3H), 4,80-4,90 (m, 2H), 4,65-4,75 (m, 1H), 2,65-3,05 (m, 7H).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Синтез №	Назва продукту	Фізичні характеристики
379	3-(бензгідрілден-гідразінокарбоніл)-1-бензилоксиметил-пропіловий складний ефір (R)-метансульфонової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,63 (bs, 1H), 7,22-7,63 (m, 15H), 4,95-5,14 (m, 1H), 4,52-4,65 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 2H), 3,00-3,13 (m, 5H), 2,05-2,28 (m, 2H)
380	Етиловий складний ефір 4-[2-(бензгідрілден-гідразінокарбоніл)-1-метансульфонілоксиметил-етил]-бензойної кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,32 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,17-7,57 (m, 12H), 4,49 (dd, J=6,5, 1,9 Гц, 2H), 4,36 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,67-3,90 (m, 1H), 3,31-3,43 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,1 Гц, 3H)
381	3-(бензгідрілден-гідразінокарбоніл)-2,2-диметил-пропіловий складний ефір метансульфонової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,35 (bs, 1H), 7,22-7,61 (m, 10H), 4,20 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,18 (s, 6H)
382	3-(бензгідрілден-гідразінокарбоніл)-1-бензилоксиметил-пропіловий складний ефір (S)-метансульфонової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,63 (bs, 1H), 7,22-7,63 (m, 15H), 4,95-5,14 (m, 1H), 4,52-4,65 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 2H), 3,00-3,13 (m, 5H), 2,05-2,28 (m, 2H)
383	3-(бензгідрілден-гідразінокарбоніл)-2-(4-хлорфеніл)-пропіловий складний ефір метансульфонової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,32 (bs, 1H), 7,15-7,57 (m, 14H), 4,41-4,52 (m, 2H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,24-3,36 (m, 2H), 2,88 (s, 3H)
384	3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-ілметиловий складний ефір (R)-метансульфонової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,40-7,51 (m, 1H), 6,92-7,25 (m, 6H), 4,58-4,79 (m, 3H), 2,81-3,18 (m, 6H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,54 (s, 3H)
385	5-хлор-пентиловий складний ефір метансульфонової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 4,22 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,81 (m, 4H), 1,55 (m, 2H)
386	тетрагідро-фуран-2-ілметиловий складний ефір метансульфонової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 4,21 (m, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,84-2,05 (m, 3H), 1,68 (m, 1H)

#### Підготовчий синтез 387

Трет-бутиловий складний ефір 4-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

До суспензії 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-олу (0,27г, 0,84ммоль) в N,N-диметилформаміді (15мл) додають трет-бутиловий ефір 4-бромпіперидин-1-карбонової кислоти (0,29мл, 2,28ммоль) і карбонат цезію (1,5г, 4,57ммоль). Суміш нагрівають при 80°C протягом 48год. і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в дихлорметані, промивають водою і розсоллом, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Після очищення флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 7% метанолу в дихлорметані) одержують сполуку, вказану в заголовку (262мг, 61%), у вигляді масла жовтого кольору.

MS ES<sup>+</sup> m/e 512 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

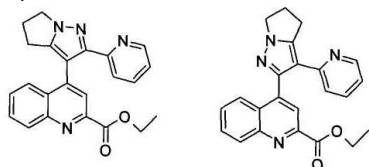
Синтез №	Назва продукту	Фізичні характеристики
388	Трет-бутиловий складний ефір 4-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 560 (M+1)
389	7-(5-хлор-пентілокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]піразол-3-іл)-хінолін	MS APC <sup>+</sup> m/e 433 (M+1),
390	Бензиловий складний ефір 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілоксиметил]-піролідин-1-карбонової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 546 (M+1)
391	Диметил-[5-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пентил]-амін	т.пл.: 115-118°C MS APC <sup>+</sup> m/e 424 (M+1)
392	Метил-[5-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пентил]-амін	MS APC <sup>+</sup> m/e 428 (M+1)
393	1,3-біс-[3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-1,3-дигідро-бензоімідазол-2-он	MS APC <sup>+</sup> m/e 872 (M+1)

## Підготовчий синтез 394

Етиловий складний ефір 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл)-хінолін-2-карбонової кислоти

та

Етиловий складний ефір 4-(3-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-2-іл)-хінолін-2-карбонової кислоти



Суміш

3а-Н-піролідино[1,2-*c*]1,2,3-оксадіазолін-3-ону (28мг, 0,22ммоль) та етилового складного ефіру 4-піридин-2-ілетиніл-хінолін-2-карбонової кислоти (0,11г, 0,33ммоль) в ксиолі (2,2мл) нагрівають зі зворотним холодильником на масляній бані протягом 96год. Видаляють розчинник у вакуумі, і хроматографують залишок на SiO<sub>2</sub> (градієнт елюента від 0% до 1% метанолу в хлороформі з 3 краплями гідроксиду амонію на 150мл розчинника), одержуючи 9,1мг регіоізомеру 1 і 28,6мг регіоізомеру 2.

Регіоізомер 1:

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 4,47 (квартет, 2H), 4,31 (t, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,65 (квінтет, 2H), 1,40 (t, 3H); MS ES<sup>+</sup> m/e 385 (M+1).

Регіоізомер 2:

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,70 (квінтет, 2H), 1,38 (t, 3H); MS ES<sup>+</sup> m/e 385 (M+1).

Підготовчий синтез 395

2-(2-гідроксіетил)-3-гідроксиметил-5-піридин-2-іл-4-хінолін-4-іл-піразол

До розчину 2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[5,1-*c*]морфолін-4-ону (0,50г, 1,46ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) додають при кімнатній температурі LiAlH<sub>4</sub> (0,50г, 13,1ммоль). Суміш перемішують протягом 2год., припиняють реакцію 1-н. розчином гідроксиду натрію і розподіляють між дихлорметаном і водою. Органічну фазу сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 10% метанолу в дихлорметані), і одержують сполуку, вказану в заголовку (0,35г, 70%), у вигляді

злегка забарвленої твердої речовини.

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (p+1): m/z=347,1508. Знайдено: 347,1496.

Способом, описаним вище, одержують вказану нижче сполуку (якщо не задане інше):

Синтез №	Назва продукту	Фізичні характеристики
396	(2,2-дифтор-бензо[1,3]діоксол-5-іл)-метанол	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7,18 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,61 (m, 2H)

## Підготовчий синтез 397

3-етоксикарбоніл-5-піридин-2-іл-4-хінолін-4-іл-піразол

Розчин 2-хінолін-4-іл-1-пірвдин-2-іл-етанону (1,00г, 4,0ммоль) та гідразин-моногідрату (1,0мл) в етанолі (200мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2год. Суміш концентрують у вакуумі досуха, залишок розчиняють у піридині (50мл), охолоджують до 0°C, і крапля за краплею додають етилоксалілхлорид (0,60мл, 5,4ммоль) протягом 20хв. Підігрівують суміш до кімнатної температури, перемішують протягом 2год. і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3год. Суміш концентрують у вакуумі, і розподіляють залишок між дихлорметаном і водою. Органічну фазу сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи сполуку, вказану в заголовку (0,6г, 44%), у вигляді білої твердої речовини, яку кристалізують з діетилового ефіру.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 12,43 (br s, 1H), 9,02 (d, J=5Гц, 1H), 8,56 (br s, 1H), 8,32 (d, J=7Гц, 1H), 7,76 (t, J=7Гц, 1H), 7,65 (d, J=8Гц, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,33 (br s, 1H), 7,17 (t, J=7Гц, 1H), 4,11 (m, 1H), 0,90 (t, J=7Гц, 1H), MS ES<sup>+</sup> m/e 345,0 (M+1).

Підготовчий синтез 398

5-піридин-2-іл-4-хінолін-4-іл-2Н-піразол-3-ол

До розчину (1-піридин-2-іл-2-хінолін-4-іл-етиліден)-гідразину (2,0г, 7,6ммоль) в піридині (20мл) крапля за краплею додають при 0°C етилхлорформіат (2мл). Підігрівують суміш до кімнатної температури і перемішують протягом 2год. Нагрівають суміш зі зворотним холодильником протягом 12год і концентрують у вакуумі. Залишок оброблюють сумішшю дихлорметану з метанолом, і відділяють осад фільтруванням під вакуумом. Цей осад розтирають з етанолом, і одержують сполуку, вказану в заголовку (300мг, 13%), у вигляді білої твердої речовини. MS ES<sup>+</sup> m/e 288,9 (M+1).

Підготовчий синтез 399

Трет-бутиловий складний ефір [2-метил-2-((4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбоніл]-аміно)-пропіл]-карбаїнової кислоти

До розчину 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти (0,16г, 0,43ммоль), трет-бутилового складного ефіру (2-аміно-2-метилпропіл)-карбаїнової кислоти (0,09г, 0,47ммоль), EDC (0,09г, 0,47ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (0,06г, 0,47ммоль) в дихлорметані (8,6мл) додають N,N-діізопропілетиламін (0,25мл, 1,29ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в етилацетаті,

промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент метанол/дихлорметан, 2:98), і одержують сполуку, вказану в заголовку (0,21г, 91%), у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,93-8,86 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,39-7,23 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 5,32-5,20 (m, 1H), 4,42-4,31 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,54-1,41 (m, 15H).

Способом, описаним вище, одержують вказану нижче сполуку (якщо не задане інше):

Синтез №	Назва продукту	Фізичні характеристики
400	метилловий складний ефір 6-трет-бутоксикарбоніламіно-2-[[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбоніл]-аміно]-гексанової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 599 (M+1)

#### Підготовчий синтез 401

Трет-бутиловий складний ефір 4-[4-(2-пірвдин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пшеридин-1-карбонової кислоти

До суспензії 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-олу (0,27г, 0,84ммоль) в N,N-диметилформаміді (15мл) додають трет-бутиловий складний ефір 4-бромпіперидин-1-карбонової кислоти (0,29мл, 2,28ммоль) і карбонат цезію (1,5г, 4,57ммоль). Суміш нагрівають при 80°C протягом 48год і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в дихлорметані, промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 7% метанолу в дихлорметані), і одержують сполуку, вказану в заголовку (262мг, 61%), у вигляді масла жовтого кольору.

MS ES<sup>+</sup> m/e 512 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують вказану нижче сполуку (якщо не задане інше):

Синтез №	Назва продукту	Фізичні характеристики
402	Трет-бутиловий складний ефір 4-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 560 (M+1)

#### Підготовчий синтез 403

[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-оцтова кислота

До розчину етилового складного ефіру [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-оцтової кислоти (250мг, 0,6ммоль) в метанолі (4мл) додають при кімнатній температурі 1-н. розчин гідроксиду літію (1,2мл, 1,2ммоль). Суміш нагрівають при 60°C протягом 4год. Охолоджують суміш до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в воді і підкислюють до pH=6 1-н. хлористоводневою кислотою. Водний розчин екстрагують 5 разів дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи сполуку, вказану в заголовку (150мг, 65%), у вигляді злегка забарвленої твердої речовини.

MS ES<sup>+</sup> m/e 385 (M-1).

Підготовчий синтез 404

4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-троло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(тетрагідро-фуран-2-ілметокси)-хінолін

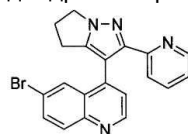
Суміш тетрагідрофуран-2-ілметилового складного ефіру метансульфонової кислоти (0,70г, 3,66ммоль), 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-олу (400мг, 1,22ммоль) і карбонату цезію (2,38г, 7,32ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,5мл) нагрівають при 60°C протягом 42год. Суміш концентрують у вакуумі, і хроматографують залишок, одержуючи сполуку, вказану в заголовку (79мг, 15%), у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини.

MS APC<sup>+</sup> m/e 413 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують вказану нижче сполуку, (якщо не задане інше):

Синтез №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
405	1,5-біс-(4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-окси)-пентан	т.пл.: 154-156 °C MS APC <sup>+</sup> m/e 725 (M+1)

ПРИКЛАД 1 6-бром-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін



До суспензії промитого гексаном гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 347мг, 50ммоль) в N,N-диметилформаміді (20мл) додають 1-[2-(6-бромхінолін-4-іл)-1-піридин-2-ілетиліденаміно]-піролідин-2-он (2,2г, 5,37ммоль). Одержану суміш нагрівають в атмосфері азоту при 80-85°C протягом 18год. Доводять реакційну суміш до pH2 і нейтралізують твердим карбонатом натрію. Екстрагують продукт етилацетатом, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (градієнт елюента від дихлорметану до 2% метанолу в дихлорметані), і одержують безбарвну тверду речовину (1,145г, 54%).

MS ES<sup>+</sup> m/e 391,2 і 393,2 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
2	3-піридин-4-іл-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS ES <sup>+</sup> m/e 262,3 (M+1)
3	2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-р-толіл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> (p+1): m/z=290,1657. Знайдено: 290,1667
4	4-[3-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл]-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> (p+1): m/z=327,1609. Знайдено: 327,1628
5	2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-нафталін-1-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> (p+1): m/z=326,1657. Знайдено: 326,1666
6	2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-піридин-3-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> (p+1): m/z=277,1453. Знайдено: 277,1452
7	4-[5-(4-фторфеніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APC <sup>+</sup> m/e 421 (M+1)



8	3-(4-фтор-нафталін-1-іл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>3</sub> (p+1): m/z=344,1563. Знайдено: 344,1548
9	3-(3,4-дифторфеніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> (p+1): m/z=312,1312. Знайдено: 312,1309
10	1-[2-(4-метансульфоніл-феніл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-етиліденаміно]-піролідін-2-он	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S (p+1): m/z=354,1276. Знайдено: 354,1281
11	7-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O (p+1): m/z=343,1559. Знайдено: 343,1574
12	7-бензилокси-6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (p+1): m/z=449,1978. Знайдено: 449,1994
13	6-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 313 (M+1)
14	6-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 327 (M+1)
15	3-нафталін-2-іл-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS ES <sup>+</sup> m/e 312 (M+1)
16	2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-нафталін-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS ES <sup>+</sup> m/e 326 (M+1)

17	3-(4-фтор-феніл)-2-(6-трифторметил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS ES <sup>+</sup> m/e 348 (M+1)
18	4-(хінолін-4-іл)-3-(5-фторпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	т.пл. 62-66°C; MS ES <sup>+</sup> m/e 331 (M+1)
19	4-(7-бромхінолін-4-іл)-3-(піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	т.пл. 214-216°C; MS ES <sup>+</sup> m/e 391 (M+1), 393 (M+3)
20	(хінолін-4-іл)-3-(2,4-дифторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	т.пл. 76-83°C; MS ES <sup>+</sup> m/e 348 (M+1)
21	4-(2-піразин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS (CI, метан) m/e 314 (M+1)
22	4-(5-метил-2-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 327 (M+1)
23	6-бром-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 405/407 (M+1)
24	4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-трифторметил-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 395 (M+1)
25	3-(3-хлор-4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS (CI, метан) 328 (M+1)
26	3-(2-хлор-4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS (CI, метан) 328 (M+1)
27	3-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS (CI, метан) 362 (M+1)
28	2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-(2,4,5-трифторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS (CI, метан) 330 (M+1)
29	8-фтор-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 345 (M+1)
30	7-бром-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 405/407 (M+1)
31	4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-трифторметокси-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 411 (M+1)
32	4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-трифторметил-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 395 (M+1)
33	7-метокси-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 357 (M+1)

