РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG (11) 106392 A

7(51) C 07 D 403/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 106392 A
(22) Заявено на 06.02.2002
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

(31) 146563 (32) 30.07.99 (33) US

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 12 на 29.12.2002
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин № на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
ABBOTT GMBH & CO. KG
WIESBADEN (DE)

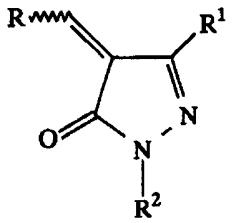
(72) Изобретател(и):
Marina M. Moset
Jose Maria Castellano Berlanga
Isabel F. Fernandez, Madrid (ES)
David J. Calderwood, Framingham, MA
Paul Rafferty
Lee D. Arnold, Westborough, MA (US)

(74) Представител по индустриална собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US00/20628, 28.07.2000
(87) № и дата на PCT публикация:
WO01/09121, 08.02.2001

(54) 2-ПИРАЗОЛИН-5-ОНИ

(57) Съединенията и техните физиологично приемливи соли имат структурна формула



в която заместителите имат значения, посочени в описанието. Те са инхибитори на серин/треонин- и тирозинкиназна активност. Някои от тирозинкиназите, чиято активност се инхибира от тези химични съединения, участват в ангиогенните процеси. Съединенията могат да облекчат болестни състояния, при които ангиогенезата или хиперпролиферацията на ендотелните клетки е фактор, като могат да бъдат използвани за лечение на рак и хиперпролиферативни смущения.

45 претенции

BG 106392 A

05.03.02

2076/02-GP

2-ПИРАЗОЛИН-5-ОНИ

Област на техниката

Заявката се основава на предимствата на предварителна заявка на САЩ No. 60/146,563, подадена на 30 юли 1999, цялостните обяснения по която са включени тук за позоваване.

Изобретението се отнася до някои 2-пиразолин-5-они, които са инхобитори на протеинкинази, по-специално на тирозинкинази и серин/треонинкинази, като някои от тях са нови, до фармацевтични състави, съдържащи такива пиразолинони и до методи за получаване на тези пиразолинони.

Предшестващо състояние на техниката

Съществуват най-малко 400 ензима, идентифицирани като протеинкинази. Тези ензими катализират фосфорилацията на прицелните протеинови субстрати. Фосфорилацията обикновено е реакция на пренос на фосфатна група от аденозин-5'-трифосфат (АТФ) до протеиновия субстрат. Специфичната структура на прицелния субстрат, към който се пренася фосфата, е тирозинов, серинов или треонинов остатък. Тъй като тези аминокиселинни остатъци са прицелните структури за фосфорилния пренос, тези протеинкиназни ензими обикновено се отнасят към тирозинкиназите или серин/треонинкиназите.

Реакциите на фосфорилиране и противоположните реакции на фосфатаза при тирозиновия, сериновия и треониновия остатък участват в редица клетъчни процеси, които са в основата на реакциите за различни вътреклетъчни сигнали (обикновено опосредствани от клетъчните

рецептори), регулиране на клетъчни функции и активиране или дезактивиране на клетъчни процеси. Множество протеинкинази често участват във вътреклетъчното предаване на сигнали и са необходими за реализирането на тези клетъчни процеси. Поради тяхното всеобхватно участие в тези процеси, протеинкиназите могат да бъдат открити като неразделна част от плазмената мембрана, или като цитоплазмени ензими, или локализирани в ядрата често като компоненти на ензимните комплекси. В много случаи тези протеинкинази са основен елемент от ензимните и структурните протеинови комплекси и определят къде и кога се извършват процесите вътре в клетката.

Протеинови тирозинкинази. Протеиновите тирозинкинази (PTK) са ензими, които катализират фосфорилацията на определени тирозинови остатъци в клетъчните протеини. Такава следпредавателна модификация на тези основни протеини, често самите те ензими, действа като молекулен превключвател, регулиращ клетъчната пролиферация, активирането или диференциацията (за обзор виж Schlessinger and Ulrich, 1992, *Neuron* 9:383-391). Анормална или прекомерна активност на протеин-тирозинкиназите е наблюдавана при много болестни състояния, в това число доброкачествени и злокачествени пролиферативни смущения, както и при болести, които са в резултат от неуместно активиране на имунната система (например автоимунни смущения), отхвърляне на трансплантат и хомологична болест (реакция трансплантат срещу гостоприемник). В допълнение, специфични ендотелни клетъчни рецептори (PTK), такива като KDR и Tie-2, медиират ангиогенния процес и по този начин участват в стимулиране развитието на ракови и други болести, които включват неуместна васкуларизация (например диабетна ретинопатия, хороидална неоваскуларизация, дължаща се на възрастова макулна дегенерация, псориазис, артрит, преждевременна ретинопатия, детски хемангиоми).

Тирозинкиназите могат да бъдат от рецепторен тип (притежаващи извънклетъчна, трансмембранна и вътреклетъчна област) или от нерецепторен тип (бивайки изцяло вътреклетъчни).

Рецепторни тирозинкинази (RTK). Рецепторните тирозинкинази включват голямата фамилия на трансмембранните рецептори с разнообразни биологични активности. Понастоящем са идентифицирани най-малко деветнадесет (19) отделни RTK подфамилии. Фамилията на рецепторните тирозинкинази (RTK) включва рецептори, които са решаващи за растежа и диференциацията на редица клетъчни типове (Yarden and Ullrich, *Ann. Rev. Biochem.* 57:433-478, 1988; Ullrich and Schlessinger, *Cell 61:243-254,* 1990). Съществената функция на RTK е активиране на лигандното свързване, което се получава при фосфорилиране на рецептора и редица клетъчни субстрати и впоследствие в множеството клетъчни реакции (Ullrich & Schlessinger, 1990, *Cell* 61:203-212). Така осъщественото посредством рецепторна тирозинкиназа предаване на сигнали е предизвикано от външноклетъчно взаимодействие със специфичен растежен фактор (лиганд), обикновено последвано от рецепторна димеризация, стимулиране на вътрешната протеин-тирозинкиназна активност и рецепторно транс-фосфорилиране. Така се създават свързващи места за предаващи вътреклетъчни сигнали молекули и това води до образуване на комплекси с широк спектър от цитоплазмени сигнални молекули, които улесняват съответния клетъчен отговор (например клетъчно делене, диференциация, метаболитни ефекти, промени в извънклетъчното микрообкръжение) виж Schlessinger and Ullrich, 1992, *Neuron* 9:1-20.

Протеини с SH2 (src хомология-2) или фосфотирозин-свързващи (PTB) области свързват активираните тирозинкиназни рецептори и техните субстрати със силен афинитет за предаване на сигнали в клетките. И двете области разпознават фосфотирозина. (Fantl et al., 1992, *Cell* 69:413-423; Songyang et al., 1994, *Mol. Cell. Biol.* 14:2777-2785; Songyang et al., 1993, *Cell*

72:767-778; и Koch *et al.,* 1991, *Science* 252:668-678; Shoelson, *Curr. Opin. Chem. Biol.* (1997), 1(2), 227-234; Cowburn, *Curr. Opin. Struct. Biol.* (1997), 7(6), 835-838). Идентифицирани са отделни вътреклетъчни субстратни протеини, които се свързват с рецепторни тирозинкинази (RTK). Те могат да бъдат разделени на две основни групи: (1) субстрати, които притежават каталитична област; и (2) субстрати, на които липсва такава област, но служат като адаптери и се свързват с каталитично активни молекули (Songyang *et al.,* 1993, *Cell 12:767-778).* Специфичността на взаимодействията между рецептори или протеини и SH2 или PTB области на техните субстрати се свързва с аминокиселинните остатъци, непосредствено заобикалящи тирозиновия остатък. Например разлики в афинитета на свързване между SH2 областите и аминокиселинните последователности, обграждащи фосфотирозиновите остатъци върху определени рецептори, съответства на разликите, наблюдавани в профилите на фосфорилиране на техните субстрати (Songyang *et al.,* 1993, *Cell* 72:767-778). Въз основа на наблюдения се предполага, че функцията на всяка рецепторна тирозинкиназа се определя не само от начина на нейната експресия и наличие на лиганди, но също така и от лавинното предаване на сигнали, които се активират от отделния рецептор, както и от намиране на подходящия момент и времетраене за тези стимули. Така фосфорилирането предоставя важен регулиращ етап, който определя избирателността на пътищата за предаване на сигнали, подсилени от специфични рецептори на растежния фактор, както и от рецептори на диференциращия фактор.

Предполага се, че някои рецепторни тирозинкинази като FGFR-1, PDGFR и c-Met и растежни фактори, които се свързват с тях, играят роля при ангиогенезата, въпреки че някои могат да стимулират индиректно ангиогенезата (Mustonen and Alitalo, *J. Cel l Biol.* 129:895-898,1995). Една такава рецепторна тирозинкиназа, позната като "ембрионална чернодробна киназа 1" (FLK-1), е член на подкласа тип III на рецепторните тирозинкинази. Алтернативно обозначение на човешка

FLK-1 е "рецептор с област, съдържаща вмъкната киназа" (KDR) (Terman *et al., Oncogene 6:1677-83,* 1991). Друго означение за FLK-1/KDR е рецептор 2 на васкуларен ендотелно клетъчен растежен фактор (vascular endothelial cell growth factor receptor 2 (VEGFR-2)), тъй като свързва васкуларния ендотелно клетъчен растежен фактор (VEGF) с голям афинитет. Мишата версия на FLK-1/VEGFR-2 е наречена също NYK (Oelrichs *et al, Oncogene* 8(1):11-15, 1993). Изолирани са ДНК, кодиращи FLK-1 на мишка, плъх и човек и е докладван нуклеотида и кодиращата аминокиселинна последователност (Matthews *et al., Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 88:9026-30, 1991; Terman *et al.,* 1991, както по-горе; Terman *et al., Biochem. Biophys. Res. Comm.* 187:1579-86, 1992; Sarzani *et al.,* както по-горе; и Millauer *et al., Cell* 72:835-846,1993). Редица изследвания като докладваните от Millauer *et al.,* както по-горе, предполагат, че VEGF и FLK-1/KDR/VEGFR-2 са двойка лиганд-рецептор, която играе важна роля в пролиферацията на васкуларните ендотелни клетки и образуването и разрастването на кръвоносни съдове, наречени съответно васкулогенеза и ангиогенеза.

Друг подклас - тип III рецепторна тирозинкиназа, означена като "fms-подобна тирозинкиназа-1" (Flt- 1) е свързана с FLK-1/KDR (DeVries et al. *Science* 255;989-991, 1992; Shibuya et al., *Oncogene* 5:519-524, 1990). Алтернативно означение на Flt-1 е "рецептор 1 на съдовия ендотелно клетъчен растежен фактор (vascular endothelial cell growth factor receptor, (VEGFR)). Досега членове на подфамилиите FLK-1/ KDR/VEGFR-2 и Flt-1/VEGFR-1 са открити експресирани главно върху ендотелни клетки. Тези членове на подкласове са специфично стимулирани от членове на фамилията на съдовия ендотелно клетъчен растежен фактор (VEGF) от лиганди (Klagsbum and D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7: 259-270, 1996). Съдовият ендотелно клетъчен растежен фактор (VEGF) се свързва към Flt-1 с по-голям афинитет отколкото към FLK-1/KDR и е митогенен по отношение на съдовите ендотелни клетки (Terman et al., 1992, както по-горе; Mustonen et al. по-горе; DeVries et al., както по-горе).

Счита се, че Flt-1 е важен за ендотелната организация по време на развитието на съдовете. Експресията на Flt-1 се свързва с ранното развитие на съдовете при миши ембриони и с неоваскуларизацията по време на зарастването на рани (Mustonen и Alitalo, както по-горе). Експресията на Flt-1 във възрастни органи като бъбречни гломерули говори за допълнителна функция на тези рецептори, която не е свързана с клетъчния растеж (Mustonen и Alitalo, както по-горе).

Както беше установено, последните данни говорят, че VEGF играе роля в стимулирането на нормалната и патологичната ангиогенеза (Jakeman *et al., Endocrinology* 133: 848-859, 1993; Kolch *et al, Breast Cancer Research and Treatment* 36: 139-155, 1995; Ferrara *et al., Endocrine Reviews* 18(1); 4-25, 1997; Ferrara *et al., Regulation of Angiogenesis* (ed. L. D. Goldberg and E.M. Rosen), 209-232, 1997). Освен това VEGF участва в контрола и повишението на съдовата пропускливост (Connolly, *et al., J. Biol. Chem.* 264: 20017- 20024, 1989; Brown *et al., Regulation of Angiogenesis* (ed. L.D. Goldberg и E.M. Rosen), 233-269, 1997).

Съобщава се за различни форми на VEGF, които се появяват при алтернативно снаждане на m-рибонуклеинова киселина, включвайки четирите вида, описани от Ferrara *et al. (J. Cell. Biochem.* 47:211-218,1991). И двата вида VEGF - и скритите и предимно клетъчно свързаните, са идентифицирани от Ferrara *et al.*, както по-горе, и е известно, че протеинът съществува под формата на дисулфидно свързани димери.

В последно време бяха идентифицирани някои хомолози, свързани с VEGF. Тяхната роля при нормалните физиологични и болестни процеси обаче все още не е изучена. Освен това членовете на фамилията VEGF често са съекспресирани с VEGF в редица тъкани и обикновено са способни да образуват хетеродимери с VEGF. Това свойство вероятно променя специфичността на рецептора и биологичните ефекти на хетеродимерите и освен това усложнява оценяването на техните специфични функции, както е показано по-долу (Korpelainen and Alitalo,

Curr. Opin. Cell Biol, 159-164, 1998 и цитираните там източници).

Плацентният растежен фактор (placenta growth factor (PlGF)) има аминокиселинна последователност, която показва значителна хомология с последователността на VEGF (Park *et al., J. Biol. Chem.* 269:25646-54, 1994; Maglione, *et al. Oncogene* 8:925-31, 1993). Както при VEGF различни видове от P1GF се появяват при алтернативно снаждане на m-рибонуклеиновата киселина и протеинът е в димерна форма (Park *et al.,* както по-горе). P1GF-1 и P1GF-2 се свързват към Flt-1 с по-голям афинитет, а P1GF-2 се свързва охотно също към невропилин-1 (Migdal *et al, J. Biol. Chem.* 273 (35): 22272-22278), но не се свързва към FLK-1/KDR (Park *et al.*, както по-горе). Съобщава се, че PlGF потенцира съдовата пропускливост и митогенното действие на VEGF върху ендотелни клетки, когато присъства VEGF в ниски концентрации (като се счита, че се дължи на образуването на хетеродимер) (Park *et al.,* както по-горе).

VEGF-B се получава като две изомерни форми (167 и 185 остатъка), които също така изглежда че свързват Fit-1/VEGFR-1. Той може да играе роля в регулирането на извънклетъчното разграждане на матрикса, клетъчната адхезия и миграцията посредством модулиране на експресията и активността на урокиназен тип плазминогенен активатор и инхибитор на плазминогенен активатор 1 (Pepper *et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1998), 95(20): 11709-11714).

По природа VEGF-C е клониран като лиганд за VEGFR-3/Flt-4, който основно е експресиран чрез лимфатични ендотелни клетки. В напълно преработената му форма VEGF-C може също така да свързва KDR/VEGFR-2 и да стимулира пролиферацията и миграцията на ендотелни клетки *in vitro* и ангиогенезата в модели *in vivo* (Lymboussaki *et al, Am. J. Pathol.* (1998), 153(2): 395-403; Witzenbichler *et al, Am. J. Pathol.* (1998), 153(2), 381-394). Трансгенната свръхекспресия на VEGF-C предизвиква пролиферация и разширяване само на лимфатичните съдове, докато кръвоносните съдове остават неповлияни. За разлика от VEGF

експресията на VEGF-C не се предизвиква от хипоксия (Ristimaki *et al, J. Biol. Chem.* (1998), 273 (14), 8413-8418).

Откритият съвсем наскоро VEGF-D е структурно много подобен на VEGF-C. Съобщава се, че VEGF-D свързва и активира поне два VEGF рецептора - VEGFR-3/Flt-4 и KDR/VEGFR-2. По природа той е клониран като c-fos предизвикващ митоген за фибробласти и е експресиран най-значително в мезенхималните клетки на белия дроб и кожата (Achen *et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1998), 95 (2), 548-553 и цитираните там източници).

За VEGF, VEGF-C и VEGF-D се твърди, че при инжектиране в кожна тъкан предизвикват повишение на съдоват пропускливост *in vivo* при анализа на Mile (PCT/US97/14696; WO98/07832, Witzenbichler *et al,* както по-горе). Физиологичната роля и значимост на тези лиганди при модулиране на съдова свръхпропускливост и ендотелни реакции в тъканите, където те са експресирани, остават неизяснени.

Напоследък беше докладван вирусно кодиран нов тип съдов ендотелен растежен фактор, VEGF-E (NZ-7 VEGF), който използва преимуществено KDR/Flk-1 рецептор и притежава силна митогенна активност без област, свързваща хепарина (Meyer *et al,* EMBO J. (1999), 18(2), 363-374; Ogawa *et al,* J. Biol. Chem. (1998), 273(47), 31273-31282.). Последователностите на VEGF-E притежават около 25% хомология спрямо животинския VEGF и са кодирани от парапокс вируса Orf вирус (OV). Този парапокс вирус, действащ на овци и кози и в някои случаи на хора, води до нарушения в ангиогенезата. VEGF-E е димер с около 20 kDa без базова област и без афинитет към хепарин, но притежава характерния цистеинов възел, присъстващ във всички бозайникови VEGF и учудващо е установено, че притежава сила и биоактивност, подобни на свързващата хепарин VEGF 165 изоформа на VEGF-A, т.е. двата фактора стимулират освобождаването на тъканен фактор (TF), пролиферация, хемотаксис и нови растеж на култивирани съдови

ендотелни клетки in vitro и ангиогенеза in vivo. Установено е, че подобно на VEGF 165 VEGF-E се свързва с голям афинитет към VEGF рецептор-2 (KDR), което води до автофосфорилиране на рецептора и двуфазно повишение на концентрациите на свободни вътреклетъчни Ca2+, докато за разлика от VEGF 165 VEGF-E не се свързва към VEGF рецептор-1 (Flt-1).

Въз основа на новопоявили се открития на други хомолози на VEGF и VEGFR и на прецеденти на лигандна и рецепторна хетеродимеризация действието на такива хомолози на VEGF може да включва образуването на лигандни хетеродимери на VEGF и/или хетеродимеризация на рецептори, или свързване към все още неоткрити VEGFR (Witzenbichler *et al.,* както по-горе). Също така в направени наскоро съобщения се допуска, че невропилин-1 (Migdal *et al,* както по-горе) или VEGFR-3/Flt-4 (Witzenbichler *et al.,* както по-горе), или рецептори, различни от KDR/VEGFR-2, могат да участват в предизвикването на съдова пропускливост (Stacker, S.A., Vitali, A., Domagala, T., Nice, E. and Wilks, A.F., "Angiogenesis and Cancer" Conference, Amer. Assoc. Cancer Res., Jan. 1998, Orlando, FL; Williams, *Diabetelogia* 40: S118-120 (1997)). Досега няма открити директни доказателства за съществена роля на KDR в опосредствана от VEGF съдова свръхпропускливост.

Нерецепторни тирозинкинази. Нерецепторните тирозинкинази представляват колекция от клетъчни ензими, при които липсват извънклетъчни и трансмембранни последователности. Понастоящем са идентифицирани над двадесет и четири отделни нерецепторни тирозинкинази, включващи единадесет (11) подфамилии (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack и LIMK). За момента подфамилията Src от нерецепторни тирозинкинази се състои от най-голям брой рецепторни тирозинкинази и включва Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr и Yrk. Подфамилията Src от ензими е свързана с онкогенезата и имунните отговори. По-подробно обсъждане на

нерецепторните тирозинкинази е дадено в Bolen, 1993, *Oncogene* 8:2025-2031, който източник е включен тук за позоваване.

Установено е, че много от тирозинкиназите - рецепторни или нерецепторни, се включват в клетъчните пътища за предаване на сигнали, участващи в редица патогенни състояния, в това число рак, псориазис и други свръхпролиферативни смущения или свръхимунни отговори.

Разработване на съединения за модулиране на рецепторни тирозинкинази. От гледна точка на предполагаемата важност на рецепторните тирозинкинази за контрола, регулацията и модулацията на клетките при клетъчната пролиферация, болестите и смущенията, свързани с нетипична клетъчна пролиферация, се правят много опити за идентифициране на „инхибитори“ на рецепторни и нерецепторни тирозинкинази с използване на различни подходи, включително използването на мутантни лиганди (U.S. Application No. 4,966,849), разтворими рецептори и антитела (Application No. WO 94/10202; Kendall & Thomas, 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci* 90:10705-09; Kim *et al,* 1993, *Nature* 362:841-844), РНК лиганди (Jellinek, *et al., Biochemistry* 33:10450-56; Takano, *et al.,* 1993, *Mol. Bio. Cell* 4:358A; Kinsella, *et al.* 1992, *Exp. Cell Res.* 199:56-62; Wright, *et al.,* 1992, *J. Cellular Phys.* 152:448-57) и тирозинкиназни инхибитори (WO 94/03427; WO 92/21660; WO 91/15495; WO 94/14808; Патент на САЩ No. 5,330,992; Mariani, *et al.,* 1994, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 35:2268).

Съвсем наскоро бяха направени опити за идентифициране на малки молекули, които действат като тирозинкиназни инхибитори. Описани са например бисмоноциклени, бицикленi или хетероцикленi арилови съединения (PCT WO 92/20642) и винилен-азаиндолови производни (PCT WO 94/14808) главно като тирозинкиназни инхибитори. Стирилови съединения (Патент на САЩ No. 5,217,999), стирил-заместени пиридилови съединения (Патент на САЩ No.

5,302,606), някои хиназолинови производни (Европейска патентна заявка No. 0 566 266 Al; *Expert Opin. Ther. Pat.* (1998), 8(4): 475-478), селеноиндоли и селениди (PCT WO 94/03427), трициклични полихидроксилни съединения (PCT WO 92/21660) и съединения на бензилфосфоновата киселина (PCT WO 91/15495) са описани като съединения, приложими като тирозинкиназни инхибитори за лечение на рак. Анилинцинолини (PCT WO97/34876) и хиназолинови производни (PCT WO97/22596; PCT WO97/42187) са описани като инхибитори на ангиогенезата и съдовата пропускливост.

Освен това са правени опити за идентифициране на малки молекули, които действат като серин/треонинкиназни инхибитори. Описани са например бис(индолилмалеимид)ни съединения като инхибиращи специално PKC серин/треонинкиназни изоформи, чиято нарушена трансдуктивна функция е свързана с променена съдова пропускливост в свързани с VEGF болести (PCT WO97/40830; PCT WO97/40831).

Инхибитори на Plk- киназа

Plk-1 е серин/треонинкиназа, която е важен регулатор на хода на клетъчния цикъл. Тя играе критична роля в съвкупната и динамичната функция на митотичния вретенен апарат. Показано е също така, че Plk-1 и съответните кинази са тясно свързани с активацията и инактивацията на други регулатори на клетъчния цикъл като циклин-зависими кинази. Високите нива на експресия на Plk-1 са свързани с клетъчно пролиферативни активности. Това се открива често в злокачествени тумори от различен вид. Очаква се инхибиторите на Plk-1 да блокират раковата клетъчна пролиферация чрез нарушаване на процесите, включващи митотичните вретена и неподходящо активирани циклин-зависими кинази.

Инхибитори на Cdc2/циклин В киназни (Cdc2, известен също като cdk1)

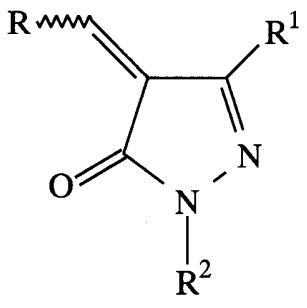
Cdc2/циклин В е друг серин/треонинкиназен ензим, който

принадлежи към фамилията на циклин-зависимите кинази (cdks). Тези ензими участват в критичните преходи между редица фази от клетъчния цикъл. Счита се, че неконтролираната клетъчна пролиферация, която е сигурна гаранция за рак, е в зависимост от повишената cdk активност в тези клетки. Инхибирането на повишената cdk активност в раковите клетки посредством cdc2/циклин B киназни инхибитори би могло да потисне пролиферацията и да възстанови нормалния контрол на хода на клетъчния цикъл.

Следователно е желателно идентифицирането на ефективни малки съединения, които да инхибират специфично предаването на сигнали и клетъчната пролиферация чрез модулиране на активността на рецепторните и нерецепторните тирозин- и серин/треонинкинази за регулиране и модулиране на нетипичната и неподходяща клетъчна пролиферация, диференциация или метаболизъм. По-специално от полза би било идентифицирането на методи и съединения, които инхибират специфично функцията на тирозинкиназа, която е съществена за ангиогенните процеси или получаването на съдова свръхпропускливост, водещи до оток, асцит, ефузия, ексудати и макромолекулна екстравазация и отлагане на матрикс, както и свързаните с тях болести.

Техническа същност на изобретението

Изобретението е насочено към съединения с формула



I.

и техни физиологично приемливи соли, където R е заместена или

незаместена алифатна, ароматна, хетероциклена или аралкилова група и R^2 е водород, нисша алкилова група или арилова група. R^1 е водород или -A-Z, където A е - $(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_n$NH-, -$(CH_2)_n$O-, -$(CH_2)_n$S-,-$(CH_2)_n$S(O)- или -$(CH_2)_n$S$(O)_2$-; и Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, R^3CO-, трихалометилкарбонил, R^3OC(O)-, -NR^4R^5, -C(O)NR^4R^5, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от C_3-C_6 циклоалкан, бензен, пирол, изоксазол, изотиазол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, тиофен, имидазол, фуран, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол, бензотиазол, тетрахидрофуран, триазин и техните приложими N-оксиди, които могат евентуално да бъдат заместени с един или повече халогена, нисш алкил, R^3O-, HO-, HOC(O)-, R^3OC(O)-, трихалометил, нитро, арил,-CN, -C(O)NR^4R^5 или -NR^4R^5. Във всеки един случай R^3 е независимо избрано от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група. Във всеки един случай R^4 и R^5 са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група,

(C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; Буквеният индекс n е цяло число от 0 до 3.

Подходящите заместители за R включват халогени, нисша алкилова групаs, R^3O-, хидрокси, HOC(O)-, $R^3OC(O)$-, $R^3OC(O)R^6$-, R^3OR^6-, трихалометил, трихалометилкарбонил, нитро, -$C(O)NR^4R^5$, -NR^4R^5, R^3CO-, -$(CH_2)_n$-R^7, - $C(O)(CH_2)_n$-R^7, -$C(O)$-$(CH_2)_n$-$C(O)$-R^7, -$O(CH_2)_nR^7$, -$C(O)NR^4(CH_2)_nR^7$, -$C(O)O(CH_2)_nR^7$, -$OC(O)(CH_2)_nR^7$, -$NR^4C(O)(CH_2)_nR^7$, -$R^6NR^4R^5$, -$R^6N(R^4)$-R^6-R^7, -$R^6N[R^6$-$R^7]_2$, -$R^6C(O)NR^4(CH_2)_nR^7$, -$R^6C(O)O(CH_2)_nR^7$, -$R^6OC(O)(CH_2)_nR^7$, -$R^6NR^4C(O)(CH_2)_nR^7$, -$R^6CH[C(O)OR^4][NR^5C(O)R^4]$ или заместена арилова или аралкилова група, където заместителят е избран от групата, състояща се от халоген, трихалометил, хидрокси, -NR^4R^5, нитро, -$CONR^4R^5$, нисша алкилова група, R^3O-, -$C(O)OR^4$ или -$OC(O)R^3$. R^6 е нисша алкилова група или арилова група. R^7 е алкокси, халоалкил, нисш алкилпиперазин, хидрокси, R^3O-, $R^3C(O)$- или -NR^4R^5.

Подходящите заместители за R^3, R^4 и R^5 включват една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси, карбокси, нисш алкилов естер, трихалометил, за предпочитане трифлуорометил, нитро, фенил, фенил-нисш алкил, (C_3-C_6)циклоалкил, (C_3-C_6)циклоалкил-алкил, CN, амино, алкиламино, диалкиламино, -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(алкил) и -$C(O)N(алкил)_2$.

Алифатните групи включват правоверижни или разклонени C_1-C_{18} въглеводороди или циклични C_3-C_{18} въглеводороди, които са изцяло наситени или които съдържат една или повече степени на

ненаситеност. Нисшите алкилови групи са правоверижни или разклонени C_1-C_6 въглеводороди или C_3-C_6 циклични въглеводороди, които са изцяло наситени.

Ароматните групи, както са използвани тук, включват карбоциклени пръстенни системи (например бензил и цинамилиден) и кондензирани полициклични ароматни пръстенни системи (например нафтил). В допълнение ароматните групи включват хетероарилови пръстенни системи (например пиридин, тиофен, фуран, пирол, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, триазол, пиримидин и пиразин) и хетероарилови пръстенни системи, в които карбоцикличен ароматен пръстен, карбоцикличен неароматен пръстен или хетероарилов пръстен е кондензиран към един или повече други хетероарилови пръстени (например бензимидазол, бензотиазол, индол, тетрахидроиндол, азаиндол, индазол, изоксазол, изотиазол, имидазол и хинолин). Ариловите групи, както са използвани тук, се отнасят до ароматна група, притежаваща 5 или шест атома. Аралкилова група е ароматен заместител, който е свързан със съединението посредством алифатна група, притежаваща от един до шест въглеродни атома. Хетероцикленатa група, както е използвана тук, се отнася до моно-, би- или трициклична хетероциклена група, която не е ароматна или притежава степен на ненасищане, като ненасищането не прави групата ароматна.

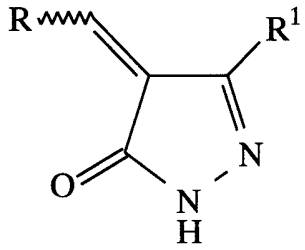
В изобретението се включват тавтомери, стереоизомери, енантиомери и смеси на тези съединения. В изобретението се включват също така и фармацевтично приемливи присъединителни соли на тези съединения.

В едно изпълнение R^2 е водород и R е за предпочитане заместен индол или заместен или незаместен имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол, пирол, пиразол, 4,5,6,7-тетрахидроиндол, бензоиндол, азаиндол, индазол, пиридин, хинолин, пиримидин, бензен

или пиразин.

В едно предпочитано изпълнение R^2 е водород, n е нула и Z е циклопропилова, 3-пиридилова или пиразинилова група. В друго предпочитано изпълнение R^2 е водород, A е -O-, n е 0 и Z е етил, пропил или изопропил. В едно друго предпочитано изпълнение R^2 е водород, A е CH_2, n е 2 и Z е бензен, евентуално заместен с халоген, трихалометил, хидрокси, $-NR^4R^5$, нитро, $-C(O)NR^4R^5$, нисша алкилова група, R^3O-, $-C(O)OR^4$ или $-OC(O)R^3$.

В предпочитаното му изпълнение настоящето изобретение е насочено към съединение, представено със следната формула:



и негови физиологично приемливи соли, където:

R е избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: индол, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол, 4,5,6,7-тетрахидроиндол, бензоиндол, азаиндол, индазол, пиридин, хинолин, пиримидин, бензен, пиразин, пирол, пиразол, оксазол и тиазол;

R^1 е водород или -A-Z;

A е $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_nS(O)-$ или $-(CH_2)_nS(O)_2-$;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, $R^3OC(O)-$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, R^3CO-, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от C_3-C_6

циклоалкан, изоксазол, изотиазол, имидазол, бензен, пирол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, имидазол, фуран, триазин, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш алкил, R^3O-, HO-, HOC(O)-, $R^3OC(O)$-, трихалометил, нитро, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група, хетероциклил-алкилова група, -CN, -C(O)NR^4R^5 или - NR^4R^5;

Във всеки един случай R^3 е независимо избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

Във всеки един случай R^4 и R^5 са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

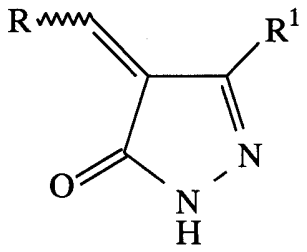
евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова

група и хетероциклил-алкилова група; и

n е цяло число от 0 до 3;

при условие, че когато R е незаместен индол-3-ил, R^1 не е $-NH_2$.