34	3-(2-хлор-піридин-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS APCI <sup>+</sup> m/e 297 (M+1)
35	[2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанол	MS APCI <sup>+</sup> m/e 357 (M+1)
36	[3-(7-бром-хінолін-4-іл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанол	MS APCI <sup>+</sup> m/e 435/437 (M+1)
37	4-[2-(6-хлор-піридин-2-іл)-5-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 441 (M+1)

38	4-[2-(6-етокси-піридин-2-іл)-5-(4-фтор-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 451 (M+1)
39	(5)-4-[6-бензилоксиметил-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-хлор-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 481 (M+1)
40	(5)-4-[6-бензилоксиметил-2-(6-хлор-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 467 (M+1)
41	Етиловий складний ефір 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-5-іл]-бензойної кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 475 (M+1)
42	3-(4-фтор-феніл)-5,5-диметил-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS APCI <sup>+</sup> m/e 322 (M+1) т.пл.: 117-118°C
43	(R)-6-бензилоксиметил-3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS APCI <sup>+</sup> m/e 414 (M+1)
44	5-(4-хлорфеніл)-3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS APCI <sup>+</sup> m/e 404 (M+1)
45	4-[2-(3-трифторметил-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 394 (M+1)
46	4-[2-(4-трифторметил-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 394 (M+1)
47	4-[2-(4-хлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 360 (M+1)
48	4-[2-(3-хлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 360 (M+1)
49	4-[2-(3-фтор-5-трифторметил-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 398 (M+1)

50	4-[2-(3-фтор-5-трифторметил-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 412 (M+1)
51	4-(2-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 326 (M+1)
52	4-(2-піридин-2-іл-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)-[1,10]фенантролін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 378 (M+1)
53	4-[2-(4-фтор-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 344 (M+1)
54	4-[2-(3-трифторметокси-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 410 (M+1)
55	4-[2-(2-фтор-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін	APCI <sup>+</sup> m/e 344 (M+1)
56	4-(2-хінолін-2-іл-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)-хінолін	MS ABCI <sup>+</sup> m/e 377 (M+1)
57	4-[2-(4-етил-піридин-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 355 (M+1)
58	4-(2-хінолін-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 363 (M+1)
59	2-(3-хінолін-4-іл-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)-[1,8]нафтиридин	MS APCI <sup>+</sup> m/e 378 (M+1)
60	4-[5-(4-фтор-феніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 407 (M+1)
61	4-(6-гідроксиметил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 343 (M+1)
62	4-(3-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 313 (M+1)
63	4-(4-метил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 327 (M+1)
64	4-(5-бензил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 403 (M+1)
65	4-(5-фенетил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 417,4 (M+1)
66	4-(5-феніл-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 399 (M+1)

67	4-[2-(3-трифторметилфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 380 (M+1)
68	4-[2-(4-трифторметил-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 380 (M+1)
69	4-(2-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 312 (M+1)
70	2-хлор-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 347 (M+1)

71	6,8-диметокси-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	387 (M+1)
72	4-[2-(6-бром-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS обчислено 391; MS (M+1) 391,393
73	6,8-диметокси-4-[2-(піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 373 (M+1)
74	3-(4-фторфеніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS ES <sup>+</sup> m/e 280,1 (M+1)
75	3-(4-метокси-феніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O (p+1): m/z 292,1450. Знайдено: 292,1466
76	3-(4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> F (p+1): m/z 294,1407. Знайдено: 294,1416
77	3-(4-метоксифеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O (p+1): m/z 306,1606. Знайдено: 306,1584
78	4-(2-тіофен-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> S (p+1): m/z=318,1065. Знайдено: 318,1051
79	4-[2-(6-пропілпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> (p+1): m/z 355,1923. Знайдено: 355,1909
80	4-[2-(6-ізопропілпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> (p+1): m/z 355,1923. Знайдено: 355,1912

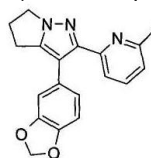
81	4-[2-(6-етил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> (p+1): m/z 341,1766. Знайдено: 341,1766
82	4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 327 (M+1)
83	4-[2-(3-фторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 330 (M+1)
84	4-[2-(2-фтор-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 330 (M+1)
85	4-[2-(4-фтор-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 330 (M+1)
86	4-[2-(3-трифторметокси-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 396 (M+1)
87	4-[2-(4-хлор-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 347 (M+1)
88	4-[2-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 398,3 (M+1)
89	4-[2-(2-фтор-3-трифторметил-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 398,1 (M+1)
90	4-[5-(3-метокси-феніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 419 (M+1)
91	4-[2-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-5-(3-метокси-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 504 (M+1)
92	4-(7-хлор-хінолін-4-іл)-3-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	т.пл. 178-182°C MS ES <sup>+</sup> m/e 361 (M+1)
93	4-(7-етоксифеніл)-3-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	т.пл. 164-166°C MS ES <sup>+</sup> m/e 371 (M+1), 372 (M+2)
94	Гідрохлорид 6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,65 (квінтет, 2H), 2,89 (m, 2H), 4,33 (t, 2H), 7,59 (t, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,85-8,00 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,11 (d, 1H)
95	6,7-дифтор-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	ESIMS m/e 363 (M++1)

96	6,7-диметокси-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 387 (M+1)
97	4-[2-(6-хлоро-6-дигідро-4Н-піроло-піридин-2-іл)-5-[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS обчислено 346; MS (APCI) (M+1) 347
98	Метилловий складний ефір 6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)піридин-2-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 371 (M+1)
99	4-(7-хлорхінолін-4-іл)-3-(піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	т.пл. 208-211°C C, 68,67; H, 4,55; N, 15,50; знайдено: C, 68,96; H, 4,30; N, 15,28

100	4-(2-фуран-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> O (p+1): m/z=302,1293. Знайдено: 302,1312
101	Метилловий складний ефір 3-(4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-іл)-акрилової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 411 (M+1)
102	4-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	ES MS 333,4 (M+1)
103	3-(4-фтор-феніл)-2-(2-метил-тіазол-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS (ES) m/e 300,4 (M+1)
104	4-[2-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS (ES) m/e 316,4 (M <sup>+</sup> )
105	4-(2-тіазол-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS (ES) m/e 319 (M <sup>+</sup> )
106	4-[2-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS (ES) m/e 316 (M <sup>+</sup> )
107	6,7-дихлор-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 395 (M+1)
108	(S)-6-бензилоксиметил-3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS CI <sup>+</sup> m/e 414 (M+1)

## Приклад 109

3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол



Суміш 3-бром-2-(6-метил-пірвдин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразолу (99мг, 0,36ммоль), 3,4-метилевдіоксифенілборної кислоти (65мг, 0,39ммоль), (PPh<sub>3</sub>)Pd (20мг, 0,02ммоль), 1-н. водного розчину карбонату натрію (500мкл, 0,5ммоль) в толуолі (5мл) і метанолі (1мл) продувають протягом 10хв. аргонном І нагрівають в атмосфері азоту при 80°C протягом 30год. Суміш охолоджують і розподіляють між водою та етилацетатом, органічну фазу промивають водою і розсоллом, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент етилацетат), і одержують сполуку, вказану в заголовку (10мг, 9%), у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

MS ES<sup>+</sup> m/e 320 (M+1).

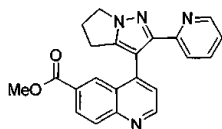
Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
110	6-(4-фтор-феніл)-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 421 (M+1)
111	6-бензо[1,3]діоксол-5-іл-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 447 (M+1)
112	4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-тіофен-2-іл-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 409 (M+1)
113	4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-феніл-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 403 (M+1)
114	8-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS (ES) m/e 327 (M <sup>+</sup> )
115	3-бензо[б]тіофен-2-іл-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS (ES) m/e 332 (M <sup>+</sup> )

## Приклад 116

Метилловий складний ефір 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти





До суміші ацетату натрію (0,84г, 10,2ммоль) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладію(II):CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (42мг, 0,05ммоль) в метанолі (40мл) додають 6-бром-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]-піразол-3-іл)-хінолін (1,0г, 2,56ммоль). Нагрівають суміш при 90°C під тиском монооксиду вуглецю 68 фунтів на кв. дюйм (470кПа) протягом 24год. Суміш охолоджують, фільтрують і концентрують у вакуумі. Продукт розподіляють між етилацетатом і водою. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (градієнт елюента від дихлорметану до 2% метанолу в дихлорметані), і одержують тверду речовину (918мг, 97%).

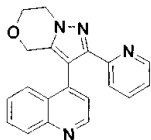
MS ES<sup>+</sup> m/e 371,2 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
117	Метилловий складний ефір 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-карбонової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 385 (M+1)
118	Метилловий складний ефір 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 417 (M+1)
119	Метилловий складний ефір 4-[2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 371 (M+1)

#### Приклад 120

2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[5,1-с]морфолін

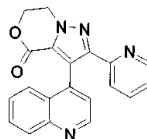


До розчину 2-(2-гідроксіетил)-3-гідроксиметил-5-піридин-2-іл-4-хінолін-4-іл-піразолу (0,10г, 0,29ммоль) в тетрагідрофурані (10мл), охолодженого до 0°C, додають NaN (0,04г, 50% у мінеральному маслі). Суміш перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі і крапля краплею додають метансульфонілхлорид (0,065 г, 0,57ммоль) протягом 30хв. Реакцію припиняють водою, і екстрагують суміш етилацетатом. Органічний шар промивають водою, сушать (сульфат натрію), фільтрують, і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 10% метанолу в дихлорметані), і одержують сполуку, вказану в заголовку (31мг, 33%), у вигляді білої твердої речовини.

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O (p+1): m/z=329,1402. Знайдено: 329,1409.

#### Приклад 121

2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[5,1-с]морфолін-4-опе

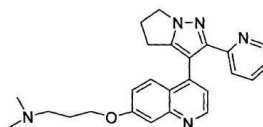


Суміш 3-етоксикарбоніл-5-піридин-2-іл-4-хінолін-4-іл-піразолу (0,35г, 1,00ммоль), 2-брометанолу (0,15г, 1,12ммоль) і карбонату цезію (0,50г, 1,5ммоль) в N,N-диметилформаміді (20мл) нагрівають при 60°C протягом 2год. Охолоджують суміш до кімнатної температури, і виливають в етилацетат (60мл). Органічну фазу промивають водою, сушать (сульфат натрію), фільтрують, і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент етилацетат з гексаном), і одержують сполуку, вказану в заголовку (110мг, 32%).

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (p+1): m/z=343,1195. Знайдено: 343,1179.

#### Приклад 122

Диметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін



Розчин 7-(3-хлорпропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]-піразол-3-іл)-хіноліну (54мг, 0,13ммоль), йодиду натрію (5мг, 0,03ммоль) і 2-н. розчину диметиламіну в тетрагідрофурані (3мл, 6ммоль) в N,N-диметилформаміді (5мл) нагрівають при 100°C протягом 48 год. Суміш охолоджують, і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (градієнт елюента від 100% етилацетату до 10% метанолу в етилацетаті), і одержують сполуку, вказану в заголовку (41 мг, 74%), у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O(p+1):m/z=414,2294 Знайдено: 414,2313.

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
123	{3-[6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-диметил-амін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (p+1): m/z=444,2399. Знайдено: 444,2391
124	Циклопропілметил-пропіл-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=482,2920. Знайдено: 482,2934
125	Діетил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>37</sub> H <sub>32</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=442,2607. Знайдено: 442,2609
126	Етил-метил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=428,2450. Знайдено: 428,2470
127	3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіламін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=386,1981. Знайдено: 386,1994

128	7-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=469,2716. Знайдено: 469,2735
129	Бензил-метил-[3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-амін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=490,2607. Знайдено: 490,2629
130	7-(3-піперидин-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=454,2607. Знайдено: 454,2602
131	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-піролідин-1-іл-пропокси)-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=440,2450. Знайдено: 440,2468
132	7-(3-азепан-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=468,2763. Знайдено: 468,2762
133	7-(3-імідазол-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=437,2090. Знайдено: 437,2096
134	7-(3-піразол-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 437 (M+1)
135	1'-[3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-[1,4']дипіперидиніл	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>33</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=537,3342. Знайдено: 537,3321

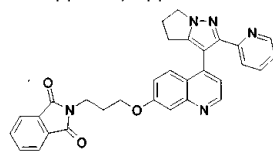
136	Циклопропіл-(1-метил-піперидин-4-іл)-[3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-амін	MS ES <sup>+</sup> m/e 523 (M+1)
137	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-[1,2,3]триазол-1-іл-пропокси)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 438 (M+1)
138	Диметил-[3-[4-(2-6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-амін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=428,2450. Знайдено: 428,2464
139	Діетил-[3-[4-(2-6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-амін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=456,2763. Знайдено: 456,2785
140	Циклопропілметил-(3-[4-(2-6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-пропіл-амін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=496,3076. Знайдено: 496,3094
141	Етил-метил-[3-[4-(2-6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-амін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>5</sub> O (p+1): m/z=442,2607. Знайдено: 442,2615
142	Диметил-[2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етил]-амін	MS ES <sup>+</sup> m/e 400 (M+1)
143	Діетил-[2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етил]-амін	MS ES <sup>+</sup> m/e 428 (M+1)
144	7-(2-піперидин-1-іл-етокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 440 (M+1)
145	Етил-метил-[2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]етил]-амін	MS ES <sup>+</sup> m/e 414 (M+1)
146	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(2-піролідин-1-іл-етокси)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 426 (M+1)
147	7-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 455 (M+1)
148	Диметил-[3-[1-окси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-амін	MS ES <sup>+</sup> m/e 430 (M+1)

149	7-метилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 359,1 (M+1)
150	7-етилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 373,2 (M+1)
151	6-метилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 359,1 (M+1)
152	7-бензилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 435,4 (M+1)
153	3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілусульфаніл]-пропан-1-ол	MS ES <sup>+</sup> m/e 403,1 (M+1)
154	Диметил-[2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілусульфаніл]-етил]-амін	MS ES <sup>+</sup> m/e 416,2 (M+1)
155	Диметил [6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-іл-метил]амін	MS ES <sup>+</sup> m/e 370 (M+1)

156	7-(2-пропокси-етокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 415 (M+1)
157	N,N-диметил-N'-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-іл]-етан-1,2-діамін	MS APC <sup>+</sup> m/e 349 (M+1)
158	N,N-диметил-N'-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-іл]-пропан-1,3-діамін	MS CI <sup>+</sup> m/e 363 (M+1)
159	3-[3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-оксазолідин-2-он	MS APC <sup>+</sup> m/e 456 (M+1)
160	1-[3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-імідазолідин-2-он	MS APC <sup>+</sup> m/e 455 (M+1)
161	3-[3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-3Н-бензооксазол-2-он	MS APC <sup>+</sup> m/e 504 (M+1)
162	Диметил-(2-[4-(2-6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-ілусульфаніл]-етил)-амін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 366 (M+1)
163	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-2піролідин-1-іл-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 382 (M+1)
164	2-фенілсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 421 (M+1)

165	2-морфолін-4-іл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 398 (M+1)
166	2-етилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 373 (M+1)
167	Феніл-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-2-іл]-амін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 404 (M+1)
168	2-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 344 (M+1)
169	2-етокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 357 (M+1)
170	4-[2-(6-фенілсульфаніл-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e APCI <sup>+</sup> m/e 421 (M+1)
171	Феніл-[6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-іл]-амін	MS CI <sup>+</sup> m/e 404 (M+1)
172	4-[2-[6-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іл]-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 419 (M+1)
173	4-[2-(6-феніл-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 389 (M+1)
174	4-[2-(6-морфолін-4-іл-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 398 (M+1)
175	4-[2-(6-піролідин-1-іл-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 382 (M+1)
176	4-[2-(6-метокси-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 343 (M+1)
177	7-бензілокси-4-(2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS CI <sup>+</sup> m/e 433 (M+1)

Приклад 178  
2-{3-[4-(2-тридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-ізоіндол-1,3-діон



4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол (0,100г, 0,305ммоль), N-(3-бромпропіл)-фталімід (0,163г, 0,609ммоль, 2екв.) та карбонат цезію (0,248г, 0,761ммоль, 2,50екв.) змішують в N,N-диметилформаміді (1,0мл), і нагрівають реакційну суміш при 60°C протягом 48год. Розбавляють реакційну суміш водою (1мл) і розподіляють між етилацетатом (6мл) і водою (5мл). Органічний шар відділяють і вносять в колонку з 10г смоли SCX. Смолу промивають послідовно дихлорметаном (20мл) і сумішшю (4:1) дихлорметану з 2-н. метанольним розчином аміаку (125мл). Останні фракції випаровують досуха, і залишок хроматографують на силікагелі

(20г) (елюент суміш (9:1) етилацетату з 2-н. метанольним розчином аміаку), одержуючи цільовий продукт (0,117г, 75%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини.