В друго предпочитано изпълнение настоящето изобретение е насочено към съединение, представено със следната структурна формула:



и техни физиологично приемливи соли, където:

R е избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: индол, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол, 4,5,6,7-тетрахидроиндол, бензоиндол, азаиндол, индазол, пиридин, хинолин, пиримидин, бензен, пиразин, пирол, пиразол, оксазол и тиазол;

R^1 е водород или -A-Z;

A е $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_nS(O)-$ или $-(CH_2)_nS(O)_2-$;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, $R^3OC(O)-$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, R^3CO-, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от C_3-C_6 циклоалкан, изоксазол, изотиазол, имидазол, бензен, пирол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, имидазол, фуран, триазин, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш алкил,

R^3O-, HO-, HOC(O)-, $R^3OC(O)$-, трихалометил, нитро, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група, хетероциклил-алкилова група, -CN, -$C(O)NR^4R^5$ или -NR^4R^5;

R^3 във всеки един случай е независимо избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^4 и R^5 във всеки един случай са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисша алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; и

n е цяло число от 0 до 3;

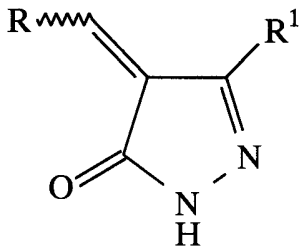
при условие, че:

когато R е незаместен индол-3-ил, R^1 не е -NH_2; и

когато R е заместен или незаместен бензен или незаместен имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, пиридин, пиримидин, пиразин,

пирол, пиразол, оксазол или тиазол; тогава R^1 не е нисш алкил, (C_3-C_6)циклоалкил, бензен или -C(O)NR^4R^5, където R^4 и R^5 са поотделно независимо H, нисш алкил или карбоциклен арил.

В друго предпочитано изпълнение настоящето изобретение е насочено към съединение, представено със следната структурна формула:



и техни физиологично приемливи соли, където:

R е избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: индол, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол, 4,5,6,7-тетрахидроиндол, бензоиндол, азаиндол, индазол, пиридин, хинолин, пиримидин, бензен, пиразин, пирол, пиразол, оксазол и тиазол;

R^1 е водород или -A-Z;

A е -$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_n$NH-, -$(CH_2)_n$O-, -$(CH_2)_n$S-, -$(CH_2)_n$S(O)- или -$(CH_2)_n$S$(O)_2$-;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, R^3OC(O)-, -NR^4R^5, -C(O)NR^4R^5, R^3CO-, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от C_3-C_6 циклоалкан, изоксазол, изотиазол, имидазол, бензен, пирол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, имидазол, фуран, триазин, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от

халогени, нисш алкил, R^3O-, HO-, HOC(O)-, $R^3OC(O)$-, трихалометил, нитро, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група, хетероциклил-алкилова група, -CN, -C(O)NR^4R^5 или -NR^4R^5;

R^3 във всеки един случай е независимо избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^4 и R^5 във всеки един случай са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисша алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; и

n е цяло число от 0 до 3; при условие, че:

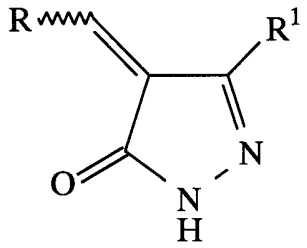
a) R не е пирол-3-ил или пирол-3-ил, заместен с алкил или карбоциклена арилова група;

b) R не е индол-3-ил или индол-3-ил, заместен с алкил или

карбоциклена арилова група; и

c) R не е азаиндол или азаиндол, заместен на 2-позиция с алкил или карбоциклена арилова група.

В друго предпочитано изпълнение настоящето изобретение е насочено към съединение, представено със следната структурна формула:



и неговите физиологично приемливи соли, където:

R е заместен пирол или е избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: индол, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол, 4,5,6,7-тетрахидроиндол, бензоиндол, азаиндол, индазол, пиридин, хинолин, пиримидин, бензен, пиразин, пиразол, оксазол и тиазол;

R^1 е водород или -A-Z;

A е $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_nS(O)-$ или $-(CH_2)_nS(O)_2-$;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, $R^3OC(O)-$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, R^3CO-, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от C_3-C_6 циклоалкан, изоксазол, изотиазол, имидазол, бензен, пирол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, имидазол, фуран, триазин, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш алкил, R^3O-, HO-, HOC(O)-,

$R^3OC(O)$-, трихалометил, нитро, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група, хетероциклил-алкилова група, -CN, $-C(O)NR^4R^5$ или - NR^4R^5;

R^3 във всеки един случай е независимо избран от групата, състояща се от: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^4 и R^5 във всеки един случай са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисша алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; и

n е цяло число от 0 до 3;

при условие, че:

а) когато R е заместен пирол, пиролът е заместен с $R^3OC(O)R^6$, R^3OR^6-трихалометил, трихалометилкарбонил, $-(CH_2)_p-R^7$, $-O(CH_2)_pR^7$,

$-C(O)N(R^4)(CH_2)_pR^7$, $-C(O)O(CH_2)_pR^7$, $-OC(O)(CH_2)_pR^7$, $-N(R^4)C(O)(CH_2)_pR^7$, $-R^6NR^4R^5$, $-R^6N(R^4)-R^6-R^7$, $-R^6N(R^6-R^7)_2$, $-R^6C(O)N(R^4)(CH_2)_pR^7$, $-R^6C(O)O(CH_2)_pR^7$, $-R^6OC(O)(CH_2)_pR^7$, $-R^6N(R^4)C(O)(CH_2)_pR^7$, $-R^6CH(C(O)OR^4)(N(R^4)C(O)R^4)$; заместена арилова или аралкилова група, където:

R^6 във всеки един случай е независимо нисша алкилова група или арилова група;

R^7 във всеки един случай е независимо алкокси, халоалкил, нисш алкилпиперазин, хидрокси, R^3O-, $R^3C(O)$- или NR^4R^5; и

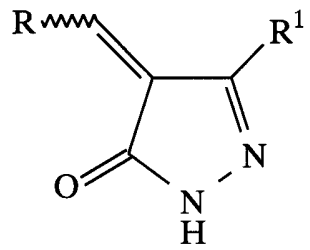
p е цяло число от 1-3;

b) когато R е индол-3-ил, индол-3-илът е заместен с $R^3OC(O)R^6$, R^3OR^6-, трихалометил, трихалометилкарбонил, $-(CH_2)_p-R^7$, $-O(CH_2)_pR^7$, $-C(O)N(R^4)(CH_2)_pR^7$, $-C(O)O(CH_2)_pR^7$, $-OC(CH_2)_pR^7$, $-N(R^4)C(O)(CH_2)_pR^7$, $-R^6NR^4R^5$,$-R^6N(R^4)-R^6-R^7$, $-R^6N(R^6-R^7)_2$, $-R^6C(O)N(R^4)(CH_2)_pR^7$, $-R^6C(O)O(CH_2)_pR^7$, $-R^6OC(O)(CH_2)_pR^7$, $-R^6N(R^4)C(O)(CH_2)_pR^7$, $-R^6CH(C(O)OR^4)-(N(R^4)C(O)R^4)$ или заместена арилова или аралкилова група; и

c) когато R е пиразол-3-ил, пиразол-3-илът е заместен с $R^3OC(O)R^6$, R^3OR^6-, трихалометил, трихалометилкарбонил, $-(CH_2)_p-R^7$, $-O(CH_2)_pR^7$, $-C(O)N(R_4)(CH_2)_pR^7$, $-C(O)O(CH_2)_pR^7$, $-OC(O)-(CH_2)_pR^7$, $-N(R^4)C(O)(CH_2)_pR^7$, $-R^6NR^4R^5$, $-R^6N(R^4)-R^6-R^7$, $-R^6N(R^6-R^7)_2$, $-R^6C(O)N(R^4)(CH_2)_pR^7$, $-R^6C(O)O(CH_2)_pR^7$, $-R^6OC(O)(CH_2)_pR^7$, $-R^6N(R^4)C(O)(CH_2)_pR^7$, $-R^6CH(C(O)OR^4)-(N(R^4)C(O)R^4)$ или заместена арилова или аралкилова група.

В друго предпочитано изпълнение настоящето изобретение е

насочено към съединение, представено със следната структурна формула:



и техни физиологично приемливи соли, където:

R е заместен пирол или е избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: индол, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол, 4,5,6,7-тетрахидроиндол, бензоиндол, азаиндол, индазол, пиридин, хинолин, пиримидин, бензен, пиразин, пиразол, оксазол и тиазол;

R^1 е водород или -A-Z;

A е $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_nS(O)-$ или $-(CH_2)_nS(O)_2-$;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, $R^3OC(O)-$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, R^3CO-, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от C_3-C_6 циклоалкан, изоксазол, изотиазол, имидазол, бензен, пирол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, имидазол, фуран, триазин, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш алкил, R^3O, HO-, HOC(O)-, $R^3OC(O)-$, трихалометил, нитро, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група, хетероциклил-алкилова група, -CN, $-C(O)NR^4R^5$ или $-NR^4R^5$;

R^3 във всеки един случай е независимо избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^4 и R^5 във всеки един случай са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисша алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; и

n е цяло число от 0 до 3;

при условие, че:

a) когато R е незаместен индол-3-ил тогава R^1 не е $-NH_2$;

b) когато R е заместен или незаместен бензен или незаместен имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, пиридин, пиримидин, пиразин, пирол, пиразол, оксазол или тиазол; тогава R^1 не е нисш алкил, (C_3-C_6)циклоалкил, бензен или $-C(O)NR^4R^5$, където R^4 и R^5 са поотделно независимо H, нисш алкил или карбоциклен арил;

c) R не е пирол-3-ил или пирол-3-ил, заместен с алкил или карбоциклена арилова група;

d) R не е индол-3-ил или индол-3-ил, заместен с алкил или карбоциклен арилова група;

e) R не е азаиндол или азаиндол, заместен на 2-позиция с алкилова или карбоциклена арилова група

f) когато R е заместен пирол, пиролът е заместен с $R^3OC(O)R^6$, R^3OR^6-, трихалометил, трихалометилкарбонил, -$(CH_2)_p$-R^7, -$O(CH_2)_pR^7$, -$C(O)N(R^4)(CH_2)_pR^7$, -$C(O)O(CH_2)_pR^7$, -$OC(O)$-$(CH_2)_pR^7$, -$N(R^4)C(O)(CH_2)_pR^7$, -$R^6NR^4R^5$, -$R^6N(R^4)$-R^6-R^7, -$R^6N(R^6$-$R^7)_2$, -$R^6C(O)N(R^4)(CH_2)_pR^7$, -$R^6C(O)O(CH_2)_pR^7$, -$R^6OC(O)$-$(CH_2)_pR^7$, -$R^6N(R^4)C(O)(CH_2)_pR^7$, -$R^6CH(C(O)OR^4)(N(R^4)$-$C(O)R^4)$, заместена арилова или аралкилова група, където:

R^6 във всеки един случай е независимо нисша алкилова група или арилова група;

R^7 във всеки един случай е независимо алкокси, халоалкил, нисш алкилпиперазин, хидрокси, R^3O-, $R^3C(O)$- или NR^4R^5; и

p е цяло число от 1 до 3;

g) когато R е индол-3-ил, индол-3-илът е заместен с $R^3OC(O)R^6$, R^3OR^6-, трихалометил, трихалометилкарбонил, -$(CH_2)_p$-R^7, -$O(CH_2)_pR^7$, -$C(O)N(R^4)(CH_2)_pR^7$, -$C(O)O(CH_2)_pR^7$, -$OC(O)$-$(CH_2)_pR^7$, -$N(R^4)C(O)(CH_2)_pR^7$, -$R^6NR^4R^5$, -$R_6N(R^4)$-R^6-R^7, -$R^6N(R^6$-$R^7)_2$, -$R^6C(O)N(R^4)(CH_2)_pR^7$, -$R^6C(O)O(CH_2)_pR^7$, -$R^6OC(O)(CH_2)_pR^7$, -$R^6N(R^4)C(O)(CH_2)_pR^7$, -$R^6CH(C(O)OR^4)$-$(N(R^4)C(O)R^4)$ или заместена арилова или аралкилова група; и

h) когато R е пиразол-3-ил, пиразол-3-илът е заместен с $R^3OC(O)R^6$, R^3OR^6-, трихалометил, трихалометилкарбонил, -$(CH_2)_p$-R^7, -$O(CH_2)_pR^7$, -$C(O)N(R^4)(CH_2)_pR^7$, -$C(O)O(CH_2)_pR^7$,

$-OC(O)(CH_2)_pR^7$, $-N(R^4)C(O)(CH_2)_pR^7$, $-R^6NR^4R^5$,$-R^6N(R^4)-R^6-R^7$, $-R^6N(R^6-R^7)_2$, $-R^6C(O)N(R^4)(CH_2)_pR^7$, $-R^6C(O)O(CH_2)_pR^7$, $-R^6OC(O)(CH_2)_pR^7$, $-R^6N(R^4)C(O)(CH_2)_pR^7$, $-R^6CH(C(O)OR^4)-(N(R^4)C(O)R^4)$ или заместена арилова или аралкилова група.

В едно повече предпочитано изпълнение настоящето изобретение е насочено към всяко от горните съединения, където A е -NH-, -O-, -S-, -S(O)- или $-S(O)_2-$; и Z е циклопропил, 3-пиридил или пиразинил.

В друго повече предпочитано изпълнение настоящето изобретение е насочено към всяко от горните съединения, където A е -O-; и Z е етил, n-пропил или изопропил.

В друго повече предпочитано изпълнение настоящето изобретение е насочено към всяко от горните съединения, където A е $-CH_2-$; и Z е фенил, като споменатият фенил е евентуално заместен с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, трихалометил, хидрокси, $-NR^4R^5$, нитро, $-CONR^4R^5$, нисша алкилова група, R^3O-, $-C(O)OR^4$ и $-OC(O)R^4$.

В друго предпочитано изпълнение настоящето изобретение е насочено към всяко от горните съединения, където R е заместен с един или повече заместители, поотделно независимо избрани от групата, състояща се от халогени, нисши алкилови групи, R^3O-, хидрокси, $HOC(O)-$, $R^3OC(O)-$, $R^3OC(O)R^6-$, R^3OR^6-, трихалометил, трихалометилкарбонил, нитро, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, R^3CO-, $-(CH_2)_n-R^7$, $-C(O)(CH_2)_n-R^7$, $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-R^7$, $-O(CH_2)_nR^7$, $-C(O)NR^4(CH_2)_nR^7$, $-C(O)O(CH_2)_nR^7$, $-OC(O)(CH_2)_nR^7$, $-NR^4C(O)(CH_2)_nR^7$, $-R^6NR^4R^5$, $-R^6N(R^4)-R^6-R^7$, $-R^6N(R^6-R^7)_2$, $-R^6C(O)NR^4(CH_2)_nR^7$, $-R^6C(O)O(CH_2)_nR^7$, $-R^6OC(O)(CH_2)_nR^7$, $-R^6NR^4C(O)(CH_2)_nR^7$, $-R^6CH(C(O)OR^4)(NR^5C(O)R^4)$,

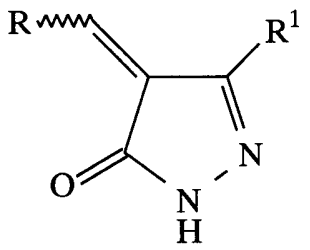
евентуално заместена арилова и евентуално заместена аралкилова група. Евентуално заместената арилова и евентуално заместената аралкилова групи са евентуално заместени с един или повече заместители, избрани от групата, състояща се от халоген, трихалометил, хидрокси, $-NR^4R^5$, нитро, $-CONR^4R^5$, нисша алкилова група, R^3O-, $-C(O)OR^4$ и $-OC(O)R^3$. R^6 е нисша алкилова група или арилова група. R^7 е алкокси, халоалкил, нисш алкил пиперазин, хидрокси, R^3O-, $R^3C(O)-$ или $-NR^4R^5$. В един аспект на това изпълнение R е пиролил, индолил, азаиндолил, фенил, пиразолил, имидазолил, тиенил, 4,5,6,7-тетрахидроиндолил или хинолинил. В друг аспект на това изпълнение R е пирол-2-ил, пирол-3-ил, индол-2-ил, индол-3-ил, азаиндол-3-ил, пиразол-4-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, тиен-2-ил или хинолин-5-ил.

В друго предпочитано изпълнение настоящето изобретение е насочено към всяко от горните съединения, където R^1 е трифлуорометил, амино, циклопропиламино, метил, етил, пропил, изопропил, циклопропил, 2-метилциклопропил, 2,2,3,3-тетраметилциклопропил, 2-фенилциклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, $-(CH_2)_p$-O-фенил, $-(CH_2)_p$-O-(4-метоксифенил), $-(CH_2)_p$-O-(4-хлорофенил), $-(CH_2)_p$-O-(4-метилфенил), $-(CH_2)_p$-O-(3-метилфенил), $-(CH_2)_p$-O-(4-фенилфенил), $-(CH_2)_p$-O-(4-хидроксифенил), $-(CH_2)_p$-O-(4-нитрофенил), $-(CH_2)_p$-O-(4-аминофенил), $-(CH_2)_p$-O-(4-карбамоилфенил), $-(CH_2)_p$-O-(4-метоксикарбонилфенил), -NH-фенил, -NH-(4-метоксифенил), -NH-(4-хлорофенил), -NH-(4-флуорофенил), -NH-(4-изопропилфенил), изопропокси, етокси, циклопентокси, $-(CH_2)_p$-индолил, $-(CH_2)_p$-пиридил, $-(CH_2)_p$-бензотиазолил, $-(CH_2)_p$-пиролил, $-(CH_2)_p$-тетрахидрофурил, $-(CH_2)_p$-пиразинил, $-(CH_2)_p$-фурил, $-(CH_2)_p$-тиенил, $-(CH_2)_p$-фенил, $-(CH_2)_p$-

изоксазолил, -$(CH_2)_p$-(5-метилизоксазолил), -$(CH_2)_p$-пиримидинил, -$(CH_2)_p$-пиридазинил, -$(CH_2)_n$-C(O)-OMe, -$(CH_2)_n$-C(O)-OEt или бензил, евентуално заместен с един или повече Cl, F, OMe, метил или амино, p е цяло число от 1 до 3. В един аспект на това изпълнение R е евентуално заместен с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от Br, Cl, F, аминометил, N,N-диметиламинометил, карбокси, карбоксиметил, карбоксиетил, карбонилметил, карбонилетил, метоксикарбонил, етоксикарбонил, фенил, 4-морфолинометил, -C(O)-O-$(CH_2)_2$-$N(Me)_2$, -C(O)-O-$(CH_2)_2$-$N(Et)_2$, -C(O)-O-CH_2-$N(Me)_2$, -C(O)-O-$(CH_2)_2$-$N(Me)_2$, -C(O)-NH-$(CH_2)_2$-$N(Me)_2$, -CH_2-NH-C(O)-CF_3 и евентуално заместена група, избрана от групата, състояща се от метил, етил, пропил, изопропил, бутил и фенил, където евентуално заместената група е евентуално заместена с един или повече Br, Cl, F, хидрокси, нитро, амино или нисш алкил.

В друг аспект настоящето изобретение предоставя фармацевтичен състав, съдържащ които и да са едно или повече съединения от настоящето изобретение, както са дефинирани тук и фармацевтично приемлив носител или разредител.

В друг аспект настоящето изобретение предоставя метод за инхибиране на една или повече протеинкиназни активности, състоящ се в прилагане на съединение, представено с формула:



и негови физиологично приемливи соли и биологично активни метаболити, където:

R е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена:

алифатна група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^1 е водород или -A-Z;

R^2 е водород или е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група, хетероциклил-алкилова група;

A е $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_nS(O)-$ или $-(CH_2)_nS(O)_2-$;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, R^3CO-, $R^3OC(O)-$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от (C_3-C_6)-циклоалкил, бензен, пирол, изоксазол, изотиазол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, триазин, имидазол, фуран, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш алкил, R^3O-, HO-, HOC(O)-, $R^3OC(O)-$, трихалометил, нитро, арил, -CN, $-C(O)NR^4R^5$ и $-NR^4R^5$;

R^3 във всеки един случай е независимо избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^4 и R^5 във всеки един случай са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; и

n е цяло число от 0 до 3.

Предпочитан метод от всеки от горните методи е този, в който инхибирането на протеинкиназа е при пациент, нуждаещ се от това.

Предпочитан метод от всеки от горните методи е този, в който съединението е смес от стереоизомери.

Предпочитан метод от всеки от горните методи е този, в който стереоизомерите са енантиомери.

Предпочитан метод от всеки от горните методи е този, в който стереоизомерите са E и Z изомери.

Предпочитан метод от всеки от горните методи е този, в който съединението е смес от структурни изомери.

Предпочитан метод от всеки от горните методи е този, в който структурните изомери са тавтомери.

Предпочитан метод от всеки от горните методи е този, в който

споменатата протеинкиназа е или рецепторна тирозинкиназа или нерецепторна тирозинкиназа.

Предпочитан метод от всеки от горните методи е този, в който споменатата тирозинкиназа е избрана от групата, състояща се от KDR, Flt-1, TIE-2, FGFR, PDGFR, IGF-1-R, c-Met, Lck, Src, fyn, Lyn, Blk и yes.

В друг аспект настоящето изобретение е насочено към метод за лечение или главно за инхибиране на хиперпролиферативни смущения или възпалителни болести при нуждаещ се от това пациент, включващ прилагане на споменатия пациент на всяко едно от съединенията от настоящето изобретение, както са дефинирани тук.

В друг аспект настоящето изобретение е насочено към метод за лечение или инхибиране на ангиогенезата при нуждаещ се от това пациент, включващ прилагане на споменатия пациент на всяко едно от съединенията от настоящето изобретение, както са дефинирани тук.

В друг аспект настоящето изобретение е насочено към метод за предизвикване на антиангиогенен ефект при нуждаещ се от това пациент, включващ прилагане на споменатия пациент на всяко едно от съединенията от настоящето изобретение, както са дефинирани тук.

В друг аспект настоящето изобретение е насочено към метод за лечение или инхибиране на развитието на болест или състояние при нуждаещ се от това пациент, включващ прилагане на споменатия пациент на всяко едно от съединенията от настоящето изобретение, както са дефинирани тук, като споменатите болест или състояние са избрани от групата, състояща се от рак, артрит, атеросклероза, рестеноза, псориазис, хемангиома, миокардна ангиогенеза, коронарна и церебрална колатерала, исхемична лимбална ангиогенеза, болест на роговицата, рубеоза, неоваскуларна глаукома, макулна дегенерация, зарастване на рани, пептични язвени болести, свързани с *Helicobacter*, ангиогенни смущения, предизвикани от вируси, фрактури, диабетна ретинопатия, болест на Crohn, възпалителни смущения в червата, фелиноза, ретинопатия при

преждевременно раждане, язви, хиперплазия на тироидната жлеза, изгаряния, травма, остро белодробно увреждане, хронична белодробна болест, удар, полипи, кисти, синовит, хронично и алергично възпаление, синдром на овариална хиперстимулация, белодробен и мозъчен оток, келоид, фиброза, цироза, синдром на карпален тунел, сепсис, възрастов респираторен дистрес синдром, синдром на полиорганова дисфункция, асцити и свързани с тумори изливи и оток.

В друг аспект настоящето изобретение е насочено към метод за повлияване на съдовата свръхпропускливост или получаването на оток при нуждаещ се от това пациент, включващ прилагане на споменатия пациент на всяко едно от съединенията от настоящето изобретение, както са дефинирани тук. Предпочитан за непосредствено предшестващия метод е този, при който въздействието върху получаването на оток е противоедемно.

Предпочитан метод от всеки от горните методи е този, при който протеинкиназата е серинкиназа.

Предпочитан метод от всеки от горните методи е този, при който протеинкиназа е треонинкиназа.

Особено предпочитаните съединения от настоящето изобретение са:

3-Циклопропил-4-{[(3,5-диметил-4-(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-(4-метил-1-пиперазинилметил)-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-(3,5-дибромо-4-хидроксибензилиден)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[4-(2-диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[4-(2-диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[3-(2-диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[3-(2-диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,4-диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-{(3,5-Диметил-4-[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-[(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметил-пирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинилметил)-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Пиридил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Пиридил)-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-[(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметил-пирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(3-морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-{[3-(4-метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(3-пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(4-оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-[(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(3-морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]--пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-{[3-(4-метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(3-пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(4-оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинилметил)-4,5-тетраметиленпирол-2-

ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Пиразинил-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Пиразинил-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-

пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Пиразинил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-

метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метоксииндол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Пирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-

фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(3-морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламиноетил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-{[3-(4-метил-1-пиперазинилметил)-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(3-пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(4-оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(4-диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-

2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-(2-фурил))-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-[(морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[(3,5-Диметил-4-(4-метил-1-пиперазинил)метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-

тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинилметил)-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(1-Пиролидинилметил)-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Тиенил)-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-

тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метоксииндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4,5-Тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Пирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-циклопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-циклопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-циклопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[4-(2-диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[4-(2-диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(3-етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[3-(2-диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[3-(2-диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-

ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(3,5-диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[3,5-диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-{[3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)-пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-{[3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетиламино-карбонил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(3,4-диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-циклопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-циклопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(5-етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-циклопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(5-Пиримидинилетил)]-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноэтиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноэтоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноэтиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метоксииндол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(5-Пиримидинилетил)]-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(5-Пиримидинилетил)]-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-[2-(5-

пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фенилетил)-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метоксииндол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фенилетил)-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-

5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(4-бромопирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(4-хлоропирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(5-хлоропирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[4-(2-диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил-пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(3-етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[3-(2-диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[3-(2-диметиламиноетиламинокарбонил-индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-{[3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-{[3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-аминофенил)етил]-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(3,4-диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-[2-(4-аминофенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-[2-(4-аминофенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(5-етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(5-хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Пиримидинил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диетиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Пиримидинил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Пиримидинил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Пиридазинил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметил-пирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Пиридазинил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-[(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Изоксазолил)-4-[(3-морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Изоксазолил)-4-{[3-(4-метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Изоксазолил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Изоксазолил)-4-[(3-пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-[(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметил-пирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Метил-3-изоксазолил)-4-[(3-морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Метил-3-изоксазолил)4-{[3-(4-метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Метил-3-изоксазолил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Метил-3-изоксазолил)-4-[(3-пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Метил-3-изоксазолил)-4-[(4-оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-(1-3-[(диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрахидро-1*H*-2-индолилметилиден)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон,

3-Циклопропил-4-(1-4-[(1,1-диметиламино)метил]-3,5-диметил-1*H*-2-пиролилметилиден)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон, малеат

4-[1-(4-[[2-(Диметиламино)етил](метил)амино]метил-3,5-диметил-1*H*-2-пиролил)метилиден]-3-(2-пиразинил)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон,

4-(1-4-[2-(Диетиламино)етил]-3,5-диметил-1*H*-2-пиролилметилиден)-3-(2-пиразинил)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон,

4-1-[4-(3-Хлоропропаноил)-3,5-диметил-1*H*-2-пиролил]метилиден-3-(2-пиразинил)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон,

4-(1-3-[(Диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрахидро-1*H*-2-индолилметилиден)-3-(2-пиразинил)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон,

4-(1-4-[(Диметиламино)метил]-3,5-диметил-1*H*-2-пиролилметилиден)-3-(5-метил-3-изоксазолил)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон,

3-Циклопропил-4-[(4,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метоксифенилоксиметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Фенилоксиметил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофенилоксиметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метоксибензил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-{[4-(2-карбоксиетил)-3-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-{[3-(2-карбоксиетил)-4-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метилфенилоксиметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

2-Амино-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Фенилетил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Фениламино-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метилбензил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метилфениламино)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метоксифениламино)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлоробензил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофениламино)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Хлорофенилоксиметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Индол-3-ил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Метоксибензил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3,4-Диметоксибензил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метоксифенилетил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Фенилфенилоксиметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фенилпропил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Фенилпропил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хидроксифенилетил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метилфенилетил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Нитрофенилетил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Флуорофениламино)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофенилетил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)пирол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопентокси-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Трет-бутилуреидо-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(4-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Аминофенилетил)-4-[(4-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(1-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Аминофенилетил)-4-[(3,5-диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Карбамоилфенилетил)-4-[(3,5-диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-метоксикарбонил-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Аминофенилетил)-4-[(3,5-диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-хидроксифенилетил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Етоксикарбонилметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метоксифениламинокарбонилметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Карбоксиетил)-4-метилпирол-2-ил]метилен}-3-изопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклобутил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Пиридил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[[1-(3,5-дихлорофенил)пирол-2-ил]метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Пирол-2-ил)метилен]-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопентил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Метилциклопропил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-(Бензотиазол-2-ил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-4-(3-пиридил)]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Пирол-2-ил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Бензотиазол-2-ил)-4-[(4-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метилпирол-2-ил)метилен]-3-(-3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-етилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(5-фенилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Пропил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Метил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Изопропилфениламино)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Фениламино)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[1-(4-хидроксибутил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3-метилпирол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Карбокси-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Ацетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетилоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Карбоксипирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофениламинокарбонилметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-фенилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(тетрахидрофуран-3-ил)-2-

пиразолин-5-он,

4-[(4-Карбокси-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3-метилпирол-2-ил]метилен}-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Метоксикарбонилетил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етоксикарбонил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Транс-2-фенилциклопропил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклохексил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропиламино-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Карбоксипирол-2-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Пиразинил-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Пиридил)-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Карбокси-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетилокси-карбонил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетилоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он, малеат,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-морфолиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4,5-Тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-трифлуороацетамидометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-аминометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Бензотиазол-2-ил)-4-[(3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Бензотиазол-2-ил)-4-[(3,5-диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Карбоксипирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диетаноламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-трифлуороацетамидометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-етоксикарбонил-3-фенилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-фенил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-фенил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Ди(етоксикарбонил)пирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиридилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метил-2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Карбокси-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(5-нитропирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(4-нитропирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Карбоксипирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил)метилен}-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-3-метоксикарбонил-4-метоксикарбонилметилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Карбоксиетил)-4-метилпирол-2-ил]метилен}-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-трифлуорометил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Аминофенил)-4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-{[2-(4-морфолиноетил)аминокарбонилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонил-3-фенилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Метил-1-пиперазинилметил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[N-(2-диметиламиноетил)-N-метиламинометилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он, малеат,

4-{[4-(3-Хлоропропионил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(4-хидроксипиперидинометил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Аминометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он, малеат,

4-{[4-(4-Бензилпиперидино)метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-хидроксиетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3,5-Диметил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3,5-Диметил-4-(2-хидроксиетил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(3-Диетиламинопропил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(3-хидроксипропил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламиноацетилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он, хидрохлорид,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламиноацетилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[(2-диетиламиноетил)-3,5-диметил-4-пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(4-хидроксибутил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диетиламинобутил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил-N-оксид)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилацетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноацетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-[3-(1-пиролидинилпропил)]пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Диметиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(диметиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етоксиоксалил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-{[1-(4-хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксифенилоксиметил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-фенилоксиметил-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофенилоксиметил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксибензил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метилфенилоксиметил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метилбензил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-фениламино-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метилфениламино)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксифениламино)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлоробензил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен)-3-(4-метоксибензил)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофениламино)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(3-метоксибензил)-2-пиразолин-5-он,

3-(3,4-Диметоксибензил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хидроксибензил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Хлорофенилоксиметил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Индол-3-ил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксифенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-фенилфенилоксиметил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(2-фенилпропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(3-фенилпропил)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хидроксифенилетил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метилфенилетил)-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-нитрофенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-пропокси-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Флуорофениламино)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Аминофенилетил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(2-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(7-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопентил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксикарбонилфенилетил)-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(1-изопропилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хидроксифенилетил)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофениламинокарбонилметил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етоксикарбонилметил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксифениламинокарбонилметил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Аминокарбонилетил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклобутил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Диметиламинокарбонилетил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[1-(4-хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопентил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(2-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклохексил-4-{[1-(4-хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-3-(4-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Бензотиазол-2-ил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(2-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-Диметиламино-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(пирол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(6-метоксибензотиазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(7-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-пропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-метил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-трифлуорометил-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-3-метил-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-3-трифлуорометил-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-3-(трет-бутил)-2-пиразолин-5-он,

3-Етоксикарбонил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(2-метоксикарбонилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(транс-2-фенил-1-циклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклобутил-4-{[1-(4-хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(6-Карбокси-1-метилиндол-3-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-метокси-1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(1,7-диметилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-(тетрахидрофуран-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропиламино-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(6-Карбокси-1-метилиндол-3-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(1,7-Диметилиндол-3-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(5-метокси-1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Флуорофениламино)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-трифлуороацетамидо-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Аминофенилетил)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Амино-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофенилетил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Изоксазолил)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-трет-бутил-2-пиразолин-5-он,