MS ES<sup>+</sup> m/e 516 (M+1).

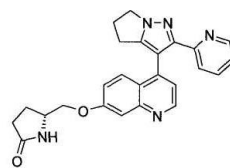
Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
179	7-(3-фтор-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 389 (M+1)
180	7-(3-хлор-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>4</sub> O (p+1): m/z=405,1482. Знайдено: 405,1483
181	7-(3-хлор-пропокси)-6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (p+1): m/z=435,1588. Знайдено: 435,1595
182	7-(3-хлор-пропокси)-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 419 (M+1)
183	(1-[3-(7-(2-хлор-етокси)-хінолін-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл]-пропіл)-метиле-амін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>4</sub> O (p+1): m/z=391,1325. Знайдено: 391,1339
184	N,N-дітил-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (p+1): m/z=442,2243. Знайдено: 442,2251
185	7-[2-((2R)-1-метил-піролідін-2-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APC <sup>+</sup> m/e 440 (M+1)
186	Диметил-4-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-ілокси]-бутил-амін	MS CI <sup>+</sup> m/e 378 (M+1)
187	1-[3-(4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-ілокси)-пропіл]-піролідін-2-он	MS APC <sup>+</sup> m/e 404 (M+1)
188	7-(1-метил-піперидин-3-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS CI <sup>+</sup> m/e 440 (M+1)
189	7-(3-N,N-диметиламіно-2-метил-пропілокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APC <sup>+</sup> m/e 428 (M+1)
190	4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-пропокси-хінолін	MS APC <sup>+</sup> m/e 385 (M+1)
191	4-[6-бензілоксиметил-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS CI <sup>+</sup> m/e 447 (M+1)
192	Метилловий складний ефір 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-ілокси]-оїтової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 415 (M+1)
193	7-ізопропокси-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APC <sup>+</sup> m/e 385 (M+1)
194	4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-хінолін	MS APC <sup>+</sup> m/e 470 (M+1)
195	4-(6-бензілоксиметил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 433,7 (M+1)
196	7-бензілокси-2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[1,5-a]піперидин	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O (p+1): m/z=433,2028. Знайдено: 433,2008
197	2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (p+1): m/z=444,2399. Знайдено: 444,2391
198	7-(5-феніл-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APC <sup>+</sup> m/e 487 (M+1)
199	7-(2,2-дифтор-бензо[1,3]діоксол-5-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	т.пл.: 185-187°C MS APC <sup>+</sup> m/e 410 (M+1)
200	7-[2-((2S)-1-метил-піролідін-2-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS APC <sup>+</sup> m/e 440 (M+1)

#### Приклад 201

5-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілоксиметил] -піролідін-2-

ОН



До розчину (R)-(-)-5-(гідроксиметил)-2-піролідинону (315мг, 2,74ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл) додають метансульфонілхлорид (320мг, 2,74ммоль), і нагрівають при 60°C протягом 5год. Розбавляють реакційну суміш N,N-диметилформамідом (1мл), і додають 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол (200мг, 0,91ммоль). Перемішують суміш при 60°C ще протягом 16год, охолоджують до кімнатної температури і розподіляють між етилацетатом і водою. Органічний шар промивають тричі водою, один раз розсолем, сушать (сульфат натрію), фільтрують, і концентрують у вакуумі. Нечистий залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 89% дихлорметану, 10% метанолу, 1% концентрованого гідроксиду амонію) і одержують сполуку, вказану в заголовку (32мг, 8%), у вигляді твердої речовини світло-червоного кольору.

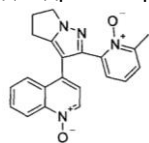
MS ES<sup>+</sup> m/e 426 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
202	4-(6-феноксиметил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS CI <sup>+</sup> m/e 419 (M+1)
203	4-(6-метил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS CI <sup>+</sup> m/e 325 (M+1)
204	3-(4-фтор-феніл)-6-метил-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS APC <sup>+</sup> m/e 306 (M+1)
205	7-(1-метил-піперидин-2-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін гідрохлорид	MS ES <sup>+</sup> m/e 441 (M+1)
206	7-[2-(1-метил-піролідін-2-іл)-етокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін гідрохлорид	MS ES <sup>+</sup> m/e 441 (M+1)

#### Приклад 207

1-оксид 4-[2-(6-метил-1-окси-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хіноліну



До розчину 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хіноліну (133мг, 0,41ммоль) в дихлорметані додають м-хлорпероксибензойну кислоту (248мг, 1,44ммоль) і одержану суміш перемішують протягом 3год. Розбавляють суміш дихлорметаном і промивають двічі насиченим водним розчином бікарбонату натрію, один раз розсолем, сушать (сульфат натрію), фільтрують, і концентрують у вакуумі, одержуючи сполуку, вказану в заголовку (140мг, 96%), у вигляді білої піни.

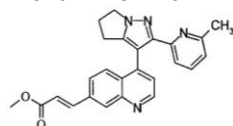
Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (p+1): m/z=359,1508. Знайдено: 359,1516.

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
208	1-оксид 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хіноліну	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O (p+1): m/z=343,1559. Знайдено: 343,1566
209	4-[2-(6-метил-1-окси-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O (p+1): m/z=343,1559. Знайдено: 343,1564
210	1-оксид 7-(3-хлор-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну	MS ES <sup>+</sup> m/e 421 (M+1)
211	7-метансульфоніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 391,1 (M+1)
212	3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-1-окси-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	MS ES <sup>+</sup> m/e 310 (M+1)
213	4-(хінолін-N-1-оксид-4-іл)-3-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	т.пл.: 235-238°C; MS ES <sup>+</sup> m/e 377 (M+1)
214	6-метансульфоніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 391,1 (M+1)
215	7-етансульфоніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 405,4 (M+1)
216	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-[3-(піримідин-2-сульфоніл)-пропокси]-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 514 (M+1)
217	7-[3-(1-метил-1Н-імідазол-2-сульфоніл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 516 (M+1)
218	7-[3-(4-хлор-бензолсульфоніл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 546 (M+1)
219	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-[3-(піридин-2-іметансульфоніл)-пропокси]-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 527 (M+1)
220	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-[3-(піридин-2-іметансульфоніл)-пропокси]-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 511 (M+1)
221	4-(хінолін-1-N-оксид-4-іл)-3-(6-метилпіридин-2-іл-1-N-оксид)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол	т.пл.: 240-242°C; MS ES <sup>+</sup> m/e 393 (M+1)
222	1-оксид 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну	MS ES <sup>+</sup> m/e 329 (M+1)

## Приклад 223

3-[4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-акрилової кислоти метиловий складний ефір



Через розчин 7-бром-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хіноліну (0,050г, 0,12ммоль), трибутиламіну (0,032г, 0,17ммоль), метилакрилату (0,027г, 0,24ммоль) та N,N-диметилформаміду (0,5мл) в толуолі (1,0мл) протягом 20хв. пропускають азот. Додають Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,002г, 0,006ммоль) та три(о-толіл)фосфін (0,007г, 0,021ммоль), і пропускають через реакційну суміш азот протягом 10хв. Нагрівають суміш при 80°C протягом 24год. Додають додатково Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,002г, 0,006ммоль) та три(о-толіл)фосфін (0,007г, 0,021ммоль) і продовжують нагрівання ще протягом 24год. Реакційну суміш охолоджують, концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 2% метанолу в хлористому метилени), одержуючи сполуку, вказану в заголовку (0,49г, 97%), у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.

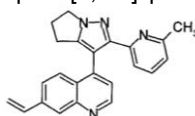
MS APCI<sup>+</sup> m/e 411 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
224	3-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-1-піперидин-1-іл-пропенон	MS ES <sup>+</sup> m/e 464 (M+1)
225	Метиловий складний ефір 3-[4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-іл]-акрилової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 411 (M+1)
226	N,N-диметил-3-[4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-акриламід	MS ES <sup>+</sup> m/e 424 (M+1)

## Приклад 227

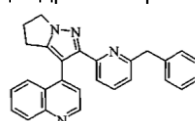
4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-вініл-хінолін



Через розчин 7-бром-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хіноліну (0,050г, 0,14ммоль) та трибутилвінілолова (0,079мл, 0,22ммоль) в толуолі (2,0мл) протягом 20хв. пропускають азот. Додають Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, і пропускають через реакційну суміш азот ще протягом 10хв. Нагрівають реакційну суміш при 90°C протягом 24год, концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 2% метанолу в хлористому метилени), одержуючи сполуку, вказану в заголовку (0,030г, 61%), у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.

MS APCI<sup>+</sup> m/e 353 (M+1).

Приклад 228 4-[2-(6-бензил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін



До розчину бензил-магнійхлориду (0,15мл, 2,0М розчин, 0,31ммоль) в тетрагідрофурані (1мл) при кімнатній температурі додають при перемішуванні хлорид цинку(II) ((0,34мл, 1,0М розчин, 0,34ммоль). Через 15хв. додають Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,4мг, 0,0076ммоль), а потім розчин 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хіноліну (60мг, 0,153ммоль) в тетрагідрофурані (1мл). Перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 18год., і припиняють реакцію насиченим водним розчином хлориду амонію (1мл). Реакційну суміш фільтрують, концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 20-50% ацетону в гексані), одержуючи сполуку, вказану в заголовку (33,4мг, 54%), у вигляді білої твердої речовини.

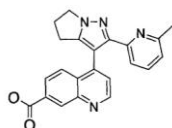
MS (Cl, метан) t/e 403 (M+1),

Способом, описаним вище, одержують вказану нижче сполуку (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
229	7-бензил-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 417 (M+1)

## Приклад 230

4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонова кислота



До розчину етилового складного ефіру 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]-піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти (250мг, 0,6ммоль) у метанолі (4мл) додають при кімнатній температурі 1-н. розчин гідроксиду дітію (1,2мл, 1,2ммоль). Нагрівають реакційну суміш при 60°C протягом 4год. Охолоджують суміш до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Розбавляють суміш водою і підкислюють до pH 6 1-н. хлористоводневою кислотою. Водний розчин екстрагують п'ять разів дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи сполуку, вказану в заголовку (150мг, 65%), у вигляді злегка забарвленої твердої речовини.

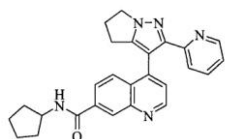
MS ES<sup>+</sup> m/e 369 (M-1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
231	4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл]-хінолін-6-карбонова кислота	MS APC <sup>+</sup> m/e 371 (M+1)
232	3-[4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-акрилова кислота	MS APC <sup>+</sup> m/e 397 (M+1)
233	3-[4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-пропіонова кислота	MS APC <sup>+</sup> m/e 399 (M+1)
234	4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-5-іл]-бензойна кислота	MS APC <sup>+</sup> m/e 447 (M+1)

#### Приклад 235

Циклопентиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти



Суміш гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (53мг, 0,30ммоль), НОВТ (1-гідроксибензотриазол) (24мг, 0,28ммоль), циклопентиламіну (0,03мл, 0,30ммоль) та 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти (90мг, 0,25ммоль) в дихлорметані (1мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. Суміш концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub>, одержуючи сполуку, вказану в заголовку (31мг, 31%), у вигляді білої твердої речовини.

MS APC<sup>+</sup> m/e 424 (M+1).

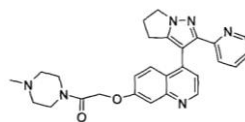
Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
236	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти (2-морфолін-4-іл-етил)-амід	MS ES <sup>+</sup> m/e 469 (M+1)
237	[2-(1Н-імідазол-4-іл)-етил]-амід 4-(2-піридин-	MS ES <sup>+</sup> m/e

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
	2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	450 (M+1)
238	(2-метиламіно-етил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 413 (M+1)
239	(3-метиламіно-пропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 427 (M+1)
240	(2-диметиламіно-етил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 427 (M+1)
241	(4-метил-піперазин-1-іл)-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-метанол	MS ES <sup>+</sup> m/e 439 (M+1)
242	Циклобутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 410 (M+1)
243	Циклопропіламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 396 (M+1)
244	(1-етил-пропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 426 (M+1)
245	Етиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 384 (M+1)
246	Ізобутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 412 (M+1)
247	Трет-бутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 412 (M+1)
248	Ізопропіламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	т.пл. 240-242 °C MS APC <sup>+</sup> m/e 398 (M+1)
249	Пропіламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	т.пл. 107-110 °C MS APC <sup>+</sup> m/e 398 (M+1)
250	(2-метил-бутил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	т.пл. 126-128 °C MS APC <sup>+</sup> m/e 426 (M+1)
251	((2 <i>S</i> )-2-метил-бутил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	т.пл. 120-122 °C MS APC <sup>+</sup> m/e 426 (M+1)
252	(2 <i>S</i> )-втор-бутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	т.пл. 229-231 °C MS APC <sup>+</sup> m/e 412 (M+1)
253	(2 <i>R</i> )-втор-бутиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	т.пл. 229-231 °C MS APC <sup>+</sup> m/e 412 (M+1)
254	((1 <i>R</i> )-1,2-диметил-пропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	т.пл. 115-117 °C MS APC <sup>+</sup> m/e 426 (M+1)
255	(піридин-4-ілметил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 447 (M+1)
256	(піридин-3-ілметил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 447 (M+1)
257	(піридин-2-ілметил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 447 (M+1)
258	Амід 6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]-піразол-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 356 (M+1)

#### Приклад 259

1-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]-піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етанол



До розчину [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]-піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-оцтової кислоти (150мг, 0,39ммоль) в дихлорметані (3мл) додають оксалілхлорид (490мг, 3,9ммоль) та одну краплю N,N-диметилформаміду. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5год., концентрують у вакуумі, і видаляють залишки розчинників шляхом триразового спільного випаровування з хлороформом; одержують [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]-піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетилхлорид у вигляді твердої речовини жовтого кольору. До розчину [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]-піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетилхлориду (50мг, 0,12ммоль) в дихлорметані додають при кімнатній



температурі 1-метилпіперазин (62мг, 62ммоль), і перемішують суміш протягом 2,5год. Розподіляють суміш між дихлорметаном і водою, органічну фазу сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 89% дихлорметану, 10% метанолу, 1% концентрованого гідроксиду амонію), і одержують сполуку, вказану в заголовку (28мг, 48%), у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору.

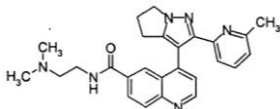
MS ES<sup>+</sup> m/e 469 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки:(якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
260	N-(2-диметиламіно-етил)-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід	MS ES <sup>+</sup> m/e 457 (M+1)
261	N-(2-диметиламіно-етил)-N-метил-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід	MS ES <sup>+</sup> m/e 471 (M+1)
262	N,N-диметил-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензамід	MS ES <sup>+</sup> m/e 475,8 (M+1)
263	Амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 356 (M+1)
264	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти (2-диметиламіно-етил)-метил-амід	MS ES <sup>+</sup> m/e 441 (M+1)
265	(3-диметиламіно-пропіл)-метил-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	LCMS ES <sup>+</sup> m/e 454 (M <sup>+</sup> )
266	Диметиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	LCMS ES <sup>+</sup> m/e 383 (M <sup>+</sup> )
267	Метиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 370 (M+1)
268	Піридин-2-іламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	LCMS ES <sup>+</sup> m/e 433 (M <sup>+</sup> )
269	N-(2,2-диметиламіно-етил)-N-метил-3-[4-(2-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-пропіонамід	MS CI <sup>+</sup> m/e 483 (M+1)

#### Приклад 270

(2-диметиламіно-етил)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-карбонової кислоти



Розчин метилового складного ефіру 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти (0,055г, 0,14ммоль) в 2-N,N-диметиламіноетиламіні (1,5мл) нагрівають при 100°C протягом 24год. Суміш концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 100% етилацетат), одержуючи сполуку, вказану в заголовку (0,045г, 74%), у вигляді жовтуватої твердої речовини.

MS APCI<sup>+</sup> m/e 441 (M+1).

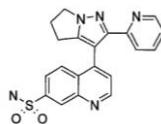
Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки:(якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
271	(3-диметиламіно-пропіл)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 455 (M+1)
272	(2-морфолін-4-іл-етил)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 483 (M+1)
273	N,N-диметиламіноетиламід 1-[2-(хінолін-4-іл)-1-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл] хінолін-7-карбонової кислоти	т.пл. 148-152°C; MS ES <sup>+</sup> m/e 441 (M+1),
274	(2-піридин-1-іл-етил)амід 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]хінолін-7-карбонової кислоти	т.пл.: 173-175°C; MS ES <sup>+</sup> m/e 481 (M+1)
275	N-(2-диметиламіно-етил)-3-[4-(2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-пропіонамід	MS APCI <sup>+</sup> m/e 469 (M+1)

276	(3-диметиламіно-пропіл)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 469 (M+1)
277	(3-піролідин-1-іл-пропіл)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 481 (M+1)
278	(3-морфолін-4-іл-пропіл)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 497 (M+1)
279	3-[4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-пропіонамід	MS APCI <sup>+</sup> m/e 398 (M+1)
280	(2-диметиламіно-етил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 427,2 (M+1)
281	(2-морфолін-4-іл-етил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 469,3 (M+1)
282	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислота	MS ES <sup>+</sup> m/e 357,1 (M+1)
283	Гідразид 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 371,1 (M+1)
284	Амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 412,3 (M+1)
285	(3-метиламіно-пропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 427,3 (M+1)
286	Амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 356,1 (M+1)
287	(2-гідрокси-етил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 400,2 (M+1)
288	Гідразид 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 370,8 (M+1)
289	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти гідроксид	MS ES <sup>+</sup> m/e 372,3 (M+1)
290	(2-аміно-етил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 399,0 (M+1)
291	(2-гідрокси-етил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 399,8 (M+1),
292	Амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 370 (M+1)
293	(3-диметиламіно-пропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS CI <sup>+</sup> m/e 441 (M+1)
294	(2-диметиламіно-етил)-метил-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 455 (M+1)

#### Приклад 295

Амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонової кислоти



Через розчин 7-бензилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну (190,2мг, 0,44ммоль) у воді (0,3мл) та льодяній оцтовій кислоті (1,8мл) протягом 10хв. пропускають молекулярний хлор. Одержаний розчин переносять у шість склянок місткістю по 4мл, і концентрують вміст кожної склянки. Масу в одній склянці обробляють 7М метанольним розчином аміаку протягом 10хв. Одержану суміш концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюювання спочатку дихлорметаном, потім 2% і 5% метанолу в дихлорметані), одержуючи цільовий продукт (17мг) у вигляді безбарвного масла.

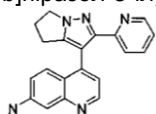
MS ES<sup>+</sup> m/e 392,3 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
296	Метиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонові кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 406,3 (M+1)
297	Диметиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонові кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 420,4 (M+1)
298	(3-диметиламіно-пропіл)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонові кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 476,9 (M+1)
299	Діетиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонові кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 448,4 (M+1)
300	(2-піперидин-1-іл-етил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонові кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 503,6 (M+1)
301	(2-гідрокси-етил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-сульфонові кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 436,4 (M+1)

## Приклад 302

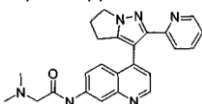
4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іламін



Розчин 7-бром-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолушу (135,0мг, 0,34ммоль), трет-бутилату натрію (64,0мг, 0,62ммоль) та бензофеноніміну (91,0мг, 0,51ммоль) в толуолі (3мл) знегажують азотом протягом 20хв. До цього розчину додають три(дибензиліденацетон)-дипаладій(0) (1,0мг, 0,0011ммоль) та 2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,1'-динафтил (1,5мг, 0,0024ммоль), і суміш знегажують азотом ще протягом 10хв. Нагрівають суміш при 80°C протягом 24год, охолоджують до кімнатної температури, припиняють реакцію насиченим розчином хлориду амонію і екстрагують хлороформом. Об'єднані органічні фази промивають водою і розсоллом, сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в 1М хлористоводневій кислоті (5мл) і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2,5 год. Концентрують суміш у вакуумі, і залишок нейтралізують насиченим розчином бікарбонату натрію. Одержану суміш екстрагують хлороформом, і концентрують органічні екстракти у вакуумі, одержуючи цільовий продукт у вигляді твердої речовини жовтого кольору (96,5мг, 85%). MS ES<sup>+</sup> m/e 327,9 (M+1).

## Приклад 303

2-диметиламіно-N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-ацетамід



Суміш диметиламіноацетилхлориду (620,0мг, 13,33ммоль), 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іламіну (75мг, 0,23ммоль) та 4-N,N-диметиламінопіридину (10,2мг, 0,09ммоль) в безводному піридині (1мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 72год. Обробляють суміш насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають розсоллом, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (градієнтне елювання, від 5% до 20% метанолу в дихлорметані), і одержують масло жовтого кольору

(62,3мг, 67%).

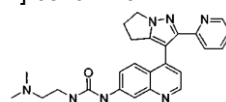
MS ES<sup>+</sup> m/e 413,1 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
304	3-диметиламіно-N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]пропіонамід	MS ES <sup>+</sup> m/e 427,1 (M+1)
305	N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-метансульфонамід	MS ES <sup>+</sup> m/e 406,1 (M+1)
306	N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-ацетамід	MS ES <sup>+</sup> m/e 370,0 (M+1)
307	(2-аетиламіно-етил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 440,9 (M+1)
308	N-[3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-метансульфонамід	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S (p+1): m/z=464,1766. Знайдено: 464,1766
309	{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амід 1-метил-1Н-імідазол-4-сульфонові кислоти	Мас-спектр: TOF ES <sup>+</sup> точна маса розрахована для C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S (p+1): m/z=530,1974. Знайдено: 530,1992
310	(2-диметиламіно-1-метил-етил)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти	MS CT <sup>+</sup> m/e 455 (M+1)

## Приклад 311

1-(2-ідаметиламіно-етил)-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина



До суміші 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іламіну (38,1мг, 0,11ммоль) та 4-N,N-диметиламінопіридину (4,2мг, 0,034ммоль) в безводному піридині (1мл) додають 20% розчин фосгену в толуолі (80мкл, 0,76ммоль). Одержану суміш перемішують при 50°C протягом 18год., додають N,N-диметилетилдендіамін (0,5мл) і перемішують протягом 4год. Суміш концентрують у вакуумі, і розподіляють залишок між етилацетатом та розсоллом. Органічний шар сушать (сульфат натрію), фільтрують, концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (градієнтне елювання, від 10% метанолу в дихлорметані до суміші вода/метанол/дихлорметан, 0,5:3:7), і одержують цільовий продукт (14,2мг, 29%).

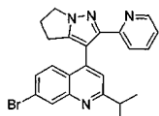
MS ES<sup>+</sup> m/e 442,1 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
312	1-(3-диметиламіно-пропіл)-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина	MS ES <sup>+</sup> m/e 456,2 (M+1)
313	1-(2-гідрокси-етил)-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина	MS ES <sup>+</sup> m/e 415,1 (M+1)
314	Метильний складний ефір [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-карбамінової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 386,0 (M+1)
315	2-гідрокси-етильний складний ефір [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-карбамінової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 416,4 (M+1)
316	2-метокси-етильний складний ефір [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-карбамінової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 430,4 (M+1)
317	1,3-біс-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-сечовина	MS ES <sup>+</sup> m/e 681,1 (M+1)
318	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іловий складний ефір диметил-карбамінової кислоти	MS ES <sup>+</sup> m/e 399,9 (M+1)

## Приклад 319

7-бром-2-ізопропіл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін

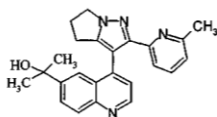


До розчину 7-бром-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну (50,0мг, 0,13ммоль) в тетрагідрофурані (1мл) при кімнатній температурі додають протягом 2год при перемішуванні 2М розчин ізопропілмагнійхлориду в тетрагідрофурані (65мкл, 0,13ммоль). Охолоджують суміш до -78°C, і додають триетиламін (21,4мкл, 0,154ммоль) та метан-сульфонілхлорид (11мкл, 0,14ммоль). Нагрівають суміш до кімнатної температури і залишають стояти протягом 18год. Додають до суміші воду, екстрагують етилацетатом, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (градієнтне елюювання, від дихлорметану до 75% етилацетату в дихлорметані), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (4,5мг, 9%).

MS ES<sup>+</sup> m/e 433,1 та 435,1 (M+1).

## Приклад 320

2-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-іл}-пропан-2-ол

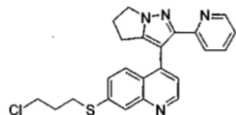


Розчин метилового складного ефіру 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-карбонової кислоти (0,06г, 0,16ммоль) у тетрагідрофурані (1мл) охолоджують до -78°C і знегажують азотом протягом 20хв. Додають до цього розчину 3М розчин метилмагнійхлориду в тетрагідрофурані (0,17ммоль, 0,06мл), і перемішують одержану суміш при 0°C протягом 2год. Додають до суміші насичений водний розчин хлориду амонію, і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолом, сушать (безводний сульфат натрію), фільтрують, і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 100% етилацетат), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої піни (17мг, 28%).

MS APCl<sup>+</sup> m/e 385 (M+1).

## Приклад 321

7-(3-хлор-пропілсульфаніл)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін



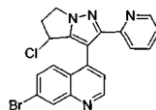
До розчину продукту, одержаного в Підготовчому синтезі 21, 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілсульфаніл]-пропан-1-олу (25,0мг, 0,062ммоль) в безводному піридині (0,1мл) додають толуолсульфонілхлорид (60,0мг, 0,31ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі про-

тягом 72год. Додають насичений розчин бікарбонату натрію, і одержаний розчин екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають розсолом, сушать (сульфат натрію), фільтрують, і концентрують у вакуумі. Хроматографуванням залишку на SiO<sub>2</sub> (градієнтне елюювання від 5% до 10% метанолу в дихлорметані) одержують цільовий продукт (11,2мг, 43%).

MS ES<sup>+</sup> m/e 421,1 (M+1).

## Приклад 322

7-бром-4-(4-хлор-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін



До розчину 7-бром-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну (2,2г, 5,62ммоль) в безводному піридині (50мл) додають 1М розчин сульфурилхлориду в дихлорметані (20мл, 20ммоль). Перемішують суміш протягом 18год. і концентрують у вакуумі. Розподіляють залишок між хлороформом і насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать (сульфат натрію), фільтрують, концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (градієнтне елюювання від дихлорметану до 20% метанолу в дихлорметані), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,8г, 75%) у вигляді твердої речовини червоного кольору.

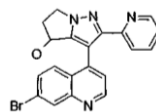
MS ES<sup>+</sup> m/e 424,7 та 426,7 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки, (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
323	8-хлор-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол	MS ES <sup>+</sup> m/e 363,2 (M+1)
324	8-бром-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол	MS ES <sup>+</sup> m/e 406,8 та 408,8 (M+1)

## Приклад 325

3-(7-бром-хінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-4-ол



Розчин 7-бром-4-(4-хлор-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хіноліну (765,0мг, 1,80ммоль) в 15% (об'єми.) водному розчині N-метилпіролідінону (15мл) нагрівають при 120°C протягом 18год. Суміш концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (градієнтне елюювання від дихлорметану до 20% метанолу в дихлорметані), одержуючи тверду речовину жовтого кольору (408,0мг, 60%).

MS ES<sup>+</sup> m/e 406,8 та 408,8 (M+1).

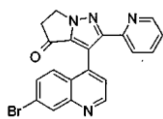
Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад #	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
326	7-бром-4-(4-метокси-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 421,0 і 423,0 (M+1)
327	3-(7-бром-хінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-4-іл]-метил-амін	MS ES <sup>+</sup> m/e 420,0 і 422,0 (M+1)



## Приклад 328

3-(7-бром-хінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-піроло[1,2-b]піразол-4-он

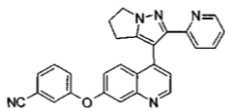


До розчину 3-(7-бром-хінолін-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-4-олу (89,0мг, 0,22ммоль) в безводному дихлорметані (2мл) додають йодний реактив Десса-Мартіна (301,0мг, 0,71ммоль), і одержану суміш перемішують протягом 18 год. Суміш хроматографують на SiO<sub>2</sub> (градієнтне елювання від дихлорметану до 20% метанолу в дихлорметані), одержуючи тверду речовину жовтого кольору (78мг, 88%).

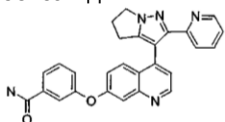
MS ES<sup>+</sup> m/e 404,7 та 406,7 (M+1).