4-[(6-Карбокси-1-метилиндол-3-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{1-Метил-6-[2-(4-морфолино)етил]аминокарбонилиндол-3-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хидроксифенилетил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Аминофенилетил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метоксикарбонилфенилетил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Карбамоилфенилетил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-диметиламинометилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(1-метилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-(тетрахидрофуран-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-нитроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-изопропиламино-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Карбоксифенилетил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-фенил-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(3-метилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-{[3-(2-метоксикарбонил-2-ацетамидоетил)индол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-{[3-(4-морфолинометил)индол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-(4-морфолинометил)индол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метоксииндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метоксииндол-2-ил)метилен]-3-(2-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоро-6,7-дихидроиндол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоро-6,7-дихидроиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-дихидроиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометилиндол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-бензил-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-{[1-(4-хидроксибутил)-7-азаиндол-3-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксифенилоксиметил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Амино-4-[(7-азаиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксибензил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-фениламино-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(4-метилбензил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(4-хидроксифенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)-7-азаиндол-3-ил]метилен}-3-(4-хидроксифенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-изопропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-циклобутил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-фенил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(4-флуорофениламино)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-пропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-метил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-трифлуорометил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(трет-бутил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)-7-азаиндол-3-ил]метилен}-3-трифлуорометил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(4-изопропилфениламино)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(3-метилфениламино)-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)-7-азаиндол-3-ил]метилен}-3-(3-метилфениламино)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-[(4-диметиламинофенил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинофенил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинофенил)метилен]-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диметиламинофенил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(3-метилпиразол-4-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-метилпиразол-4-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Имидазол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(имидазол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Имидазол-4-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(тиен-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-изопропил-1-метил-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(пирол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(8-Хидроксихинолин-5-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[4-(2-циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3,5-диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3,5-диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[4-(1-пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3-изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[4-(2-циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{(4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{4-[3-(4-пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[4-(4-диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-циклопропил-4-(1-пиролидинилметил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3-циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3-циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3-циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3-циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил} метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Пиразинил-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Пиразинил-4-{{4-[3-(4-пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил} метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-{[3-изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-{{4-[3-(4-пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(1-Пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Пиримидинил)-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Пиримидинил)-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Пиримидинил)-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}-метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Пиридазинил)-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Пиридазинил)-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(1-Пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]-3-трифлуорометилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-трет-бутилилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3-етил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Етил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Етил-4-(2-етиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Етил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-етилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-етилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклобутил-4-(2-диетиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклобутил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклобутил-4-(2-етиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклобутил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-циклобутилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-циклобутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопентил-4-(2-диетиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопентил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопентил-4-(2-етиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопентил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-циклопентилпирол-2-ил}-метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-циклопентилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклохексил-4-(2-диетиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклохексил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклохексил-4-(2-етиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклохексил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-циклохексилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-циклохексилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-фенил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-фенил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-фенилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(4-метоксифенил)-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(4-метоксифенил)-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиридил)-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиридил)-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-пиразинил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-пиразинил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-имидазоил)-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-имидазоил)-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{(5-Метил-3-(2-пиримидинил)-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиримидинил)-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(3-изоксазолил)-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(3-изоксазолил)-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-фурил)-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-фурил)-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Хидроксиметил-3-изопропил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Хидроксиметил-3-изопропил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)] пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-дициклопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Дициклопропил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-3,5-дициклопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Дициклопропил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-3,5-дициклопропилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-дициклопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{(5-Метил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]-3-трифлуорометилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]-3-трифлуорометилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]-3-трет-бутилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]-3-трет-бутилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил} метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-трет-бутилилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-3-етил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-3-етил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Етил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Етил-4-(2-етиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Етил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-етилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-етилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклобутил-4-(2-диетиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклобутил-4-(2-диметиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклобутил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклобутил-4-(2-етиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклобутил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-циклобутилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-циклобутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопентил-4-(2-диетиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопентил-4-(2-диметиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопентил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопентил-4-(2-етиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопентил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-циклопентилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-циклопентилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклохексил-4-(2-диетиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклохексил-4-(2-диметиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклохексил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклохексил-4-(2-етиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{(3-Циклохексил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-циклохексилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-циклохексилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-фенил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-фенил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-фенилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(4-метоксифенил)-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(4-метоксифенил)-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]-пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиридил)-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}-метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиридил)-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-пиразинил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-пиразинил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламинометил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-имидазоил)-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-имидазоил)-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламинометил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиримидинил)-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиримидинил)-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]-пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{(4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламинометил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламиноетил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(3-изоксазолил)-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(3-изоксазолил)-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]-пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламинометил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-фурил)-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-фурил)-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламинометил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Хидроксиметил-3-изопропил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Хидроксиметил-3-изопропил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]-пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламинометил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-3,5-дициклопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-3,5-дициклопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Дициклопропил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-3,5-дициклопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Дициклопропил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-3,5-дициклопропилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Циклопропиламинометил-3,5-дициклопропилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропиламинометил-5-метил-4-(2-диетиламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропиламинометил-5-метил-4-(2-хидроксиетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Диметиламинометил-5-метил-4-(2-диетиламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он, и

4-{[3-Хидроксиметил-5-метил-4-(2-диетиламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он.

Съединенията с формула I могат да съществуват под формата на соли с фармацевтично приемливи киселини. Тези соли се включват в настоящето изобретение. Примерите за такива соли включват хидрохлориди, хидробромиди, сулфати, метансулфонати, нитрати, малеати, ацетати, цитрати, фумарати, тартарати [например (+)-тартарати, (-)-тартарати или смеси от тях, в това число рацемични смеси], сукцинати, бензоати и соли с аминокиселини като глутаминовата киселина. Тези соли могат да бъдат получени по методи, известни на специалиста в тази област.

Някои съединения с формула I, които съдържат киселинни заместители, могат да съществуват под формата на соли с фармацевтично приемливи бази. Тези соли се включват в настоящето изобретение. Примерите за такива соли включват натриеви соли, калиеви соли, лизинови соли и аргининови соли. Тези соли могат да бъдат получени по методи, известни на специалиста в тази област.

Някои съединения с формула I и техните соли могат да съществуват в повече от една кристални форми и настоящето изобретение включва всичките кристални форми и техни смеси.

Някои съединения с формула I и техните соли могат да съществуват също така под формата на солвати, например хидрати и настоящето изобретение включва всеки един солват и негови смеси.

Някои съединения с формула I могат да съдържат един или повече хирални центъра и да съществуват в различни оптически активни форми. Когато съединения с формула I съдържат един хирален център, съединенията съществуват в две енантиомерни форми и настоящето изобретение включва и двата енантиомера и смеси от енантиомерите. Енантиомерите могат да бъдат разделени по методи, известни на специалиста в тази област, например чрез получаване на диастереоизомерни соли, които могат да бъдат разделени например посредством прекристализация, образуване на диастереоизомерни производни или комплекси, които могат да бъдат разделени например посредством прекристализация, газо-течна или течна хроматография; селективна реакция на един енантиомер с енантиомерно специфичен реагент, например ензимна естерификация; или газо-течна или течна хроматография в хирална среда, например върху хирална подложка - например силикагел със свързан хирален лиганд, или в присъствието на хирален разтворител. Явно е, че когато желаният енантиомер е превърнат в друга химична единица по един от описаните по-горе методи, се налага следващ етап на освобождаване на желаната енантиомерна форма.

Алтернативно, определени енантиомери могат да бъдат синтезирани посредством асиметричен синтез с използване на оптически активни реагенти, субстрати, катализатори или разтворители или чрез превръщане на един енатиомер в друг посредством асиметрични трансформации.

Когато съединение с формула I съдържа повече от един хирален център, то може да съществува в диастереоизомерни форми. Диастереоизомерните двойки могат да бъдат разделени по методи, известни на специалиста в тази област, например хроматография или прекристализация, и отделните енантиомери от всяка двойка могат да бъдат разделени, както е описано по-горе. Настоящето изобретение включва всеки диастереоизомер на съединения с формула I и негови

смеси.

Някои съединения с формула I могат да съществуват в различни тавтомерни форми или като различни геометрични изомери и настоящето изобретение включва всеки тавтомер и/или геометричен изомер на съединения с формула I и негови смеси.

Някои съединения с формула I могат да съществуват в различни стабилни конформационни форми, които могат да бъдат разделими. Торзионната асиметрия, дължаща се на ограниченото въртене около асиметрична единична връзка, например поради стерично пречене или напрежение в пръстена, може да позволи разделяне на различните конформери. Настоящето изобретение включва всеки конформационен изомер на съединения с формула I и негови смеси.

Някои съединения с формула I могат да съществуват в амфотерна форма и настоящето изобретение включва всяка амфотерна форма на съединения с формула I и нейни смеси.

Съединенията от това изобретение са приложими като инхибитори на серин/треонин- и тирозинкинази. По-точно, съединенията от това изобретение са приложими като инхибитори на тирозинкинази, които са важни при хиперпролиферативни болести, особено в процеса на ангиогенеза. Например някои от тези съединения са инхибитори на такива рецепторни кинази като KDR, Flt-1, FGFR, PDGFR, c-Met или IGF-1-R. Тъй като тези съединения са противоангиогенни, те са важни вещества за инхибиране на прогресиращи болестни състояния, в които ангиогенезата има важно участие. Някои съединения от изобретението са ефективни като инхибитори на такива серин/треонинкинази като erk, MAP кинази, cdks, Plk-1 или Raf-1. Тези съединения са приложими при лечението на рак и хиперпролиферативни болести. В допълнение някои съединения са ефективни инхибитори на нерецепторни кинази като src, lyn, lck, fyn, blk, hck. Тези съединения са приложими при лечението на рак,

хиперпролиферативни болести и имунологични болести.

Настоящето изобретение предоставя метод за инхибиране на киназната активност на тирозинкинази и серин/треонинкинази, състоящ се в прилагане на съединение, представено с формула I, към споменатата киназа в концентрация, достатъчна да инхибира ензимната активност на тази киназа.

Настоящето изобретение по-нататък включва употребата на тези съединения във фармацевтични състави с фармацевтично ефективно количество от описаните по-горе съединения и фармацевтично приемлив носител или ексципиент. Тези фармацевтични състави могат да бъдат прилагани на пациенти за отслабване или задържане на процеса на ангиогенеза в болести, способствани от ангиогенеза, или за лечение на оток, излив, ексудати или асцити и други състояния, свързани със съдовата свръхпропускливост. Някои фармацевтични състави могат да бъдат прилагани на пациенти за лечение на рак и хиперпролиферативни болести чрез инхибиране на серин/треонинкинази като cdk, Plk-1, erk и др.

Подробно описание на изобретението

Съединенията от това изобретение притежават антиангиогенни свойства. Тези антиангиогенни свойства се дължат поне отчасти на инхибирането на протеин-тирозинкинази, важни за ангиогенните процеси. По тази причина такива съединения могат да бъдат използвани като активни средства срещу болестни състояния като артрит, атеросклероза, псориазис, хемангиоми, миокардна ангиогенеза, коронарни или церебрални колатерали, исхемична ангиогенеза на крайници, зарастване на рани, пептични язвени болести, свързани с *Helicobacter*, причинени от вируси ангиогенни смущения, фрактури, синдром на Crow-Fukase (POEMS), преeклампсия, менометрорагия, фелиноза, рубеоза, неоваскуларна глаукома и ретинопатии като тези, свързани с диабетна ретинопатия, ретинопатия при преждевременно раждане или възрастова макулна дегенерация. В допълнение някои от тези съединения могат да бъдат

използвани като активни средства срещу твърди тумори, злокачествени асцити, хематопоетични карциноми и хиперпролиферативни болести като тироидална хиперплазия (по-специално болест на Grave) и кисти (като хиперваскуларитет на овариалната строма, характерна за синдрома на поликистозни яйчници (синдром на Stein-Leventhal)), тъй като такива болести изискват пролиферация на кръвоностните съдови клетки за растеж и/или метастази.

Освен това някои от тези съединения могат да бъдат използвани като активни средства срещу изгаряния, хронична белодробна болест, удар, полипи, анафилаксис, хронично и алергично възпаление, забавен тип свръхчувствителност, синдром на овариална хиперстимулация, мозъчен оток, свързан с тумор на мозъка, височинна болест, предизвикан от травма или хипоксия мозъчен или белодробен оток, окуларен или макуларен оток, асцити и други болести, при които болестта се проявява в съдова свръхпроводимост, излив, ексудати, екстравазация на протеин или оток. Съединенията са полезни за лечение на смущения, при които екстравазацията на протеин води до отлагане на фибрин и екстрацелуларен матрикс, спомагайки за стромална пролиферация (например келоид, фиброза, цироза и синдром на карпален тунел). Повишеното произвеждане на VEGF усилва възпалителните процеси като възстановяване и активиране на моноцити. Съединенията от това изобретение са полезни също така за лечение на възпалителни смущения като възпалителна болест на червата (IBD) и болест на Crohn.

VEGF са уникални с това, че са единствените познати ангиогенни растежни фактори, които допринасят за съдовата свръхпропускливост и за образуването на оток. Разбира се, съдовата свръхпропускливост и отокът, който е свързан с експресията или прилагането на много други растежни фактори, изглежда се опосредстват от произвеждането на VEGF. Възпалителните цитокини стимулират произвеждането на VEGF. Хипоксията води до явно регулиране на VEGF в редица тъкани

и вследствие на това до състояния, включващи инфаркт, запушване, исхемия, анемия или увреждане на циркулацията, обикновено предизвикващи опосредствани от VEGF/VPF отговори. Съдовата свръхпропускливост, свързана с оток, променящ се междуендотелен обмен и макромолекулна екстравазация, често съпроводена от диапедеза, може да доведе до излишно отлагане на матрикс, неправилна стромална пролиферация, фиброза и др. Следователно медиираната от VEGF свръхпропускливост може да допринесе значително за смущения с тези етиологични характеристики.

Предполага се, че изброените по-горе смущения до голяма степен са опосредствани от действието на протеин-тирозинкинази, в това число тирозинкиназите KDR/VEGFR-2 и/или Flt-l/VEGFR-1. Чрез инхибиране активността на тези тирозинкинази се инхибира развитието на изброените смущения, тъй като ангиогенният компонент или компонентът съдова свръхпропускливост на болестното състояние намалават значително. Действието на някои съединения от това изобретение посредством тяхната селективност за определени тирозинкинази води до намаляване на страничните ефекти, които биха се проявили, в случай че се използват по-малко селективни тирозинкиназни инхибитори. Някои съединения от изобретението са също така ефективни инхибитори на FGFR, PDGFR, c-Met и IGF-1-R. Тези рецепторни кинази могат директно или индиректно да потенцират ангиогенните и хиперпролиферативни отговори при редица болести, от което следва, че тяхното инхибиране може да задържи развитието на болестта.

Съединенията от това изобретение притежават инхибираща активност спрямо протеинкинази. Това ще рече, че тези съединения модулират предаването на сигнали чрез протеинкинази. Съединенията от изобретението инхибират протеинкинази от класовете серин/треонин- и тирозинкиназа. По-точно тези съединения инхибират селективно активността на KDR/FLK-1/VEGFR-2 тирозинкинази. Някои съединения

от това изобретение инхибират също така активността на допълнителни тирозинкинази като Flt-1/VEGFR-1, FGFR, PDGFR, IGF-1R, c-Met, Src-подфамилии кинази като Lck, Src, fyn, yes и др. В допълнение някои съединения от това изобретение инхибират значително серин/треонинкинази като PKC, MAP кинази, erk, CDKs, Plk-1 или Raf-1, които играят важна роля в клетъчната пролиферация и хода на клетъчния цикъл. Силата и специфичността на генеричните съединения от това изобретение по отношение на определена протеинкиназа може често да бъде изменена и оптимизирана чрез промени в естеството, броя и подреждането на заместителите (т.е. R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 и R_7) и конформационните ограничения. В допълнение метаболитите на някои съединения могат също така да притежават значителна инхибираща активност към протеинкинази.

Съединенията от това изобретение, когато се прилагат на пациенти, нуждаещи се от такива съединения, инхибират съдовата свръхпропускливост и образуването на оток при тези пациенти. Счита се, че такива съединения действат посредством инхибиране на активността на KDR тирозинкиназа, която участва в процеса на създаване на съдова свръхпропускливост и образуване на оток. Тирозинкиназата KDR може също така да бъде отнесена към FLK-1 тирозинкиназа, NYK тирозинкиназа или VEGFR-2 тирозинкиназа. KDR тирозинкиназа се активира, когато съдовият ендотелно клетъчен растежен фактор (VEGF) или друг активиращ лиганд (такъв като VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E или HIV Tat протеин) се свързва към KDR тирозинкиназен рецептор, който лежи на повърхността на съдови ендотелни клетки. Вследствие на такова активиране на KDR тирозинкиназа настъпва свръхпропускливост на кръвоносните съдове и течността, придвижвана от кръвния поток, преминава през стените на кръвоносните съдове в интерстициалните пространства, образувайки по този начин област на оттичане. Този отговор също често се съпровожда от диапедеза. Подобно на това крайната съдова

свръхпропускливост може да разруши нормалния молекулен обмен през ендотелиума в критични тъкани и органи (например бял дроб и бъбрек), причинявайки по този начин макромолекулна екстравазация и отлагане. Следвайки този остър отговор на стимулиране на KDR, за който се счита, че улеснява последващия ангиогенен процес, продължителното стимулиране на KDR тирозинкиназа води до пролиферация и хемотаксис на съдовите ендотелни клетки и образуване на нови съдове. Чрез инхибиране на KDR тирозинкиназната активност или чрез блокиране на произвеждането на активиращ лиганд, чрез блокиране на свързването на активиращия лиганд към KDR тирозинкиназния рецептор, чрез предотвратяване на димеризация на рецептора и трансфосфорилиране, чрез инхибиране на ензимната активност на тирозинкиназата KDR (инхибиране на фосфорилиращата функция на ензима) или по някой друг механизъм, който прекъсва нейното лавинообразно предаване на сигнали (D. Mukhopedhyay *et al., Cancer Res. 58:*1278-1284 (1998) и включените в него източници), могат да бъдат инхибирани и минимизирани свръхпропускливостта, както и свързаната с нея екстравазация, следващото получаване на оток и отлагане на матрикс и ангиогенните отговори.