## Приклад 329

3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензонітрил



та 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензамід



Суміш 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-олу (1,42г, 4,30ммоль), 3-фторбензонітрилу (550,0мг, 4,5ммоль), 18-краун-6 (80,0мг, 0,37ммоль) та 37% (мас.) фториду калію на оксиді алюмінію (3,5 г) в диметилсульфоксиді (12мл) нагрівають при 140°C протягом 18год. Охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, фільтрують, і промивають тверду фазу хлороформом. Органічний фільтрат промивають розсолем, сушать (сульфат натрію), фільтрують, і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (градієнтне елювання від дихлорметану до 20% метанолу в дихлорметані), одержуючи масло жовтого кольору.

3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензонітрил;

MS ES<sup>+</sup> m/e 430,1 (M+1).

3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензамід;

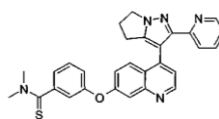
MS ES<sup>+</sup> m/e 447,8 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
330	7-(6-метил-піридин-3-ілокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін	ESMS: 420,2
331	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-7-[4-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)-бутокси]-хінолін	ESMS: 546,3
332	7-[3-[4-(2-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін	ESMS: 560,3
333	Піридин-2-іл-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-амін	ESMS: 462,2

## Приклад 334

N,N-диметил-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-тіобензамід

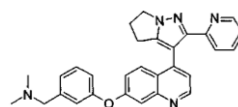


До розчину N,N-диметил-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензаміду (0,72г, 1,51ммоль) в толуолі (10мл) додають реактив Лавассона (1,01г, 2,49ммоль). Одержану суміш нагрівають при 120°C протягом 45хв. Суміш концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (градієнтне елювання від дихлорметану до 20% метанолу в дихлорметані), одержуючи тверду речовину червоного кольору (556мг, 75%).

MS ES<sup>+</sup> m/e 491,8 (M+1).

## Приклад 335

Диметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензил}-амін

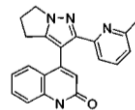


До киплячої (зі зворотним холодильником) суміші нікелю Реня та гідрозин-моногідрату (0,5мл, 10,17ммоль) в метанолі (5мл) додають N,N-диметил-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-тіобензамід (311,0мг, 0,63ммоль) в метанолі (20мл). Суміш перемішують протягом 10хв., охолоджують до кімнатної температури, фільтрують, і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують способом рідинної хроматографії під високим тиском (колонка C<sub>18</sub>), і одержують вказану в заголовку сполуку (60,2мг, 20%).

MS ES<sup>+</sup> m/e 462,0 (M+1).

## Приклад 336

4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-1Н-хінолін-2-он

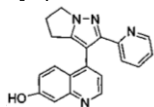


До розчину 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-3-іл]-хінолін-1-оксиду (103мг, 0,30ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл) додають трифтороцтовий ангідрид (425мкл, 3,0ммоль). Перемішують суміш протягом 40год., виливають у воду і встановлюють рН8 насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Тричі екстрагують суміш етилацетатом, об'єднані органічні екстракти промивають тричі водою і один раз розсолем, сушать (сульфат натрію), фільтрують, і концентрують у вакуумі. Залишок розтирають із сумішшю 10% ацетону та 90% дихлорметану і фільтрують. Твердий продукт сушать у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку (11,6мг, 10%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (p+1): m/z=343,1559. Знайдено:

343,1550.

Приклад 337

4-(2-тридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол

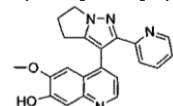
До розчину 7-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл)-хіноліну (53мг, 0,16ммоль) в *N,N*-диметилформаміді (3мл) додають при кімнатній температурі етантіолят натрію (133мг, 1,6ммоль). Розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом 4год, охолоджують і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в метанолі і вносять в колонку зі смолою SCX. Колонку промивають водою, метанолом і 7-н. метанольним розчином аміаку. Відповідну фракцію концентрують у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку (28мг, 56%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O (p+1): m/z=329,1402. Знайдено: 329,1413.

Способом, описаним вище, одержують вказану нижче сполуку (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
338	4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]піразол-3-іл]-хінолін-7-ол	MS APCI <sup>+</sup> m/e 403 (M+1)

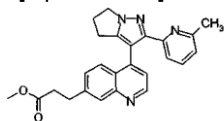
Приклад 339

6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол

До суміші 7-бензилокси-6-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл)-хіноліну (17мг, 0,04ммоль) та 10% паладію на активованому вугіллі (3мг) в абсолютному етанолі (2мл) додають 1,4-циклогексادیєн (100мг, 1,2ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3год., додають метанол (500мкл) і нагрівають при 60°C протягом 3год. Суміш охолоджують, фільтрують і вносять в колонку зі смолою SCX. Колонку промивають водою, метанолом і 7-н. метанольним розчином аміаку. Відповідну фракцію концентрують у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку (10мг, 77%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (p+1): m/z=359,1508. Знайдено: 359,1520.

Приклад 340

Метильовий складний ефір 3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-пропіонової кислоти

До розчину метилового складного ефіру 3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-

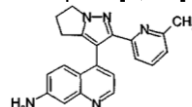
піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-акрилової кислоти (0,041г, 0,1ммоль) в метанолі (1мл) додають 10% Pd/C (0,1г). Одержану суміш вміщують в атмосферу водню (1атм (101,3кПа)) і перемішують протягом 18год. Суміш фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 2% метанолу в дихлорметані), і одержують цільовий продукт у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (0,035г, 85%).

MS APCI<sup>+</sup> m/e 413 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
341	4-(6-метил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]піразол-3-іл)-хінолін	MS APCI <sup>+</sup> m/e 327 (M+1)
342	Метильовий складний ефір 3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- <i>b</i> ]піразол-3-іл]-хінолін-6-іл}-пропіонової кислоти	MS APCI <sup>+</sup> m/e 413 (M+1)

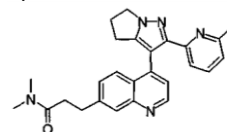
Приклад 343

7-аміно-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл]-хінолін

Суміш 7-бром-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл]-хіноліну (1,35г, 3,34ммоль), трет-бутилату натрію (0,64г, 6,68ммоль), бензофеноніміну (0,91г, 5,01ммоль) в толуолі (30мл) знегажують азотом протягом 20хв. Додають до суміші Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,008г, 0,008ммоль) та BINAP (0,012г, 0,019ммоль), і додатково знегажують азотом протягом 10хв. Нагрівають суміш при 80°C протягом 24год. Додають насичений розчин хлориду амонію (30мл), і екстрагують суміш хлороформом. Об'єднані органічні фази промивають водою і розсоллом, сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в суміші метанолу з 1-н. хлористоводневою кислотою (1:1, 50мл) і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2 год. Концентрують суміш у вакуумі і розподіляють залишок між насиченим розчином бікарбонату натрію та хлороформом. Об'єднані органічні шари промивають водою і розсоллом, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок осаджують із суміші дихлорметану з гексаном (100мл) і відділяють фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,10г, 96%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

MS APCI<sup>+</sup> m/e 342 (M+1).

Приклад 344

N,N-диметил-3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-пропіонамід

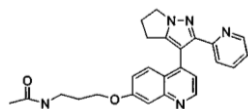
До розчину метилового складного ефіру 3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-пропіонової кислоти (0,30г, 0,73ммоль) та 2М розчину димети-

ламіну в метанолі (1,05мл, 2,1ммоль) в дихлорметані (1мл) додають 2М розчин триметилалюмінію в гексані (1,64мл, 3,25ммоль). Нагрівають розчин при 40°C протягом 48год. Розбавляють суміш дихлорметаном (150мл), додають насичений розчин натрій-калій-тартрату (30мл) і перемішують протягом 18год. Органічний розчин відділяють, промивають водою і розсоллом, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 10% метанолу в дихлорметані), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,29г, 89%) у вигляді піни жовтого кольору.

MS APCl<sup>+</sup> m/e 426 (M+1).

#### Приклад 345

N-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-ацетамід



До розчину 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіламіну (25мг, 0,06ммоль) в піридині (1мл) додають при кімнатній температурі оцтовий ангідрид (500мкл, 5,3ммоль). Суміш перемішують протягом 2год, концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 89% дихлорметану, 10% метанолу, 1% концентрованого гідроксиду амонію), і одержують вказану в заголовку сполуку (12мг, 47%) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору.

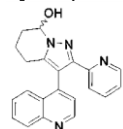
Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (p+1): m/z=428,2086. Знайдено: 428,2095.

Способом, описаним вище, одержують вказану нижче сполуку (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
346	N-ацетил-N-[4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-ацетамід	MS APCl <sup>+</sup> m/e 426 (M+1)

#### Приклад 347

2-пірвдин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[1,5-а]піперидин-7-ол



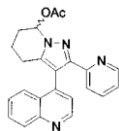
Чистий 1-(1-аза-2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-проп-1-еніл)піперидин-2,6-діон (0,64г, 1,8ммоль) нагрівають при 180°C протягом 2год. Після охолодження залишок розчиняють в дихлорметані (15мл), охолоджують до -70°C і крапля за краплею додають 1,0М розчин DIBAL-H (діізобутилалюміній-гідрид) в толуолі (1,9мл, 1,9ммоль). Суміш перемішують протягом 0,5год., відсталяють охолоджувальну баню, і перемішують ще протягом 18год. Розбавляють реакційну суміш насиченим водним розчином хлориду амонію. Розподіляють суміш між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивають водою і розсоллом, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі. За-

лишок осаджують із суміші етилацетату з гексаном, і одержують вказану в заголовку сполуку (0,58г, 62%) у вигляді білої твердої речовини.

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O (p+1): m/z=343,1559. Знайдено: 343,1570.

#### Приклад 348

7-ацетокси-2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[1,5-а]піперидин



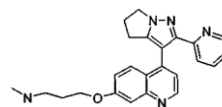
#### Розчин

2-пірвдин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[1,5-а]піперидин-7-олу (0,04г, 0,12ммоль) та оцтового ангідриду (0,2мл) в піридині (2мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 24год. Розподіляють суміш між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивають водою і розсоллом, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 5% метанолу в дихлорметані), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,41г, 91%) у вигляді білої твердої речовини.

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (p+1): m/z=385,1665. Знайдено: 385,1668.

#### Приклад 349

Метил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін



Розчин трет-бутилового складного ефіру {3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-карбамінової кислоти (100мг, 0,2ммоль) в трифтороцтовій кислоті (3мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 6год. Концентрують суміш у вакуумі, і видаляють залишки трифтороцтової кислоти повторним випаровуванням із хлороформом. Залишок вносять в колонку зі смолою SCX. Колонку промивають водою, метанолом і 7-н. метанольним розчином аміаку. Концентруванням відповідної фракції одержують вказану в заголовку сполуку (40мг, 50%) у вигляді жовтого масла.

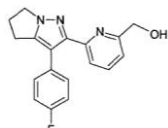
MS ES<sup>+</sup> m/e 400 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
350	7-(піперидин-4-ілокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 412 (M+1)
351	(2-аміно-1,1-диметил-етил)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти	MS APC <sup>+</sup> m/e 469 (M+1)

#### Приклад 352

{6-[3-(4-фтор-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл]-піридин-2-іл}-метанол

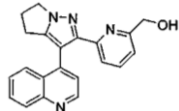


До розчину 3-(4-фторфеніл)-2-(6-метил-1-окси-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразолу (82мг, 0,27ммоль) в хлороформі (2мл) додають надлишок трифтороцтового ангідриду і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2 год, після чого концентрують у вакуумі. Залишок обробляють надлишком твердого карбонату калію в метанолі при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 30хв. Суміш концентрують, після чого розподіляють між етилацетатом та водою. Розчин в етилацетаті концентрують, і залишок очищають на колонці із силікагелем (елюент 10% піридину в етилацетаті), одержуючи вказану в заголовку сполуку (24мг, 29%) у вигляді піни жовтого кольору.

MS, EI<sup>+</sup> m/e 310 (M+1).

#### Приклад 353

[6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дагідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-іл]-метанол

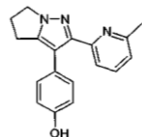


До розчину метилового складного ефіру 6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)піридин-2-карбонової кислоти (0,550г, 1,48ммоль) в метанолі (20мл) додають боргідрид літію (35,5мг, 1,63ммоль). Суміш перемішують протягом 1год., додають додаткову кількість боргідриду літію (35,5мг, 1,63ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Повільно додають 4-н. хлористоводневу кислоту (3мл), і концентрують одержану суміш у вакуумі. Залишок розчиняють у метанолі (10мл) і розподіляють між етилацетатом (150мл) та насиченим розчином карбонату калію (150мл). Органічну фазу промивають розсолем (150мл), сушать (сульфат магнію), і концентрують у вакуумі. Залишок осаджують з етилацетату з гексаном, і одержують вказану в заголовку сполуку (296мг, 58%).

MS ES<sup>+</sup> m/e 342 (M+1).

#### Приклад 354

4-[2-(6-метил-тридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-фенол



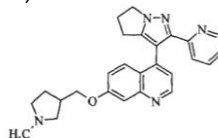
До розчину 3-(4-метоксифеніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразолу (72мг, 0,24ммоль) в хлористому метилені (1мл) додають трибромід бору (0,3мл). Перемішують розчин при кімнатній температурі протягом 3год, після чого припиняють реакцію метанолом. Концентрують суміш у вакуумі, одержуючи тверду речовину червоного кольору. Цю речовину пропускають через колонку із силікагелем (елювання хлористим метиленом, етилацетатом, потім ацетоном). Відповідні фракції розчину в хлористому метилені концентрують у вакуумі і одержують 4мг

(5,8%) сполуки, вказаної в заголовку. Більш полярні фракції концентрують у вакуумі, після чого обробляють водним розчином хлориду амонію та метанолом. Суміш концентрують у вакуумі, і очищають залишок на колонці із силікагелем, як описано вище. Відповідні фракції об'єднують і концентрують у вакуумі, одержуючи додатково 49мг (71%) сполуки, вказаної в заголовку.

MS ES<sup>+</sup> m/z 292 (M+1).

#### Приклад 355

7-(1-метил-піролідін-3-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін



До 1М розчину алюмогідриду літію в тетрагідрофурані (0,60мл, 0,59ммоль) додають розчин бензилового складного ефіру 3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілоксиметил]-піролідін-1-карбонової кислоти (215мг, 0,39ммоль) в тетрагідрофурані (2мл). Суміш нагрівають при 65°C протягом 2год, охолоджують до 0°C і розбавляють насиченим водним розчином натрій-калій-тартрату. Суміш екстрагують хлороформом, і органічну фазу хроматографують на SiO<sub>2</sub>, одержуючи вказану в заголовку сполуку (112мг, 67%) у вигляді піни жовтого кольору.

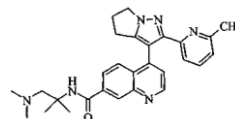
MS APC<sup>+</sup> m/e 426 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
356	7-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 440 (M+1)

#### Приклад 357

(2-диметиламіно-1,1-диметил-етил)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти

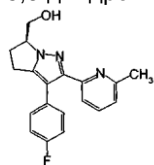


Суміш (2-аміно-1,1-диметил-етил)-аміду 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти (0,12г, 0,27ммоль), ціанборгідриду натрію (0,038г, 0,6ммоль) та оцтової кислоти (0,077мл, 1,3ммоль) в метанолі (5мл) охолоджують до 0°C і перемішують протягом 10хв. Додають крапля за краплею 37% водний розчин формальдегіду (0,086мл, 3,1ммоль) в метанолі (2мл). Дають суміші нагрітися до кімнатної температури, і перемішують протягом 1 год. Припиняють реакцію насиченим водним розчином карбонату калію і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в хлороформі, промивають водою і розсолем, сушать (сульфат натрію), і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 8% метанолу, 92% дихлорметану), і одержують вказану в заголовку сполуку (33мг, 27%) у вигляді білої піни.

MS APC<sup>+</sup> m/e 504 (M+1).

Приклад 358

(S)-[3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанол



До розчину (S)-6-бензилоксиметил-3-(4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразолу (0,3г, 0,73ммоль) в хлороформі (1,0мл) додають триметилсилілідрид (0,173мл, 1,21ммоль). Перемішують суміш протягом 2год, розбавляють метанолом (10мл), перемішують протягом 10хв. і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в етилацетаті (50мл), промивають водним розчином тіосульфату натрію (2×50мл), насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Одержаний розчин сушать (сульфат магнію), фільтрують, і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 3% метанолу в етилацетаті), і одержують вказану в заголовку сполуку (149мг, 64%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

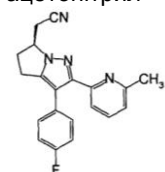
MS APC<sup>+</sup> m/e 324 (M+1); діапазон температур плавлення: 142-144°C.

Способом, описаним вище, одержують перелічені нижче сполуки, (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
359	(R)-[3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанол	MS APC <sup>+</sup> m/e 324 (M+1)

Приклад 360

(S)-[3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-ацетонітрил



Суміш ціаніду калію (44мг, 0,67ммоль), тетрабутиламоній-йодиду (каталітичної кількості) та (S)-3-(4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-ілметилового складного ефіру метансульфонової кислоти (54мг, 0,135ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,35мл) та воді (0,13мл) нагрівають при 70°C протягом 4год. Суміш охолоджують, розчиняють в етилацетаті (20мл), промивають водою і розсоллом, сушать (сульфат магнію), фільтрують, і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент 2% метанолу в хлороформі), і одержують вказану в заголовку сполуку (25мг, 56%).

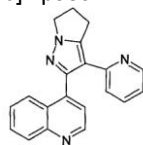
MS APC<sup>+</sup> m/e 333 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують вказану нижче сполуку (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
361	(R)-[3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-ацетонітрил	MS APC <sup>+</sup> m/e 333 (M+1)

Приклад 362

4-(3-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-хінолін

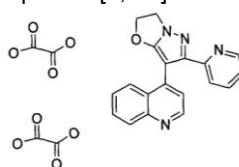


До розчину 4-(2-(2-піридил)етиніл)хіноліну (0,230г, 1ммоль) в ксиолі (2мл) додають 3а-Н-піролідіно[1,2-с]1,2,3-оксадіазолін-3-он (0,252г, 2ммоль), і одержаний розчин нагрівають зі зворотним холодильником на масляній бані в атмосфері аргону протягом 48год., концентрують у вакуумі, і хроматографують залишок на SiO<sub>2</sub> (градієнтне елювання від 0% до 1% метанолу в хлороформі з 3 краплями гідроксиду амонію на 150мл розчинника), одержуючи 18мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.

MS ES<sup>+</sup> m/e 313 (M+1).

Приклад 363

Діоксалат 4-(6-піридин-2-іл-2,3-дигідро-піразоло[5,1-б]оксазол-7-іл)-хінолін



До розчину 5-піридин-2-іл-4-хінолін-4-іл-2Н-піразол-3-олу (50мг, 0,17ммоль), етиленгліколю (15мг, 0,24ммоль) та три-н-бутилфосфіну (100мг, 0,50ммоль) в тетрагідрофурані (15мл) додають 1,1'-(азодикарбоніл)-дипіперидин (120мг, 0,48ммоль). Розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом 5год., охолоджують і фільтрують через колонку з SCX. Залишок хроматографують на SiO<sub>2</sub> (елюент суміш дихлорметану з метанолом, 15:1). Одержаний продукт перетворюють в діоксалат, і одержують вказану в заголовку сполуку (40мг, 46%).

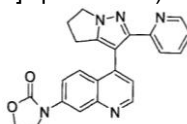
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,81 (d, J=4Гц, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,11 (d, J=8Гц, 1H), 7,83 (d, J=8Гц, 1H), 7,65 (ddd, J=8, 7, 1Гц, 1H), 7,46 (ddd, J=8, 7, 1Гц, 1H), 7,38 (ddd, J=8, 7, 1Гц, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 1H);

MS ES<sup>+</sup> m/e 315,0 (M+1).

Мас-спектр: TOF ES<sup>+</sup> точна маса розрахована для C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O (p+1): m/z=315,1246. Знайдено: 315,1248.

Приклад 364

3-[4-(2-тривдин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-оксазолідин-2-он



До розчину 2-гідроксіетилового складного ефіру [4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-карбамінової кислоти (40,2мг, 0,097ммоль) та трифенілфосфіну (35,0мг, 0,14ммоль) в тетрагідрофурані (1мл) додають при кімнатній температурі 40% розчин діетил-азодикарбоксилату в толуолі (50мкл, 0,11ммоль).

Перемішують суміш протягом 18 год., фільтрують, і концентрують фільтрат у вакуумі. Залишок хроматографують на  $\text{SiO}_2$  (градієнтне елюювання від 2% до 15% метанолу в дихлорметані), і одержують цільовий продукт (15,2 мг, 40%).

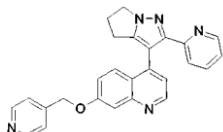
MS ES<sup>+</sup> m/e 398,0 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують вказану нижче сполуку (якщо не задане інше):

Приклад №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
365	1-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-імідазолін-2-он	MS ES <sup>+</sup> m/e 397,4 (M+1)

#### Приклад 366

4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(піридин-4-ілметокси)-хінолін



4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол (0,100 г, 0,305 ммоль), трифенілфосфін (0,080 г, 0,305 ммоль) та 4-піридилкарбінол (0,033 г, 0,305 ммоль) змішують із толуолом (1,0 мл), і додають діізопропілазодикарбосилат (0,062 г, 0,305 ммоль). Одержану суміш нагрівають при 75°C протягом 18 год. Розбавляють суміш тетрагідрофураном і нагрівають при 75°C протягом 24 год. Вносять суміш в колонку з 10 г смоли SCX. Колонку промивають послідовно дихлорметаном (120 мл), метанолом (60 мл) і сумішшю дихлорметану з 2-н. метанольним розчином аміаку (4:1) (125 мл). Останню фракцію концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на  $\text{SiO}_2$  (елюент суміш етилацетату з 2-н. метанольним розчином аміаку (9:1)), одержуючи цільовий продукт у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (0,035 г, 27%).

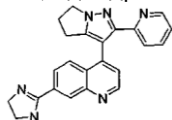
MS ES<sup>+</sup> m/e 420 (M+1).

Способом, описаним вище, одержують вказану нижче сполуку (якщо не задане інше):

Приклад №	Назва продукту	Фізичні характеристики
367	4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-піридин-3-ілпропокси)-хінолін	MS ES <sup>+</sup> m/e 448 (M+1)

#### Приклад 368

7-(4,5-Дигідро-1Н-імідазол-2-іл)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін



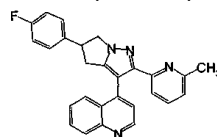
До суміші 2М розчину триметилалюмінію в толуолі (0,5 мл, 1,0 ммоль) та метилового складного ефіру 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти (250,0 мг, 0,675 ммоль) при температурі 0°C додають крапля за краплею при перемішуванні етилендіамін (45 мл, 0,67 ммоль). Суміш нагрівають до кімнатної температури, після чого нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3 год. Охолоджують суміш і розбавляють її водою (0,5 мл) та метанолом (1 мл). Нагрівають зі зворотним холо-

дильником протягом 10 хв., охолоджують, фільтрують, екстрагують хлороформом, і промивають органічну фазу розсолем. Органічний шар концентрують у вакуумі, і залишок хроматографують на  $\text{SiO}_2$  (градієнтне елюювання від 10% до 30% метанолу в дихлорметані), одержуючи вказану в заголовку сполуку (46 мг, 18%) у вигляді масла жовтого кольору.

MS ES<sup>+</sup> m/e 381,0 (M+1).

#### Приклад 369

4-[5-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін



(Енантіомер А)

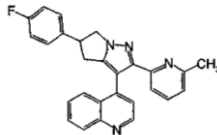
Рацемічний 4-[5-(4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін (110 мг, 0,26 ммоль) розділяють на чисті енантіомери методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії на колонці з сорбентом Chiralcel OD (50×500 мм) (елюент ізопропанол/гептан, 25:75, детектування на довжині хвилі 220 нм). Фракції, які містять сполуку, що виходить із колонки першою, об'єднують і концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (44 мг, 40%) у вигляді злегка забарвленої піни.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (td, J=1,5, 8 Гц, 1H), 7,35 (td, J=1,5, 8 Гц, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 6,85-7,10 (m, 4H), 4,80 (dd, J=8,4, 11 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=7, 11 Гц, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 3,30 (dd, J=8,4, 16 Гц, 1H), 2,85 (dd, J=6, 16 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H).

MS APCl<sup>+</sup> m/e 421 (M+1).

#### Приклад 370

4-[5-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін



(енантіомер В)

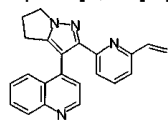
Рацемічний 4-[5-(4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін (110 мг, 0,26 ммоль) розділяють на чисті енантіомери методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії на колонці із сорбентом Chiralcel OD (50×500 мм) (елюент ізопропанол/гептан, 25:75, детектування на довжині хвилі 220 нм). Фракції, які містять сполуку, що виходить із колонки другою, об'єднують і концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (59 мг, 54%) у вигляді злегка забарвленої піни.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (td, J=1,5, 8 Гц, 1H), 7,35 (td, J=1,5, 8 Гц, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 6,85-7,10 (m, 4H), 4,80 (dd, J=8,4, 11 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=7, 11 Гц, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 3,30 (dd, J=8,4, 16 Гц, 1H), 2,85 (dd, J=6, 16 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H).

MS APCl<sup>+</sup> m/e 421 (M+1).

## Приклад 371

4-[2-(6-вініл-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін

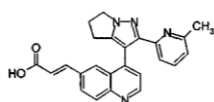


До розчину 4-[2-(6-хлор-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хіноліну (Приклад 101) (59мг, 0,17ммоль) в толуолі (0,7мл) при кімнатній температурі додають трибутилвінілолово (0,059мл, 0,19ммоль). Через реакційну суміш пропускають азот протягом 5хв. і додають тетракіс-(трифенілфосфін)паладій(0) (10мг, 0,0085ммоль). Пропускають через суміш азот ще протягом 2хв., і нагрівають реакційну суміш при 110°C протягом 18год. Концентрують суміш у вакуумі і очищають флеш-хроматографією на колонці (SiO<sub>2</sub>, 20-40% ацетону в гексані), одержуючи вказану в заголовку сполуку (35мг, 62%) у вигляді білої твердої речовини.

MS обчислено 338; MS (APCI) (M+1) 339.

## Приклад 372

3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-іл}-акрилова кислота



Розчиняють метиловий складний ефір 3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-іл}-акрилової кислоти (0,040г, 0,1ммоль) в суміші метанолу з водою (3:1, 2мл). Додають гідроксид літію (0,010г, 0,25ммоль), і перемішують суміш протягом 18год. Видаляють розчинник, і вносять залишок у колонку зі смолою SCX із метанолом. Проводять елювання метанолом (50мл), а потім 2-н. метанольним розчином аміаку, і одержують цільовий продукт (0,036г, 92%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

MS APCI<sup>+</sup> m/e 397 (M+1).

Сполуки, описані в цьому документі, були випробувані на інгібування TGF-β згідно з описаними нижче методиками випробувань. Одержані при цьому результати подано нижче.

Очищення рецепторів TGF-β типів I та II і реакції кінази in vitro

Для рецепторів TGF-β типу I (RIT204D) та типу II (RII WT):

Область цитоплазматичної кінази з кінцевою групою 6X-HIS кожного рецептора була виділена та очищена з лізатів клітин комарів Sf9, як коротко описано нижче:

Осаджені клітини після 48-72год інфекції піддавали лізису в лізисному буфері (LB: 50мМ Трис, pH7,5, 150мМ NaCl, 50мМ NaF, 0,5% NP40 зі свіжодобавленим 20мМ β-меркаптоетанолом, 10мМ імідазол, 1мМ PMSF, IX повного інгібітора протеази, вільного від EDTA (EDTA-free Complete Protease Inhibitor, продукт фірми Boehringer Mannheim)).

Лізати клітин освітлювали центрифугуванням і в концентрації 0,45мкМ фільтрували, після чого очищали афінною хроматографією на Ni/NTA

(Qiagen).

Хроматографічна методика:

Колонку врівноважують 10 CV LB (CV - об'єм рідини, що дорівнює об'єму колонки), промивають 10 CV буферу RIPA (50мМ Трис, pH7,5, 150мМ NaCl, 1% NP40, 1мМ EDTA, 0,25% деоксихолату натрію, свіжодобавлений 20мМ β-меркаптоетанол, 1мМ PMSF), промивають 10 CV LB, промивають 10 CV IX KB (50мМ Трис, pH7,5, 150мМ NaCl, 4мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ NaF, 2мМ β-меркаптоетанол), елювання виконують із лінійним градієнтом IX KB, який містить 200мМ імідазол.

Обидва ензими мали чистоту приблизно 90% і виявляли активність щодо автофосфорилювання.

Реакційні суміші: 170-200нМ ензим в IX кінзному буфері (KB), серія розведень випробовуваних сполук в IX KB/16% ДМСО (кінцева концентрація від 20мкМ до 1нМ при кінцевій концентрації ДМСО 4%); реакції ініціювали додаванням суміші АТР (кінцева концентрація 4мкМ АТР/1мкМі <sup>33</sup>P-γ-АТР) в IX KB.

Реакційні суміші інкубували при 30°C протягом 1год. для RIT204D або 40хв. для RII WT. Припиняли реакції, і виконували кількісний аналіз із застосуванням стандартної методики осадження з використанням трифтороцтової кислоти та бичачого сироваткового альбуміну (TCA/BSA) на скловолонні фільтрувальні пластини типу Millipore та рахування сцинтиляцій в рідкому сцинтиляторі на приладі MicroBeta JET.

Типові сполуки згідно з цим винаходом, які мають інгібувальну концентрацію IC<sub>50</sub><20,00мкМ відносно RIT204D, перелічені в Таблиці I.