Една група от предпочитани съединения от това изобретение притежават свойството да инхибират KDR тирозинкиназната активност без значително инхибиране на Flt-1 тирозинкиназната активност (Flt-1 тирозинкиназа се отнася също като VEGFR-1 тирозинкиназа). И двете кинази - и KDR тирозинкиназа и Flt-1 тирозинкиназа се активират чрез свързване на VEGF съответно към KDR тирозинкиназни рецептори и към Flt-1 тирозинкиназни рецептори. Тъй като Flt-1 тирозинкиназната активност може да медиира важни събития в поддържане на ендотелиума и функцията на съдовете, инхибирането на тази ензимна активност може да доведе до токсични или неблагоприятни ефекти.

Най-малкото такова инхибиране не е необходимо за блокиране на ангиогенните отговори, на предизвикването на съдова свръхпропускливост и образуването на оток, така че то е излишно и без значение за пациента. Някои предпочитани съединения от това изобретение са единствени по рода си, тъй като те инхибират активността на една - на VEGF рецепторна тирозинкиназа (KDR), активирана посредством активиращи лиганди, но не инхибират други рецепторни тирозинкинази, като Flt-1, които също са активирани от някои активиращи лиганди. Предпочитаните съединения от това изобретение следователно са селективни по своята тирозинкиназна инхибираща активност.

Съединенията от настоящето изобретение са също така полезни за лечение на язви - бактериални, гъбични, язва на Mooren и улцерозен колит.

Съединенията от настоящето изобретение са приложими също така при лечението на състояния, в които се явява нежелана ангиогенеза, оток или отлагане на строма при вирусни инфекции като херпес симплекс, херпес зостер, СПИН, парапоксвирус, псориазис, сарком на Kaposi, протозойни инфекции и токсоплазмоза, ендометриоза, синдром на овариална хиперстимулация, прееклампсия, менометрорагия, системен лупус, саркоидоза, синовит, възпалителна болест на червата, болест на Crohn, анемия на сърповидните клетки, болест на Lyme, пемфигоид, болест на Paget, синдром на хипервискозност, болест на Osler-Weber-Rendu, хронично възпаление, хронична оклузивна белодробна болест, астма, ревматоиден артрит и остеоартрит и оток последващ изгаряния, травма, облъчване или удар.

Съединенията от настоящето изобретение са приложими също при лечението на очни състояния като оток на окото или макулата, очна неоваскуларна болест, склерит, радиална кератотомия, увеит, витрит, миопия, оптични ямички, хронично отлепване на ретината,

усложнение след третиране с лазер, конюнктивит, болест на Stargardt и болест на Eales в допълнение към ретинопатия и макулна дегенерация.

Съединенията от настоящето изобретение са приложими също при лечението на сърдечно-съдови състояния като атеросклероза, рестеноза, запушване на съдовете и обструктивна болест на каротидната артерия.

Съединенията от настоящето изобретение са приложими също при лечението на показания, свързани с рак, като твърди тумори, саркоми (по-специално сарком на Ewing и остеосарком), ретинобластом, рабдомиосаркоми, невробластом, хематопоетични злокачествени болести, в това число левкемия и лимфом, предизвикан от тумор плеврален или перикардиален излив и злокачествени асцити.

Съединенията от настоящето изобретение са приложими също при лечението на синдром на Crow-Fukase (POEMS) и диабетни състояния като глаукома, диабетна ретинопатия и микроангиопатия.

Очевидно е, че изброените по-горе смущения в голяма степен са опосредствани от протеин-тирозинкиназна активност, включително от рецептори на VEGF (например KDR и Flt-1). Чрез инхибиране на активността на тези рецепторни тирозинкинази се инхибира развитието на изброените смущения, тъй като ангиогенният компонент на болестното състояние е силно намален. Действието на съединенията от това изобретение чрез тяхната селективност към специфични тирозинкинази води до намаляване на страничните ефекти, които биха се появили в случай че се използват по-малко селективни тирозин-киназни инхибитори.

В друг аспект настоящето изобретение предоставя съединения с формула I, както са дефинирани по-горе (включително условните), за приложение като лекарства, по-специално като инхибитори на протеинкиназна активност, например тирозинкиназна активност, серинкиназна активност и треонинкиназна активност. В друг аспект

настоящето изобретение предоставя приложение на съединения с формула I, както са дефинирани по-горе (включително условните), за производство на лекарство, приложимо при инхибирането на протеинкиназна активност.

В изобретението са приети следните определения:

"Физиологично приемливи соли" се отнасят до онези соли, които запазват биологичната ефективност и свойства на свободните бази и които са получени чрез взаимодействие с неорганични киселини, като солна киселина, бромоводородна ксиселина, сярна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина, или органични киселини, като сулфонова киселина, карбоксилна киселина, органофосфорна киселина, метансулфонова киселина, етансулфонова киселина, р-толуенсулфонова киселина, салицилова киселина, млечна киселина, винена киселина и др.

"Алкил" се отнася до наситен алифатен въглеводород, включващ групи с права и разклонена верига, притежаващи 1 до 6 въглеродни атома или циклични въглеводороди, притежаващи 3 до 6 въглерода.

"Алкокси" се отнася до "О-алкилова" група, където "алкил" е дефиниран според описаното по-горе.

Фармацевтични състави

Съединенията от това изобретение могат да бъдат прилагани на пациенти хора или като самите съединения или във фармацевтични състави, в които те са смесени с подходящи носители или ексцепиент(и) в дозировки за лечение или намаляване на съдова свръхпропускливост, оток и свързаните с тях смущения. Смеси от тези съединения могат също така да бъдат прилагани на пациента под формата на проста смес или като подходящо формулирани фармацевтични състави. Една ефективна доза се отнася до това количество от съединение или от съединения, достатъчно да доведе до предотвратяване или смекчаване на неблагоприятна неоваскуларизация, развитие на хипер-пролиферативни болести, оток, свързана с VEGF свръхпропускливост

и/или свързана с VEGF хипотензия. Методи за формулиране и прилагане на съединенията от настоящата заявка могат да бъдат намерени в "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, последно издание.

Начини на прилагане

Подходящите начини на прилагане могат да включват например орално, чрез очни капки, ректално, трансмукозално, локално или вътрешно прилагане; парентерално въвеждане, в това число мускулно, подкожно, интрамедуларно инжектиране, както и интратекално, директно интравентрикуларно, венозно, интраперитонеално, интраназално и интраокуларно инжектиране.

От друга страна съединението може да бъде прилагано по локален вместо по системен път, например чрез инжектирането му директно в мястото на отока, често в депо-форма или такава с поддържащо освобождаване.

Освен това лекарството може да бъде прилагано в съответната доставяща лекарство система, например като липозом, покрит със специфично за ендотелните клетки антитяло.

Състав/Форма

Фармацевтичните състави от настоящето изобретение могат да бъдат произведени по начин, който сам по себе си е известен, например по общоприетите методи на смесване, разтваряне, гранулиране, направа на дражета, суспендиране, емулгиране, капсулиране, задържане или лиофилизиране.

Фармацевтични състави за прилагане в съответствие с настоящето изобретение могат да бъдат формулирани по традиционния начин с използване на един или повече физиологично приемливи носители, съдържащи ексципиенти и помощни вещества, които улесняват преработването на активните съединения в препарати, приложими за

фармацевтични цели. Подходящата форма зависи от избрания път на въвеждане.

За инжектиране съединенията от изобретението могат да бъдат формулирани във водни разтвори, за предпочитане във физиологично съвместими буфери като разтвор на Hanks, разтвор на Ringer или физиологичен солев буфер. Във формулировките за трансмукозално прилагане се използват проникващи вещества, подходящи да преминат бариерата. Такива проникващи вещества обикновено са известни в практиката.

За оралното им прилагане съединенията могат да бъдат формулирани лесно чрез смесване на активните съединения с известни в практиката фармацевтично приемливи носители. Такива носители дават възможност съединенията от изобретението да бъдат формулирани като таблетки, хапчета, дражѐта, капсули, течности, гелове, сиропи, каши, суспензии и др., за орално приемане от лекувания пациент. Фармацевтичните препарати за орално приложение могат да бъдат получени чрез смесване на активното съединение с твърд ексципиент, евентуално смилане на получената смес и обработка на сместа от гранули след добавка при необходимост на подходящи помощни вещества за получаване на сърцевината на таблетките или дражѐтата. Подходящите ексципиенти са по-специално пълнители като захари, в това число лактоза, захароза, манитол или сорбитол; целулозни препарати например като царевично нишесте, пшеничено нишесте, оризено нишесте, картофено нишесте, желатин, смола трагакант, метилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза, натриев карбоксиметилцелулоза, и/или поливинилпиролидон (PVP). Ако е необходимо могат да бъдат прибавени дезинтегриращи вещества, като омрежения поливинилпиролидон, агар или алгинова киселина или нейна сол като натриев алгинат.

Сърцевините на дражѐтата са снабдени с подходящи покрития. За целта могат да бъдат използвани концентрирани захарни сиропи, които

могат евентуално да съдържат гума-арабика, талк, поливинилпиролидон, карбопол-гел, полиетиленгликол и/или титандиоксид, лакиращи разтвори и подходящи органични разтворители или смеси от разтворители. Към покритията за таблетките или дражетата могат да бъдат прибавени бои или пигменти за идентифициране или характеризиране на различни комбинации от дози на активното съединение.

Фамацевтичните препарати, които могат да бъдат прилагани орално включват напасващи се капсули, направени от желатин, както и меки запечатани капсули, направени от желатин и пластификатор като глицерол или сорбитол. Напасващите се капсули могат да включват активните съставки в смес с пълнител като лактоза, свързващи вещества като нишестета и/или мазилни средства като талк или магнезиев стеарат и евентуално стабилизатори. В меките капсули активните съединения могат да бъдат разтворени или суспендирани в подходящи течности, като наситени масла, течен парафин или течни полиетиленгликоли. Допълнително могат да бъдат прибавени стабилизатори. Всичките форми за орално прилагане трябва да бъдат в подходящи дози за такова прилагане.

Съставите за букално прилагане могат да бъдат под формата на таблетки или бонбончета, получени по конвенционалния начин.

За прилагането им чрез инхалация съединенията съгласно настоящето изобретение обикновено се доставят под формата на аерозолен спрей, като се подават от флакон под налягане или небулизатор, с използването на подходящ пропелент, например дихлородифлуорометан, трихлорофлуорометан, дихлоротетрафлуороетан, въглероден диоксид или друг подходящ газ. В случая с аерозол под налягане единичната доза може да бъде определяна чрез осигуряване на клапан за подаване на отмерено количество. От прахова смес на съединението и подходяща прахообразна основа като лактоза или нишесте могат да бъдат формулирани капсули и патрони - например от

желатин, за използване в инхалатор или инсуфлатор.

За парентералното им прилагане чрез инжектиране съединенията могат да бъдат формулирани например за еднократно инжектиране на цялото количество или за непрекъснато вливане. Формите за инжектиране могат да бъдат представени в единична дозирана форма, например в ампули или в контейнери с многократни дози с прибавен консервант. Съставите могат да бъдат под формата на суспензия, разтвори или емулсии в масло или водни разтвори и могат да съдържат помощни вещества като суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи средства.

Фармацевтичните състави за парентерално приложение включват водни разтвори на активните съединения във водоразтворима форма. В допълнение, суспензии на активните съединения могат да бъдат приготвени във вид на подходящи за инжектиране суспензии в масло. Подходящите липофилни разтворители или разредители включват мастни масла, като сусамово масло, или синтетични мастни киселинни естери, като етилолеат или триглицериди, или липозоми.

Водните инжекционни суспензии могат да съдържат вещества, които повишават вискозитета на суспензията, като натриева карбоксиметилцелулоза, сорбитол или декстран. Суспензията може евентуално да съдържа също и подходящи стабилизатори или средства, които повишават разтворимостта на съединенията, което дава възможност за получаване на силно концентрирани разтвори.

От друга страна активната съставка може да бъде в прахообразна форма и преди употреба да се включи в подходящ разредител, например стерилна непирогенна вода.

Съединенията могат също така да бъдат формулирани в ректални състави като супозитории или задържащи клизми, съдържащи например конвенционалните бази за свещички като какаово масло или други глицериди.

В допълнение на описаните по-горе форми съединенията могат дае бъдат формулирани под формата на депо-препарати. Такива дългодействащи форми могат да бъдат прилагани чрез инплантиране (например подкожно или мускулно или чрез мускулно инжектиране). Така например съединенията могат да бъдат формулирани с подходящи полимерни или хидрофобни съединения (например емулсия в приемливо масло) или йонообменни смоли или като производни с ограничена разтворимост, например като сол с ограничена разтворимост.

Пример за фамацевтичен носител за хидрофобните съединения от изобретението е система от съразтворители, съдържаща бензил-алкохол, неполярно повърхностно активно вещество, смесващ се с вода органичен полимер и водна фаза. Системата от съразтворители може да бъде VPD система от съразтворители. VPD е разтвор на 3% тегло/обем бензил алкохол, 8% тегло/обем на неполярното повърхностно активно вещество полисорбат 80 и 65% тегло/обем полиетиленгликол 300, доведени до съответния обем с абсолютен етанол. Системата от съразтворители VPD (VPD:5W) се състои от VPD, разреден 1:1 с 5% воден разтвор на декстроза. Тази система от съразтворители разтваря добре хидрофобните съединения, а самата тя предизвиква слаба токсичност при системното й прилагане. Естествено, съотношенията в системата от съразтворители могат да варират значително, без да се нарушават характеристиките й на разтворимост и токсичност. Освен това видът на съразтварящите компоненти може да се изменя: например, на мястото на полисорбат 80 могат да се използват други нискотоксични неполярни повърхностно активни вещества; може да се променя размера на полиетиленгликоловата фракция; полиетиленгликолът може да бъде заменен с други биосъвместими полимери, например поливинилпиролидон; и декстрозата може да бъде заменена с други захари или полизахариди.

Алтернативно могат да бъдат използвани други системи за доставяне на хидрофобни фармацевтични съединения. Липозомите и емулсиите са познати примери за осигуряване на разредители или носители за хидрофобни лекарства. Могат да бъдат използвани също някои органични разтворители като диметилсулфоксид, макар и с цената на по-голяма токсичност. Освен това съединенията могат да бъдат доставяни, като се използват системи за поддържащо освобождаване, например като полупропускливи матрици от твърди хидрофобни полимери, включващи терапевтичното средство. Оценени са редица продължително освобождаващи средства и те са известни на специалиста в тази област. В зависимост от химическата им природа капсулите с продължително освобождаване могат да освобождават съединенията от няколко седмици до над 100 дни. В зависимост от химическата природа и биологичната стабилност на лекарственото средство могат да бъдат използвани допълнителни стратегии за протеинова стабилизиция.

Фармацевтичните състави могат също така да съдържат носители или ексципиенти в подходяща твърда или течна фаза. Примерите за такива носители или ексципиенти включват, но без да се ограничават до тях, калциев карбонат, калциев фосфат, редица захари, нишестета, целулозни производни, желатин и полимери като полиетиленгликоли.

Много от органичните съединения от изобретението могат да бъдат предоставени като соли с фамацевтично съвместими противойони. Фамацевтично съвместимите соли могат да бъдат получени с много киселини, които включват, но без да се ограничават до тях, солна, сярна, оцетна, млечна, винена, малеинова, янтарна и др. Солите проявяват тенденция към по-голяма разтворимост във водни или други протонни разтворители отколкото съответните им свободни базични форми.