Рецептор TGF-β типу I

Таблиця I

Назва сполуки
7-метансульфоніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін
4-(2-тіофен-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін
4-[2-(6-бензил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін
2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-піридин-3-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл-N,N-диметил-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-бензамід
4-[2-(3-хлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридин-3-у]-хінолін
N,N-диметил-N'-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-іл]-пропан-1,3-діамін
Диметил-[4-(4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-піридин-2-ілокси)-бутил]-амін
4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти (3-диметиламіно-пропіл)-метил-амід
4-[2-(3-трифторметокси-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін
3-(4-фторфеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл
Метиловий складний ефір 3-{4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл}-акрилової кислоти
3-(4-метоксифеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл
Метиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти
N-[3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл]-ацетамід

Пропіламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти
Диметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін
N-(2-диметиламіно-етил)-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід
Диметил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етил}-амін

Типові сполуки згідно з цим винаходом, які мають інгібувальну концентрацію  $IC_{50} < 20,00 \mu M$  відносно RII WT, перелічені в Таблиці II.

Рецептор TGF- $\beta$  типу II

Таблиця II

Назва сполуки
Диметил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін
N-(2-диметиламіно-етил)-2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-ацетамід
Диметил-{2-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-етил}-амін
7-бром-2-ізопропіл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін
4-[2-(3-трифторметилфеніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін
4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-6-феніл-хінолін
4-(хінолін-4-іл)-3-(5-фторпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти
Піридин-2-іламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти
4-[5-(3-метокси-феніл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін
[3-(7-бром-хінолін-4-іл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-6-іл]-метанол
7-(3-хлор-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін
2-піридин-2-іл-3-хінолін-4-іл-піразоло[1,5-а]піперидин-7-ол
Циклопропіламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти
4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іламін
3-[4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-акрилова кислота
3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-іл]-оксазолідин-2-он
3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ісульфаніл]-пропан-1-ол
Метиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-Н]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти
Етил-метил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін

Випробування з рЗТР-lux клону MvILu

Стабільний клон MvILu (CI), що містить репортер рЗТР-Lux, був створений із застосуванням стандартних методик трансфекції та селекції пуроміцину. Цей стабільний клон застосовували для скринінгу сполук згідно з прикладами за ознакою їх здатності до інгібування TGF- $\beta$ -залежного продукування люциферази, як коротко описано нижче:

1. Висівають клітини MvILu (CI) на пластини Wallac™ Black Isoplates.

2. Залишають клітини на ніч до злиття.

3. Видаляють середовище і замінюють його середовищем DMEM з 0,5% сироватки плоду корови (0,5% FBS/DMEM).

4. Додають серію розведень випробовуваної сполуки в 0,5% FBS/DMEM з домішкою ДМСО з таким розрахунком, щоб кінцева концентрація ви-

пробовуваної сполуки становила від 20мкМ до 0,1нМ і кінцева концентрація ДМСО - 0,2%.

5. Інкують при 37°C в атмосфері з 5% CO<sub>2</sub> протягом 2год.

6. Додають 0,5% FBS/DMEM як контроль або TGF- $\beta$ 1, розведений в 0,5% FBS/DMEM (кінцева концентрація 10пМ) відповідно до лунок +/-TGF- $\beta$ .

7. Інкують при 37°C в атмосфері з 5% CO<sub>2</sub> протягом 16-20год.

8. Видаляють середовище і промивають IX PBS.

9. Видаляють PBS і лізують клітини IX пасивним лізисним буфером (Passive Lysis Buffer, продукт фірми Promega) при кімнатній температурі.

10. Підраховують активність люциферази на приладі MicroBeta JET із застосуванням введення реактиву II на люциферазу (Luciferase Assay Reagent II, продукт фірми Promega).

Застосування цього випробування для вимірювання активності реакції TGF- $\beta$  описано в роботі Врана та інших [Wrana et al. (1992) Cell 71:1003-1014].

Типові сполуки згідно з цим винаходом, які мають інгібувальну концентрацію  $IC_{50} < 20,00 \mu M$  відносно рЗТР-Lux, перелічені в Таблиці III.

Випробування з рЗТР-Lux клону MvILu

Таблиця III

Назва сполуки
4-[5-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін (енантіомер В)
3-(2-хлор-піридин-4-іл)-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол
Гідразид 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-6-карбонової кислоти
2-(6-метил-піридин-2-іл)-3-нафталін-1-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол
2-[4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-іл]-пропан-2-ол
6-бензо[1,3]діоксол-5-іл-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін
8-фтор-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін
5-(4-хлорфеніл)-3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол
4-(6-гідроксиметил-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін
Метильовий складний ефір 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-6-карбонової кислоти
N,N-диметил-3-[4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-іл]-пропіонамід
(2-піперидин-1-іл-етил)амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти
7-(3-хлор-пропокси)-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін
7-(3-азепан-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін
[6-(3-хінолін-4-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)-піридин-2-іл]-метанол
4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-Н]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти (2-диметиламіно-етил)-метил-амід

Випробування кінази р38 $\alpha$  in vitro

Активний ензим р38 $\alpha$ /SAPK2 $\alpha$  був придбаний у фірмі "Апстейт Байотекнолоджі" (Upsrate Biotechnology, кат. №14-251). При випробуванні був застосований відомий субстрат р38 $\alpha$  від EGFR [Юнг та інші - Young et al. (1997) JBC 272:12116-12121].

Реакції виконували в IX буфері кінази (25мМ



Трис-НCl, pH7,5, 5мМ β-глицерофосфат, 2мМ DTT, 0,1мМ Na<sub>2</sub>VO<sub>4</sub>, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мкМ мікроцистин) із 5нМ р38α, 62,5мкМ субстрату, від 40мкМ до 0,2нМ випробовуваних сполук в IX KB/16% ДМСО (кінцева концентрація ДМСО 4%). Реакції ініціювали додаванням 100мкМ АТР (кінцева концентрація) з 1мкКі <sup>33</sup>Р-γ-АТР в IX KB і інкубували при 30°C протягом 40хв. Припиняли реакції фосфорною кислотою, і виконували кількісний аналіз із застосуванням фільтрувальних фосфоцелюлозних пластин типу Millipore PH та рахування сцинтиляцій в рідкому сцинтиляторі на приладі MicroBeta JET.

Типові сполуки згідно з цим винаходом, які мають інгібувальну концентрацію IC50<20,00мкМ відносно р38α, перелічені в Таблиці IV.

р38α/SAPK2α

Таблиця IV

Назва сполуки
3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- b]піразол
Метиламід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-Н]піразол-3-іл)- хінолін-7-карбонової кислоти
3-нафталін-2-іл-2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол
3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7- ісульфаніл]-пропан-1-ол
6-(4-фтор-феніл)-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- b]піразол-3-іл]-хінолін
7-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси]-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н- піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін
7-метокси-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)- хінолін
7-(3-імідазол-1-іл-пропокси)-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- b]піразол-3-іл)-хінолін
4-[2-(4-фтор-феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін
7-аміно-4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3- іл]-хінолін
6-метилсульфаніл-4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3- іл)-хінолін
Метиловий складний ефір 4-[2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- b]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти
4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7- карбонової кислоти [2-(1Н-імідазол-4-іл)-етил]-амід
(R)-[3-(4-фтор-феніл)-2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- b]піразол-6-іл]-ацетонітрил
2-диметиламіно-N-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3- іл)-хінолін-7-іл]-ацетамід
4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]- хінолін-6-карбонова кислота

Очищення KDR (VEGFR2) та випробування кінази in vitro

Область цитоплазматичної кінази з кінцевою групою 6X-HIS KDR була виражена та очищена з лізатів клітин комах Sf9, як описано вище, з такою модифікацією:

IX кіназний буфер для промивання хроматографічної колонки та елюювання був замінений на 100мМ HEPES, pH7,5, 10мМ MnCl<sub>2</sub> та 5мМ β-меркаптоетанол. Одержаний матеріал мав чистоту приблизно 40% і виявляв активність щодо автофосфорилювання тирозину.

Реакційні суміші: 1мкг ензиму в IX КБ, серія розведень випробовуваних сполук в IX KB/16% ДМСО (кінцева концентрація від 20мкМ до 1нМ при кінцевій концентрації ДМСО 4%); реакції ініціювали додаванням суміші АТР (кінцева концентрація 4мкМ АТР/1мкКі <sup>33</sup>Р-γ-АТР) в IX KB.

Реакційні суміші інкубували при 30°C протягом 20хв. Припиняли реакції, і виконували кількісний аналіз із застосуванням стандартної методики осадження з використанням TCA/BSA на скво-локонні фільтрувальні пластини типу Millipore FC та рахування сцинтиляцій в рідкому сцинтиляторі на приладі MicroBeta JET.

Типові сполуки згідно з цим винаходом, які мають інгібувальну концентрацію IC50<20,00мкМ відносно KDR, перелічені в Таблиці V.

KDR (VEGFR2)

Таблиця V

Назва сполуки
4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7-ол
4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-[ 1,2,3]тріазол-1-іл-пропокси)-хінолін
Бензил-метил-{3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3- іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл}-амін
4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-7-(3- морфолін-4-іл-пропокси)-хінолін
(3-диметиламіно-пропіл)-амід 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н- піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти
4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-7-(3-піролідин-1- іл-пропокси)-хінолін
N,N-диметил-3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)- хінолін-7-ілокси]-бензамід
(2-ацетиламіно-етил)-амід 4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- b]піразол-3-іл)-хінолін-7-карбонової кислоти
Метиловий складний ефір 4-[2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- b]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти
3-[4-(2-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)-хінолін-7- ілокси]-пропіламін
4-(6-піридин-2-іл-2,3-дигідро-піразоло[5,1-б]оксазол-7-іл)-хінолін
(1-[3-[7-(2-хлор-етокси)-хінолін-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2- іл]-пропіл)-метил-амін
Метиловий складний ефір 4-[2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н- піроло[1,2-б]піразол-3-іл]-хінолін-7-карбонової кислоти
Діетил-(3-[4-(2-(6-метил-піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3- іл)-хінолін-7-ілокси]-пропіл)-амін
4-(7-етоксихінолін-4-іл)-3-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2- b]піразол

До станів, "які характеризуються підвищеною активністю TGF-β", належать такі, в яких стимулюється синтез TGF-β, так що TGF-β присутній у збільшених концентраціях, або такі, в яких латентний протеїн TGF-β небажаним чином активується або перетворюється в активний протеїн TGF-β, або такі, в яких рецептори TGF-β мають підвищену активність, або такі, в яких протеїн TGF-β виявляє підвищене зв'язування з клітинами або з позаклітинною матрицею в місці локалізації захворювання. Таким чином, в усякому разі вираз "підвищена активність" стосується будь-якого стану, при якому біологічна активність TGF-β є небажано високою, незалежно від причини такого стану.

З надлишковим продукуванням TGF-β1 пов'язані численні захворювання. Інгібітори внутрішньоклітинного сигнального шляху TGF-β є корисними засобами для лікування фібропроліферативних захворювань належать ниркові розлади, пов'язані з нерегульованою активністю TGF-β та надмірним фіброзом, в тому числі гломерулонефрит (GN), наприклад, мезангіальний проліферативний GN, імунний GN та півмісяцевий GN. До інших ниркових хворобливих станів належать діабетична

нефропатія, інтерстиціальний нирковий фіброз, нирковий фіброз у пацієнтів після трансплантації, які вживають циклоспорин, та нефропатія, пов'язана з ВІЛ. До судинних розладів, пов'язаних із колагеном, належать прогресивний системний склероз, поліоміозит, склеродерма, дерматомиозит, еозинофільний фасцит, кільцеподібна склеродермія або розлади, пов'язані із синдромом Рейно. До легеневих фіброзів, які виникають внаслідок надмірної активності TGF- $\beta$ , належать респіраторний дистрес-синдром дорослих, ідіопатичний легеневий фіброз та інтерстиціальний легеневий фіброз, часто пов'язаний з аутоімунними розладами, наприклад, із системним червоним вовчаком та склеродермією, дією хімічних агентів або алергією. Іншим аутоімунним розладом, пов'язаним з фібропроліферативними характеристиками, є ревматоїдний артрит.

До очних захворювань із фібропроліферативним станом належать проліферативна вітреоретинопатія, що супроводжує операції прикріплення сітківки, видалення катаракти з імплантацією внутрішньоочної лінзи та постглаткомні операції відновлення дренажу, пов'язані з надмірним продукуванням TGF- $\beta$ 1.

Фіброзні захворювання, пов'язані з надмірним продукуванням TGF- $\beta$ 1, можна поділити на хронічні стани, наприклад, фіброз нирок, легень та печінки, та більш гострі стани, наприклад, рубцювання шкіри та рестеноз [Шамберлен - J. Chamberlein, Cardiovascular Drug Reviews, 19(4):329-344]. Синтез та секреція TGF- $\beta$ 1 клітинами пухлин може також спричинити пригнічення імунітету, як це має місце у пацієнтів з агресивними пухлинами мозку або грудної залози [Артеага та інші (1993) - Arteaga et al., J. Clin. Invest. 92:2569-2576]. Протікання лейшманіозу у мишей різко змінюється під впливом TGF- $\beta$ 1 [Барраль-Нетто та інші (1992) - Barral-Netto et al., Science 257:545-547]. TGF- $\beta$ 1 збільшує тяжкість захворювання, в той час як антитіла TGF- $\beta$ 1 стримують розвиток захворювання у генетично сприйнятливих мишей. Генетично резистентні миші стають сприйнятливими до лейшманіозу при введенні їм TGF- $\beta$ 1.

Значний вплив TGF- $\beta$ 1 на осадження позаклітинної матриці розглянуто в кількох роботах [Рокко та Зіаде (1991) - Rocco and Ziyaedh. in: Contemporary Issues in Nephrology v.23, Hormones, autocoids and the kidney, ed. Jay Stein, Churchill Livingstone, New York, pp.391-410; Роберте та інші (1988) - Roberts et al., Rec. Prog. Hormone Res. 44:157-197]. Ці ефекти TGF- $\beta$ 1 включають стимуляцію синтезу та інгібування деградації компонентів позаклітинної матриці. Оскільки структура та фільтраційні властивості клубочків значною мірою визначаються складом позаклітинної матриці мезангію та клубочкової мембрани, не дивно, що TGF- $\beta$ 1 сильно впливає на нирки. Нагромадження мезангіальної матриці при проліферативному гломерулонефриті [Бордер та інші (1990) - Border et al., Kidney Int. 37:689-695] та при діабетичній нефропатії [Майер та інші (1984) - Mauer et al., J. Clin. Invest. 74:1143-1155] є виразними та домінуючими патологічними ознаками згаданих захворювань. Рівень TGF- $\beta$ 1 підвищується при діабетичному гломерулосклерозі (прогресивній нефропатії)

[Ямамото та інші (1993) - Yamamoto et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 90:1814-1818]. TGF- $\beta$ 1 є важливим посередником при генезисі фіброзу нирок у багатьох піддослідних тварин [Фан та інші (1990) - Phan et al., Kidney Int. 37:426; Окуда та інші (1990) - Okuda et al., J. Clin. Invest. 86:453]. Показано пригнічення експериментально викликаного гломерулонефриту у пацюків при застосуванні сироватки проти TGF- $\beta$ 1 [Бордер та інші (1990) - Border et al., Nature 346:371] та протеїну позаклітинної матриці, декорину, який може зв'язувати TGF- $\beta$ 1 [Бордер та інші (1992) - Border et al., Nature 360:361-363].

Надлишок TGF- $\beta$ 1 викликає утворення тканини рубців шкіри. Показано, що введення антитіл, що нейтралізують TGF- $\beta$ 1, у краї ран, що загоюються, на шкірі пацюків пригнічує рубцювання, не впливаючи на швидкість загоєння ран або розриву міцності рани [Шах та інші (1992) - Shah et al., Lancet 339:213-214]. В той саме час виявлено послаблення ангіогенезу, зменшення кількості макрофагів та моноцитів у рані і зменшення кількості неорганізованого осадження колагенових волокон у тканині рубців.

TGF- $\beta$ 1 може бути чинником поступового потовщення стінок артерій, яке є наслідком проліферації клітин гладких м'язів та осадження позаклітинної матриці в артерії після реконструкції судин із застосуванням балонних катетерів. Діаметр рестенозної артерії може внаслідок такого потовщення зменшитися на 90%, а оскільки більша частина такого зменшення спричинена позаклітинною матрицею, а не клітинами гладких м'язів, то може виявитися можливим відкриття цих судин на 50% за рахунок лише послаблення надмірного осадження позаклітинної матриці. У непошкоджених артеріях свиней, трансфікованих *in vivo* геном TGF- $\beta$ 1, експресія гена TGF- $\beta$ 1 пов'язана як із синтезом позаклітинної матриці, так і з гіперплазією [Набель та інші (1993) - Nabel et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:10759-10763]. Індукована TGF- $\beta$ 1 гіперплазія не була такою поширеною, як гіперплазія, індукована PDGF-BB, проте в разі трансфекції TGF- $\beta$ 1 осадження позаклітинної матриці було більш вираженим. З гіперплазією, індукованою FGF-1 (секретована форма FGF) у піддослідних свиней із перенесеним геном, осадження позаклітинної матриці не пов'язане [Набель (1993) - Nabel, Nature 362:844-846].

Існує кілька типів ракових пухлин, при яких TGF- $\beta$ 1, який виділяють пухлини, може чинити шкідливий вплив. Клітини раку простати пацюків типу MATLyLu [Штайнер та Баррак (1992) - Steiner and Barrack, Mol. Endocrinol. 6:15-25] та клітини раку грудної залози людини типу MCF-7 [Артеага та інші (1993) - Arteaga et al., Cell Growth and Differ. 4:193-201] стають більш канцерогенними та метастазно активними після трансфекції вектором експресії TGF- $\beta$ 1 мишей. TGF- $\beta$ 1 пов'язаний з ангіогенезом, метастазами та несприятливим прогнозом розвитку у випадках раку простати людини та прогресуючого раку шлунка [Вікстром та інші (1998) - P. Wikstrom et al., Prostate 37:19-29; Сaito та інші (1999) - H. Saito et al., Cancer 86:1455-1462]. У випадках раку грудної залози несприятливий прогноз пов'язаний із підвищеним рівнем TGF- $\beta$  [Діксон та інші (1987) - Dickson et al., Proc. Natl. Acad. Sci.

USA 84:837-841; Касид та інші (1987) - *Cancer Res.* 47:5733-5738; Далі та інші (1990) - *Daly et al., J. Cell Biochem.* 43:199-211; Барретт-Лі та інші (1990) - *Barrett-Lee et al., Br. J. Cancer* 61:612-617; Кінг та інші (1989) - *King et al., J. Steroid Biochem* 34:133-138; Уелч та інші (1990) - *Welch et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:7678-7682; Уокер та інші (1992) - *Walker et al., Eur. J. Cancer* 238:641-644], а індукування TGF- $\beta$ 1 при лікуванні тамоксифеном [Бутта та інші (1992) - *Butta et al., Cancer Res.* 52:4261-4264] пов'язане з неефективністю лікування раку грудної залози тамоксифеном [Томпсон та інші (1991) - *Thompson et al., Br. J. Cancer* 93:609-614]. Антитіла до TGF- $\beta$ 1 пригнічують ріст клітин раку грудної залози людини типу MDA-231 у атимічних мишей [Артеага та інші (1993) - *Arteaga et al., J. Clin. Invest.* 92:2569-2576]; це лікування корелює з підвищеною активністю природних клітин-кілерів (NK) селезінки. Клітини CHO, трансфіковані латентним TGF- $\beta$ 1, також виявляють знижену ективність NK та підвищену інтенсивність росту пухлини у голих мишей [Уоллік та інші (1990) - *Wallick et al., J. Exp. Med.* 172:1777-1784]. Таким чином, TGF- $\beta$ 1, який виділяють пухлини грудної залози, може спричинити ендокринне пригнічення імунітету. Показано, що високі концентрації TGF- $\beta$ 1 у плазмі вказують на негативний прогноз для пацієнтів із прогресуючим раком грудної залози [Аншер та інші (1993) - *Anscher et al., N. Engl. J. Med.* 328:1592-1598]. У пацієнтів із високим рівнем циркулюючого TGF- $\beta$  перед високодозовою хімотерапією та автотрансплантацією кісткового мозку існує високий ступінь ризику розвитку гепатичного вено-оклюзивного захворювання (15-50% усіх пацієнтів із рівнем смертності до 50%) та ідіопатичного інтерстиціального пульмоніту (40-60% усіх пацієнтів). Ці факти вказують, що (1) підвищені рівні TGF- $\beta$ 1 у плазмі можна використати для ідентифікації пацієнтів певних груп ризику і (2) що зниження рівня TGF- $\beta$ 1 може призвести до зниження захворюваності та смертності пацієнтів, яких лікують цими звичайними засобами від раку грудної залози.

Багато злоякісних клітин виділяють трансформуючий фактор росту (TGF- $\beta$ ), що є потужним імунодепресантом; це дозволяє припустити, що виділення TGF- $\beta$  може являти собою значний механізм захисту пухлини від імунної системи хазяїна. Встановлення субпопуляції лейкоцитів із порушеним сигнальним шляхом TGF- $\beta$  у хазяїна пухлини може бути потенціальним засобом імунотерапії раку. Трансгенні піддослідні тварини з порушеним сигнальним шляхом TGF- $\beta$  у Т-клітинах здатні руйнувати нормально летальну пухлину лімфоми EL4, яка інтенсивно продукує TGF- $\beta$ 1 [Горелік та Флейвелл (2001) - *Gorelik and Flavell, Nature Medicine* 7(10):1118-1122]. Послаблення секреції TGF- $\beta$  у клітинах пухлини призводить до відновлення імуногенності хазяїна, в той час як нечутливість Т-клітин до TGF- $\beta$  викликає прискорену диференціацію та аутоімунність, елементи яких можуть бути потрібні для боротьби з пухлинами, що виділяють автоантигени, у хазяїна, у якого створено толерантність. Імунодепресивні ефекти TGF- $\beta$  маються на увазі також у підгрупі ВІЛ-інфікованих хворих, у яких імунна реакція нижча порівняно з прогнозом, що ґрунтується на

співвідношенні кількостей Т-клітин CD4/CD8 [Гарба та інші (2002) - *Garba et al., J. Immunology* 168:2247-2254]. Антитіла, що нейтралізують TGF- $\beta$ , здатні змінювати ефект на протилежний у кількості клітин, вказуючи, що інгібітори сигнальної дії TGF- $\beta$  можуть нейтралізувати імунну депресію, присутню у цієї підгрупи ВІЛ-інфікованих хворих.

На найбільш ранніх стадіях карциногенезу TGF- $\beta$ 1 може діяти як потужний пригнічувач пухлини і опосередковувати дію деяких хіміопрофілактичних агентів. Проте в певний момент розвитку та поширення злоякісних новоутворень клітини пухлини, очевидно, уникають пригнічення росту під впливом TGF- $\beta$ , при цьому у мікрооточенні цих клітин паралельно утворюється біоактивний TGF- $\beta$ . Подвійна роль TGF- $\beta$  як інгібітора та промотора пухлин найбільш ясно виявилася в трансгенній системі, яка спричиняє надмірне продукування TGF- $\beta$  у кератиноцитах. В той час як ці трансгени були більш стійкими до утворення доброякісних уражень шкіри, швидкість метастазного перетворення у них різко зросла [Кі та інші (1996) - *Cui et al., Cell* 86(4):531-42]. Продукування TGF- $\beta$ 1 злоякісними клітинами у первинних пухлинах, очевидно, посилюється в міру послідовних етапів поширення пухлини. Дослідження численних головних епітеліальних різновидів раку свідчать, що підвищення продукування TGF- $\beta$  раковими пухлинами людини має місце на відносно пізніх стадіях поширення пухлини. Крім того, цей TGF- $\beta$  пухлинного походження селективно сприяє розвитку клітин пухлини і її поширенню. Вплив TGF- $\beta$  на клітинно-клітинну та клітинно-стромову взаємодію призводить до більшої схильності до інвазії та розвитку метастазів. TGF- $\beta$  пухлинного походження може забезпечити захист пухлинних клітин від впливу імунного контролю, оскільки він є потужним інгібітором клонального поширення активованих лімфоцитів. Показано також, що TGF- $\beta$  інгібує продукування ангіостатину. Терапевтичні способи лікування раку, наприклад, радіотерапія та хімотерапія, індукують продукування активованого TGF- $\beta$  у пухлині, тим самим сприяючи селективному росту злоякісних клітин, резистентних до ефектів інгібування росту під впливом TGF- $\beta$ . Таким чином, ці способи лікування раку підвищують ризик та інтенсифікують розвиток пухлин із підвищеною швидкістю росту та здатністю до інвазії. В такій ситуації агенти, які цілеспрямовано впливають на опосередковану TGF- $\beta$  передачу сигналу, можуть забезпечити високоєфективну стратегію лікування. Показано, що резистентність пухлинних клітин до TGF- $\beta$  значною мірою нейтралізує цитотоксичний ефект радіотерапії та хімотерапії і що спричинена таким лікуванням активація TGF- $\beta$  в стромі може виявитися навіть шкідливою, оскільки може спричинити підвищену сприйнятливості мікрооточення до поширення пухлини і сприяє пошкодженню тканин, яке призводить до виникнення фіброзу. Імовірно, що застосування інгібіторів передачі сигналу за участю TGF- $\beta$  окремо або в комбінаціях з іншими засобами терапії буде сприяти лікуванню прогресуючого раку.

Сполуки згідно з цим винаходом корисні для лікування раку та інших захворювань, на які впливає TGF- $\beta$ , внаслідок інгібування TGF- $\beta$  у пацієнта,

який потребує такого лікування, шляхом введення в його організм згаданих сполук. Інгібітори TGF- $\beta$  корисні також при лікуванні атеросклерозу [Мак-Каффі – T.A. McCaffrey, TGF- $\beta$ s and TGF- $\beta$  Receptors in Atherosclerosis: Cytokine and Growth Factor Reviews 2000, 11, 103-114] та хвороби Альцгеймера [Маслія та інші - E. Masliah et al., Functional Role of TGF- $\beta$  in Alzheimer's Disease Microvascular Injury: Lessons from Transgenic Mice: Neurochemistry International 2001, 39, 393-400].

#### Фармацевтичні композиції

Композиції згідно з цим винаходом містять терапевтично ефективні кількості вищезазначених антагоністів TGF- $\beta$ . Композицію можна виготовляти із застосуванням відомих наповнювачів, розріджувачів або носіїв і пресувати в таблетки або виготовляти еліксири чи розчини для зручності перорального застосування або введення внутрішньом'язовим або внутрішньовенним шляхом. Згадані сполуки можна вводити в організм черезшкірним способом, а також виготовляти у вигляді дозованих форм з модифікованим вивільненням тощо.

Спосіб лікування пацієнта-людини згідно з цим винаходом включає введення в організм пацієнта антагоністів TGF- $\beta$ . Антагоністи TGF- $\beta$  вводяться до складу лікарських форм, які можна вводити пероральним та ректальним шляхами, місцево, парентерально, наприклад, шляхом ін'єкції та безперервної або періодичної внутрішньоартеріальної інфузії, у формі, наприклад, таблеток, пастилок, сублінгвальних таблеток, пакетів-саше, облаток, еліксирів, гелей, суспензій, аерозолів, мазей, які містять, наприклад, 1-10% (мас.) активної сполуки у придатній основі, твердих та м'яких желатинових капсул, супозиторіїв, ін'єкційних розчинів та суспензій у фізіологічно прийнятних середовищах та стерильних фасованих порошків, адсорбованих на матеріалі-носії, для приготування ін'єкційних розчинів. З цією метою доцільно виготовляти композиції в формі дозованих одиниць, при цьому перевага віддається дозованим одиницям, кожна з яких містить від приблизно 5мг до приблизно 500мг (від приблизно 5мг до 50мг у випадку парентерального або інгаляційного застосування і від приблизно 25мг до 500мг у випадку перорального або ректального застосування) згаданих сполук. Можна застосовувати добові дози від приблизно 0,5мг/кг до приблизно 300мг/кг, у варіанті, якому віддається перевага, від 0,5мг/кг до 20мг/кг, активного інгредієнта, хоча легко зрозуміти, що кількість сполуки, застосовувану в кожному конкретному випадку,

визначає лікар з урахуванням усіх релевантних обставин, в тому числі стану чи захворювання, яке підлягає лікуванню, вибору застосовуваної сполуки, обраного шляху введення в організм. Отже, вказаний вище діапазон доз, якому віддається перевага, не слід розглядати як обмеження обсягу цього винаходу.

Лікарські форми, корисні для окремого введення в організм згаданих антагоністів TGF- $\beta$ , як правило, містять щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук, охарактеризованих в цьому описі, змішану з носієм або розбавлену носієм, або вміщену чи закапсульовану в придатному для ковтання носії в формі капсули, пакета-саше, облатки, паперового пакетика або іншого виду контейнера, або в одноразовому контейнері, наприклад, в ампулі. Носієм або розріджувачем може бути твердий, напівтвердий або рідкий матеріал, який може бути носієм, наповнювачем або середовищем для активної лікарської речовини. До прикладів розріджувачів або носіїв, які можна застосовувати в фармацевтичних композиціях згідно з цим винаходом, є лактоза, декстроза, сахароза, сорбіт, маніт, пропіленгліколь, вазелінове масло, безбарвний м'який парафін, каолін, аерозольний діоксид кремнію, мікрокристалічна целюлоза, силікат кальцію, діоксид кремнію, полівінілпіролідон, цетостеариловий спирт, крохмаль, модифіковані види крохмалю, акацієва камедь, фосфат кальцію, масло какао, етоксильовані складні ефіри, какаова олія, арахісова олія, альгірати, трагант, желатин, сироп, метилцелюлоза, поліоксетиленсорбітанмонолаурат, етиллактат, метил- та пропілгідроксисбензоати, сорбітан-триолеат, сорбітан-сесквіолеат та олеїловий спирт, а також пропеленти, наприклад, трихлорфторметан, дихлордифторметан та дихлортетрафторетан. В композиції для таблеток можна додавати змащувальний агент для запобігання агломерації та прихоплювання порошкоподібних інгредієнтів у прес-формах та до пуансонів таблетувальних машин. Для цієї мети можна застосовувати, наприклад, стеарати алюмінію, магнію або кальцію, тальк або мінеральне масло.

Серед лікарських форм згідно з цим винаходом перевага віддається капсулам, таблеткам, супозиторіям, ін'єкційним розчинам, кремам та мазям. Особлива перевага віддається композиціям для інгаляційного застосування, наприклад, аерозолям, композиціям для ін'єкцій та для перорального застосування шляхом ковтання.