Ефективно дозиране

Фармацевтичните състави, подходящи за употреба според настоящето изобретение, включват състави, в които активните съставки се съдържат в ефективно за постигане на желаната цел количество. По-точно, терапевтично ефективно количество означава количество, ефективно да предотврати развитието или да облекчи съществуващите симптоми на лекувания пациент. Определянето на ефективните количества е във възможностите на специалиста в тази област.

За всяко съединение, използвано в метода от изобретението, терапевтично ефективната доза може първоначално да бъде определена от клетъчен анализ. Например една доза може да бъде формулирана при клетъчен и животински модел, за получаване на циркулационния концентрационен обхват, който включва стойностите за IC_{50}, както са определени в клетъчния анализ (например, концентрацията на тестваното съединение, с която се постига половината от максималното инхибиране на дадена протеинкиназна активност). В някои случаи е уместно да се определят стойностите за IC_{50} в присъствието на 3 до 5% серумен албумин, тъй като едно такова определяне почти съответства на ефектите на свързване на плазмения протеин със съединението. Тази информация може да бъде използвана за по-точното определяне на полезните дози при хора. Освен това най-предпочитаните за системно прилагане съединения инхибират ефективно протеинкиназа, сигнализираща в цели клетки при нива, които се постигат безопасно в плазмата.

Терапевтично ефективна доза се отнася до това количество на съединението, което води до облекчаване на симптомите при пациент. Токсичността и терапевтичната ефикасност на такива съединения може да бъде определена по стандартни фамацевтични методи в клетъчни култури или експериментални животни, например за определяне на

максималната поносима доза (maximum tolerated dose, MTD) и ED_{50} (ефективна доза за 50% от максималния отговор). Отношението токсичност/терапевтични ефекти представлява терапевтичният индекс и той може да бъде изразен като съотношение между MTD и ED_{50}. Предпочитат се съединения, които притежават по-висок терапевтичен индекс. Получените от анализите на клетъчни култури данни и изследванията върху животни могат да бъдат използвани за формулиране на обхвата дози, приложим при хора. За предпочитане дозировката на такива съединения лежи в обхвата на циркулационнните концентрации, които включват стойностите за ED_{50} с малка или без никаква токсичност. Дозировката може да се изменя в тези граници в зависимост от използваната дозирана форма и от пътя на въвеждане. Точната формулировка, начинът на прилагане и дозировката могат да бъдат избрани от отделния лекар предвид състоянието на пациента. (Виж например Fingl *et al.,* 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1, 1). При лечението на кризи постигането на бърз отговор може да изисква прилагане на силна доза или вливане с достигане на максималната доза на поносимост.

Дозираното количество и интервалът могат да бъдат уточнени индивидуално за осигуряване на плазмени нива на активната група, които са достатъчни да поддържат модулиращите киназата ефекти или минимална ефективна концентрация (MEC). Минималната ефективна концентрация е различна за всяко съединение, но може да бъде определена от данните *in vitro*; например концентрацията, необходима за постигане на 50-90% инхибиране на протеинкиназа, като се използва описания тук анализ.

Дозите, необходими за постигане на минималната ефективна концентрация зависят от индивидуалните характеристики и от пътя на въвеждане. Обаче за определяне на плазмените концентрации могат да бъдат използвани високоефективен тънкослоен хроматографски (HPLC)

анализ или биоанализ.

Интервалите на дозиране могат също да бъдат определени с използване на стойностите за минималната ефективна концентрация. Съединенията трябва да се приемат като се използва режим, който поддържа плазмени нива над минималната ефективна концентрация в 10-90% от времето, за предпочитане между 30 и 90% и най-предпочитано между 50 и 90% от времето до постигане на желаното облекчаване на симптомите. В случаите на локално прилагане или селективно усвояване ефективната локална концентрация на лекарството може да не е свързана с плазмената концентрация.

Количеството на прилагания състав, разбира се, зависи от лекувания пациент, от теглото му, от сериозността на страданието, от начина на прилагане и от преценката на лекуващия лекар.

Опаковка

При желание съставите могат да бъдат представени в пакет или разпределително устройство, които могат да съдържат една или повече единични дозирани форми, включващи активната съставка. Пакетът може да се състои например от метално или пластмасово фолио, например блистър. Пакетът или разпределящото устройство могат да бъдат съпроводени от инструкция за употреба. Могат също така да бъдат получени състави, съдържащи съединение от изобретението, формулирано в съвместим фамацевтичен носител, поставени в подходящ контейнер и надписани за лечение на определено състояние.

В някои форми може да е полезно съединенията от настоящето изобретение да се използват под формата на частички с много малък размер, например както се получават при смилането в течна среда.

Приложението на съединения от настоящето изобретение за производството на фармацевтични състави е показано в следващото описание. В това описание терминът "активно съединение" означава всяко съединение от изобретението и по-специално всяко съединение, което е

краен продукт от един от предшестващите примери.

a) Капсули

При получаването на капсули 10 тегловни части от активното съединение и 240 тегловни части лактоза могат да бъдат дезагрегирани и смесени. Сместа може да бъде напълнена в твърди желатинови капсули, като всяка капсула съдържа единична доза или част от единична доза от активното съединение.

b) Таблетки

Таблетки могат да бъдат получени от следните компоненти.

	Тегловни части
Активното съединение	10
Лактоза	190
Царевично нишесте	22
Поливинилпиролидон	10
Магнезиев стеарат	3

Активното съединение, лактозата и част от нишестето могат да бъдат дезагрегирани, смесени и получената смес да се гранулира с разтвор на поливинилпиролидон в етанол. Сухият гранулат може да се смеси с магнезиевия стеарат и остатъка от нишестето. Тогава сместа се пресова на таблетираща машина до получаване на таблетки, всяка от които съдържа единична доза или част от единична доза от активното съединение.

c) Таблетки с ентеросолвентно покритие

Таблетките могат да бъдат получени по метода, описан по-горе в (b). Върху тях може да бъде нанесено ентеросолвентно покритие по конвенционален начин като се използва разтвор на 20% целулозен ацетат фталат и 3% диетилфталат в етанол:дихлорометан (1:1).

d) Свещички

При получаването на свещички 100 тегловни части от активното

съединение могат да бъдат вградени в 1300 тегловни части триглицеридна основа за свещички и сместа се формува в свещички, всяка от които съдържа терапевтично ефективно количество от активната съставка.

В съставите от настоящето изобретение при желание активното съединение може да бъде съчетано с други съвместими фармакологично активни компоненти. Например, съединенията от това изобретение могат да бъдат прилагани в комбинация с едно или повече допълнителни фамацевтични средства, които инхибират или предотвратяват произвеждането на VEGF, смекчават вътреклетъчните отговори към VEGF, блокират вътреклетъчното предаване на сигнали, инхибират съдовата свръхпропускливост, намаляват възпалението или инхибират или предотвратяват образуването на оток или неоваскуларизацията. Съединенията от изобретението могат да бъдат прилагани преди, след или едновременно с допълнителното фамацевтично средство - който курс на прилагане е по-подходящ. Допълнителните фамацевтични средства включват, но без да се ограничават до тях, противоедемни стероиди, нестероидни противовъзпалителни средства, ras инхибитори, анти-TNF средства, анти-IL-1 средства, антихистамини, PAF-антагонисти, COX-1 инхибитори, COX-2 инхибитори, инхибитори на азотноокисна синтаза, инхибитори на PKC и инхибитори на PI3 киназа. Съединенията от изобретението и допълнителните фамацевтични средства действат или адитивно или синергично. Така прилагането на такава комбинация от вещества, които инхибират ангиогенезата, съдовата свръхпропускливост и/или инхибират образуването на оток може да осигури по-голямо облекчение на вредните влияния на хиперпролиферативното смущение, ангиогенезата, съдовата свръхпропускливост или отока, отколкото прилагането на някое от веществата самостоятелно. При лечението на злокачествени смущения се предвиждат комбинации с антипролиферативни или цитотоксични химиотерапии или облъчване.

Настоящето изобретение включва също така приложението на съединение с формула I като лекарство.

И двете фамилии - Src и Syk кинази играят основна роля в регулацията на имунната функция. Фамилията Src понастоящем включва Fyn, Lck, Fgr, Fes, Lyn, Src, Yes, Hck и Blk. Сега се счита, че фамилията Syk включва само Zap и Syk. Фамилията кинази Janus участва в предаването на сигнали на растежен фактор и проинфламаторни цитокини посредством редица рецептори. Въпреки че BTK и ITK, членове на фамилията кинази Tec играят по-малко разбираема роля в имунологията, тяхното модулиране от инхибитор може да докаже терапевтичната им полза. Киназите RIP, IRAK-1, IRAK-2, NIK, TPL-2/COT, IKK-1 и IKK-2 се включват в пътищата на предаване на сигнали за ключовите проинфламаторни цитокини TNF и IL-1. Благодарение на тяхната склонност да инхибират една или повече от тези кинази, съединенията с формула I могат да действат като имуномодулиращи средства, полезни за поддържане на алотрансплантати и за лечение на автоимунни болести. Благодарение на способността им да регулират активността на Т-клетки или потенцирането на един възпалителен процес, тези съединения могат да бъдат използвани за лечението на такива автоимунни болести. Поради феномена отхвърляне - или трансплантат срещу гостоприемник при твърд орган, или трасплантат срещу гостоприемник при костен мозък, трансплантатите са ограничени заради токсичността на наличните сега имунопотискащи средства и едно ефикасно лекарство с подобрен терапевтичен индекс би било от полза. Експериментите с белязани гени показват важната роля на Src в биологията на остеокластите - клетки, които са отговорни за костната резорбция. Поради способността им да регулират Src съединенията с формула I могат също да бъдат полезни при лечението на остеопороза, остеопетроза, болест на Paget, предизвикана от тумор хиперкалцемия и при лечението на костни метастази.

Редица протеинкинази показват, че са протоонкогени. Хромозомното разкъсване (при Itk киназа място на разкъсване при хромозом 5), транслокацията, както в случая на Abl ген с BCR (хромозом Филаделфия), прекъсването, както при случаи като c-Kit или EGFR, или мутацията (например Met) водят до създаването на неконтролирани протеини, превръщайки ги от протоонкогенни в онкогенни продукти. В други тумори онкогенезата се управлява от взаимодействия между автокринов или паракринов лиганд и рецептор на растежен фактор. Членове на фамилията src кинази обикновено участват в лавинообразното предаване на сигнали, усилвайки по този начин онкогенезата и самите те могат да станат онкогенни посредством свръхекспресия или мутация. Чрез инхибиране на протеинкиназната активност на тези протеини може да бъде прекъснато развитието на болестта. Съдовата рестеноза може да включва процеси на усилена от FGF и/или PDGF пролиферация на гладкомускулни и ендотелни клетки. Стимулирането от лиганди на FGFR, PDGFR, IGF1-R и c-Met *in vivo* е проангиогенно и потенцира зависими от ангиогенезата болести. Инхибирането на FGFr, PDGFr, c-Met или IGF1-R киназната активност може да бъде ефективна стратегия за инхибиране на тези явления. Така съединения с формула I, които инхибират киназната активност на нормални или нетипични членове на c-kit, c-met, c-fms, src- фамилии, EGFr, erbB2, erbB4, BCR-Abl, PDGFr, FGFr, IGF1-R и други рецепторни или цитозолни тирозинкинази, могат да бъдат от значение при лечението на доброкачествени и неопластични пролиферативни болести.

При редица патологични състояния (например твърди първични тумори и метастази, сарком на Kaposi, ревматоиден артрит, слепота, дължаща се на неподходяща очна неоваскуларизация, псориазис и атеросклероза) развитието на болестта е в резултат на упорита ангиогенеза. Полипептидни растежни фактори, произвеждани често от болната тъкан или свързаните с тях възпалителни клетки и

съответстващите им специфични ендотелно клетъчни рецепторни тирозинкинази (например KDR/VEGFR-2, Flt-1/VEGFR-1, Tie-2/Tek и Tie) са съществени за стимулирането на растежа на ендотелните клетки, миграцията, организацията, диференциацията и установяването на необходимата нова функционална васкулатура. В резултат на активността на „фактора на съдова пропускливост" в опосредствана от VEGF съдова свръхпропускливост, счита се също така, че VEGF-стимулиране на VEGFR киназа играе важна роля в получаването на туморни асцити, мозъчен и белодробен оток, плеврален и перикардиален излив, забавен тип реакции на свръхчувствителност, оток в тъканите и дисфункция на органи вследствие травма, изгаряния, исхемия, усложнения от диабет, ендометриоза, респираторен дистрес-синдром у възрастни (ARDS), хипотензия и свръхпропускливост, следствие на кардиопулмонарен байпас и очен оток, водещ до глаукома или слепота, дължаща се на неподходяща неоваскуларизация. Освен VEGF, идентифицираните напоследък VEGF-C и VEGF-D и вирусно кодираният VEGF-E или HTV-Tat протеин могат също да предизвикат отговор на съдова свръхпропускливост посредством стимулирането на VEGFR киназа. Tie-2 е експресирана също така в отбрана популация хематопоетични стволови клетки, където той може да играе роля при тяхното възстановяване, адхезия, регулация и диференциация (*Blood,* 4317-4326 (1997)); тази експресираща Tie-2 популация може да служи като циркулиращи ангиогенни ендотелни родоначалници. Някои средства, съответстващи на формула I, способни да блокират киназната активност на специфичните кинази на ендотелни клетки, следователно биха могли да инхибират развитие на болестта, включващо тези положения.

Съединенията с формула I, или техни соли, или фармацевтични състави, съдържащи терапевтично ефективно количество от тях, могат да бъдат прилагани при лечението на доброкачествени и неопластични пролиферативни болести и болести на имунната система. Такива

болести включват автоимунни болести, като ревматоиден артрит, тироидит, диабет тип 1, множествена склероза, саркоидоза, възпалителна болест на червата, болест на Crohn, миастения гравис и системен лупус еритематодес; псориазис, отхвърляне на трансплантиран орган (например отхвърляне на бъбрек, хомологична болест), доброкачествени и неопластични пролиферативни болести, различни видове рак при хора като рак на белия дроб, на гърдата, на стомаха, на пикочния мехур, на дебелото черво, на панкреаса, на яйчниците, на простатата и ректума и хематопоетични злокачествени болести (левкемия и лимфом), болести, включващи неподходяща васкуларизация, например диабетна ретинопатия, ретинопатия при преждевременно раждане, хороидална неоваскуларизация, дължаща се на възрастова макулна дегенерация и детски хемангиоми при хора. В допълнение такива инхибитори могат да бъдат полезни при лечението на болести, включващи опосредстван от VEGF оток, асцити, излив и ексудати, в това число например оток на макулата, мозъчен оток, остро белодробно увреждане и респираторен дистрес-синдром у възрастни (ARDS).

Съединенията от настоящето изобретение могат също така да бъдат прилагани за профилактика на горните болести.

В друг аспект настоящето изобретение предоставя приложението на съединение с формула I или на негови соли за производство на лекарство за лечение на съдова свръхпропускливост, зависими от ангиогенезата болести, пролиферативни болести и/или болести на имунната система у бозайници и по-специално хора.

Настоящето изобретение също така предоставя метод за лечение на съдова свръхпропускливост, неподходяща неоваскуларизация, пролиферативни болести и/или болести на имунната система, който се състои в прилагане на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I на бозайник, по-специално човек, нуждаещ се от

това.

Ефикасността на съединенията *in vitro* да инхибират тези протеинкинази може да бъде определена по описаните по-долу методи.

Ефикасността на съединенията може да бъде определена по количеството за инхибиране на фосфорилацията на екзогенен субстрат (например синтетичен пептид (Z. Songyang *et al., Nature.* 373:536-539) посредством тестваното съединение по отношение на контрола.

Получаване на тирозинкиназа KDR при използване на бакуловирусна система:

Кодиращата последователност за човешката KDR вътреклетъчна област (aa789-1354) се получава посредством PCR при използване на комплементарни дезоксирибонуклеинови киселини (cDNAs), изолирани от клетки HUVEC. В N-края на този протеин се вкарва също и поли-His6 последователност. Този фрагмент се клонира в трансфектиращ вектор pVL1393 в местата Xba 1 и Not 1. Рекомбинантен бакуловирус се получава (BV) чрез съ-трансфектиране с използване на BaculoGold трансфектиращ реагент (PharMingen). Рекомбинантният BV се почиства от плаки и се проверява чрез Western-анализ. За получаване на протеин SF-9 се отглеждат в SF-900-II среда при 2 x 106/ml и се заразяват с 0.5 плакообразуващи единици на клетка (MOI). 48 часа след заразяването клетките се събират.

Пречистване на KDR

SF-9 клетки, експресиращи $(His)_6$KDR(aa789-1354), се лизират чрез прибавяне на 50 ml Triton X-100 лизиращ буфер (20 mM Трис, pH 8.0, 137 mM NaCl, 10% глицерол, 1% Triton X-100, 1 mM PMSF, 10 μg/ml апротинин, 1 μg/ml лейпептин) към клетъчните пелети от 1L клетъчна култура. Лизатът се центрофугира при 19,000 оборота/минута в центрофуга Sorval SS-34 в продължение на 30 минути при 4°C. Клетъчният лизат се прибавя в 5 ml $NiCl_2$ хелатираща сефарозна колона, уравновесена с 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.3 M NaCl. KDR се елуира с

използване на същия буфер, съдържаш 0.25 М имидазол. Фракциите от колоната се анализират с използване на SDS-PAGE (елекрофореза в натриев додецилсулфат-полиакриламиден гел) и ELISA (ензимно свързан имуносорбентен анализ) (по-долу), които отчитат киназната активност. Пречистената KDR се обменя в 25 mM HEPES, pH 7.5, 25 mM NaCl, 5 mM DTT буфер и се съхранява при -80°C.

Получаване и пречистване на човешка Tie-2 киназа

Кодиращата последователност за човешката Tie-2 вътреклретъчна област (aa775-1124) се получава посредством PCR с използване на комплементарни дезоксирибонуклеинови киселини, получени от човешка плацента като шаблон. Също така в N-края на полипептида се вкарва поли-His_6 последователност. Този фрагмен се клонира в трансфектиращ вектор pVL1393 в местата Xba 1 и Not 1. Рекомбинантен бакуловирус (BV) се получава чрез сътрансфектиране с използване на BaculoGold трансфектиращ реагент (PharMingen). Рекомбинантният BV се почиства от плаки и се проверява чрез Western-анализ. За получаване на протеин SF-9 инсектни клетки се отглеждат в среда SF-900-II при 2 x 106/ml и се заразяват с 0.5 плакообразуващи единици на клетка (MOI). Пречистването на онечистената от His киназа е аналогично на описаното за KDR.

Получаване и пречистване на човешка Fit-1 тирозинкиназа

Използваният бакуловирусен експресионен вектор е pVL1393 (Phar Mingen, Лос Анжелес, Калифорния). Нуклеотидна последователност, кодираща поли-His6 се поставя в 5' към нуклеотидната област, кодираща цялата вътреклетъчна киназна област на човешка Flt-1 (аминокиселини 786-1338). Нуклеотидната последователност, кодираща киназната област, се получава посредством полимеразна верижна реакция (PCR) с използване на библиотеки от комплементарна дезоксирибонуклеинова киселина, изолирана от HUVEC клетки. Хистидиновите остатъци правят възможно афинитетното пречистване на протеина по начин, аналогичен на този за KDR и ZAP70. SF-9 инсектни клетки се заразяват при 0.5

кратност и се събират 48 часа след заразяването.

Източник на EGFR тирозинкиназа

EGFR е закупен от Sigma (Cat # E-3641; 500 единици/50 μl) и EGF лиганд е получен от Oncogene Research Products/Calbiochem (Cat # PF011-100).

Експресиране на ZAP70

Използваният бакуловирусен експресионен вектор е pVL1393. (Pharmingen, Лос Анжелес, Калифорния). Нукеотидната последователност, кодираща аминокиселини M(H)6 $LVPR_9S$ се поставя в 5' към областта, кодираща изцяло ZAP70 (аминокиселини 1-619). Нуклеотидната последователност, кодираща ZAP70 кодираща област, се получава посредством PCR с използване на библиотека от комплементарни дезоксирибонуклеинови киселини, изолирани от Jurkat умъртвени Т-клетки. Хистидиновите остатъци дават възможност за афинитетно пречистване на протеина (виж по-долу). $LVPR_9S$ мостът представлява разпознаваща последователност за протеолитичното разцепване посредством тромбин, позволяващо отстраняване на афинитетния край на ензима. SF-9 инсектни клетки се заразяват чрез многократно инфектиране с 0.5 и се събират 48 часа след заразяването.

Екстрахиране и пречистване на ZAP70

SF-9 клетки се лизират в буфер, съдържащ 20 mM Трис, pH 8.0, 137 mM NaCl, 10% глицерол, 1% Triton X-100, 1 mM PMSF, 1 μg/ml лейпептин, 10 μg/ml апротинин и 1 mM натриев ортовандат. Разтворимият лизат се нанася в колона с хелатираща сефароза HiTrap (Pharmacia), уравновесена с 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.3 M NaCl. Слятият протеин се елуира с 250 mM имидазол. Ензимът се съхранява в буфер, съдържащ 50 mM HEPES, pH 7.5, 50 mM NaCl и 5 mM DTT.

Източник на Lck

Lck или скъсени форми на Lck могат да бъдат доставени по търговски път (например от Upstate Biotechnology Inc. (Сарънак лейк, Ню Йорк) и Santa Cruz Biotechnology Inc. (Санта Круз, Калифорния) или от познати природни или рекомбинантни източници чрез пречистване по стандартните методи

Ензимно свързан имуносорбентен анализ (ELISA) за рецепторна тирозинкиназа (PTK)

За откриване и определяне на наличието на тирозинкиназна активност се използват ензимно свързани имуносорбентни анализи (ELISA). Анализите ELISA се провеждат в съответствие с познатите протоколи, описани например в Voller, *et al.,* 1980, "Ензим-Linked Immunosorbent Assay," In: *Manual of Clinical Immunology, 2d ed.,* edited by Rose and Friedman, pp 359-371 Am. Soc. of Microbiology, Washington, D.C.

Описаният протокол е адаптиран за определяне на активност по отношение на определена PTK. По-долу например са дадени предпочитани протоколи за провеждане на експерименти с ELISA. Адаптирането на тези протоколи за определяне на активността на съединението по отношение на други членове от фамилията рецепторни тирозинкинази, както и към нерецепторни тирозинкинази са във възможностите на специалиста в тази област. С цел да се определи инхибиторната селективност се използва субстрат на PTK (например произволен съполимер на (Glu_4 Tyr), молекулно тегло 20,000-50,000)) заедно с аденозин-5'-трифосфат (обикновено 5 μM) при концентрации приблизително два пъти по-големи от истинската Km при анализа.

За анализиране на инхибиращия ефект на съединения от това изобретение върху KDR, Flt-1, Flt-4/VEGFR-3, Tie-2, EGFR, FGFR, PDGFR, IGF-1-R, c-Met и ZAP70 тирозинкиназна активност е използвана следната процедура:

Буфери и разтвори:

PGT: Поли(Glu,Tyr) 4:1

Прахообразното вещество се съхранява при -20°C. Прахът се разтваря в буфериран с фосфат физиологичен разтвор (PBS) при концентрация 50 mg/ml разтвор. Равни части по 1 ml се съхраняват при -20°C. При приготвяне на плочите се разрежда до 250 μg/ml в Gibco PBS.

Буфер за реакцията: 100 mM Hepes, 20 mM $MgCl_2$, 4 mM $MnCl_2$, 5 mM DTT, 0.02% BSA, 200 μ $MNaVO_4$, pH 7.10

ATP: Равни части по 100 mM се съхраняват при -20°C. Разреждат се с вода до 20 μM.

Буфер за промиване: PBS с 0.1% Tween 20

Буфер за разреждане на антитялото: 0.1% волски серумен албумин (BSA) в PBS

TMB субстрат: Непосредствено преди използването му TMB субстрат се смесва с разтвори на пероксид 9:1 или се използва субстрат K-синьо от Neogen

Прекъсващ (стоп) разтвор: 1M фосфорна киселина

Метод

1. *Приготвяне на плочата:*

Изходен разтвор на PGT (50 mg/ml, замразен) се разрежда с PBS до 250 μg/ml. Прибавят се по 125 μl във всяка ямка на модифицирани по Corning плоскодънни плочи за високоафинитетен ELISA (Corning #25805-96). В празни ямки се прибавят по 125 μl PBS. Покриват се със запечатващи ленти и се инкубират една нощ при 37°C. Промиват се еднократно с 250 μl буфер за промиване и се сушат 2 часа при 37°C в сух инкубатор. Покритите плочи се съхраняват в запечатан сак при 4°C до използването им.

2. Реакция на тирозинкиназата:

- Приготвят се разтвори с 4 концентрации на ензим в 20% диметилсулфоксид във вода.

- Приготвя се буфер за реакцията.

- Приготвя се разтвор на ензим, така че желаните единици да са в 50 µl, например за KDR се прави при 1 ng/µl за общо 50 ng на ямка на реакция. Съхранява се в лед.

- От 100 mM изходен разтвор се приготвят 4 ATP разтвора във вода до 20 µM. Съхраняват се в лед.

- Прибавят се 50 µl от ензимния разтвор на ямка (обикновено 5-50 ng ензим/на ямка в зависимост от специичната активност на киназата).

- Прибавят се 25 µl (4 x) инхибитор.

- Прибавят се 25 µl (4 x) ATP за анализ на инхибитора.

- Инкубира се в продължение на 10 минути при стайна температура.

- Реакцията се прекъсва чрез прибавяне на 50 µl 0.05 N HCl на ямка.

- Плочата се измива.

** Крайни концентрации за реакцията: 5 µM ATP, 5% диметилсулфоксид

3. Свързване на антитялото

- 1 mg/ml аликвот от антитяло PY20-HRP (Pierce) (фосфотирозин антитяло) се разрежда до 50 ng/ml в 0.1% BSA в PBS в 2 етапа на разреждане (100 x, след това 200 x).

- Прибавят се 100 µl Ab на ямка. Инкубира се 1 час при стайна температура. Инкубира се 1 час при 4°C.

- Плочата се промива (4 x).

4. Цветна реакция

- Приготвя се TMB субстрат и се прибавят по 100 μl на ямка

- Проследява се OD при 650 nm до достигане на 0.6

- Прекъсва се с 1M фосфорна киселина. Разклаща се върху отчитащото устройство.

- Незабавно се отчита OD при 450 nm.

Оптималните времена на инкубация и условия на ензимната реакция се променят слабо с ензимните препарати и се определят емпирично за всяка проба. Използваният за Lck реакционен буфер е 100 mM 3-морфолино-2-хидроксипропансулфонова киселина (MOPSO), pH 6.5, 4 mM $MnCl_2$, 20 mM $MgCl_2$, 5 mM 1,4-дитио-DL-трейтол (DTT), 0.2% албумин от волски серим (BSA), 200 mM $NaVO_4$ при аналогични условия на анализ.

Съединения с формула I могат да бъдат от терапевтична полза при лечението на болести, включващи както идентифицираните, в това число тези, които не са споменати тук, така и неидентифицираните протеин-тирозинкинази, които се инхибират от съединения с формула I. Всичките експериментирани тук съединения инхибират значително KDR киназа при концентрации 50 микромола или по-ниска. Някои съединения от това изобретение инхибират значително също и други рецепторни тирозинкинази като lck при концентрации 50 микромола или по-ниски.

Източник на Cdc2

Човешки рекомбинантен ензим и буфер за анализа могат да бъдат получени по търговски път (New England Biolabs, Бевърли, Масачузетц, САЩ) или чрез пречистване на познати или рекомбинантни източници при използване на конвенционални методи.

Анализ на Cdc2

Използваният протокол е осигурен чрез набавянето на реагенти с

минимални промени. Накратко, реакцията се провежда в буфер, който се състои то 50 mM Трис pH 7.5, 100 mM NaCl, 1 mM етиленгликол-O,O'-бис(2-аминоетил)-N,N,N',N'-тетраоцетна киселина (EGTA), 2 mM 1,4-дитиотрейтол, 0.01% Brij, 5% DMSO и 10 mM $MgCl_2$ (търговски достъпен буфер), допълнен с 300 μM ATP (31 μCi/ml) и крайни концентрации 30 μg/ml хистон тип IIIss. Реакционен обем 80 μL, съдържащи единици от ензима, се обработва в продължение на 20 минути при 25°C в присъствие и отсъствие на инхибитор. Реакцията се прекъсва чрез прибавяне на 120 μL 10% оцетна киселина. Субстратът се отделя от невключения маркер чрез накапване на сместа върху фосфоцелулозна хартия, последвано от 3 промивания всяко по 5 минути със 75 mM фосфорна киселина. Импулсите се отчитат на бета-брояч в присъствието на течен сцинтилант.

Някои съединения от това изобретение инхибират значително cdc2 при концентрации по-ниски от 50 μM.

Източник на PKC киназа

Каталитичната поединица на PKC може да бъде получена по търговски път (Calbiochem).

Анализ на PKC киназа

Използва се радиоактивен анализ на киназа, като се следва публикуван метод (Yasuda, I., Kirshimoto, A., Tanaka, S., Tominaga, M., Sakurai, A., Nishizuka, Y. *Biochemical u Biophysical Research Communication 3*:166, 1220-1227 (1990)). Накратко, всичките реакции се извършват в буфер, съдържащ 50 mM Трис-HCl pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 1 mM EGTA, 100 μM ATP, 8 μM пептид, 5% DMSO и ^{33}P ATP (8 Ci/mM). Съединението и ензимът се смесват в реакционен съд и реакцията се стартира чрез прибавяне на смес от ATP и субстрат. Следва прекъсване на реакцията чрез прибавяне на 10 μL прекъсващ буфер (5 mM ATP в 75 mM фосфорна киселина) и част от сместа се накапва върху фосфорноцелулозни филтри. Накапаните проби се промиват трикратно в 75 mM фосфорна киселина при стайна температура в продължение на 5 до 15 минути. Включването

на радиоактивен маркер се отчита количествено посредством течно сцинтилационно броене.

Източник на Erk2 ензим

Рекомбинантният миши ензим и буфера за анализ могат да бъдат получени по търговски път (New England Biolabs, Бевърли, Масачузетц, САЩ) или чрез пречистване на познати или рекомбинантни източници при използване на конвенционални методи.

Анализ на Erk2 ензим

Накратко, реакцията се извършва в буфер, състоящ се от 50 mM Трис pH 7.5, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, 0.01% Brij, 5% DMSO и 10 mM $MgCl_2$ (търговски достъпен буфер), допълнен с пресен 100 μM ATP (31 μCi/ml) и 30 μM протеин на миелинова основа при условия, препоръчани от доставчика. Реакционните обеми и метода за анализиране на включена радиоктивност са както са описани за PKC анализа (виж по-горе).

In Vitro модели за активиране на Т-клетки

При активиране с митоген или антиген Т-клетките се предизвикват да отделят IL-2 - растежен фактор, който подпомага тяхната следваща пролиферативна фаза. Следователно може да бъде измерено получаването на IL-2 от Т-клетки, или клетъчна пролиферация на първични Т-клетки или подходящи Т-клетъчни линии като свидетели за активиране на Т-клетки. И двата анализа са описани в литературата и техните параметри са документирани (в Current Protocols in Immunology, Vol 2, 7.10.1-7.11.2).

Накратко, Т-клетки могат да бъдат активирани чрез съкултивиране с алогенни стимулиращи клетки - процес, който е определен като еднопосочна лимфоцитна реакция. Отговарящите (респондерни) и стимулиращите периферни кръвни моноядрени клетки се пречистват посредством градиент на Ficoll-Hypaque (Pharmacia) съгласно указанията на производителя. Стимулиращите клетки са митотично дезактивирани чрез третиране с митомицин С (Sigma) или чрез гама-облъчване. Отговарящите и стимулиращите клетки са

съкултивирани в съотношение 2:1 в присъствието или отсъствието на тествано съединение. Обикновено 10^5 респондера се смесват с 5 x 10^4 стимулатора и се поставят (обем 200 μl) в микротитърни плочи с U-образно дъно (Costar Scientific). Клетките се култивират в RPMI 1640, към който е добавен или топлинно дезактивиран фетален волски серум (Hyclone, Laboratories) или обединен AB серум от мъжки донори, 5 x 10^{-5}M 2-меркаптоетанол и 0.5% диметилсулфоксид. Културите се облъчват с 0.5 μCi ^{3}H тимидин (Amersham) един ден преди събирането им (обикновено на третия ден). Културите се събират (Betaplate harvester, Wallac) и поглъщането на изотоп се оценява посредством течна сцинтилация (Betaplate, Wallac).

Същата система от култури може да бъде използвана за оценка на активирането на Т-клетки чрез измерване на произвеждането на IL-2. Осемнадесет до двадесет и четири часа след началото на култивиране супернатантът се отстранява и концентрацията на IL-2 се измерва посредством ELISA (R и D системи) според указанията на производителя.

In-vivo модели на активиране на Т-клетки

Ефикасността на съединенията *in vivo* може да бъде изпитана в животински модели, известни за директно измерване на активацията на Т-клетки или за които Т-клетки са доказани причинителите на ефекта. Т-клетки могат да бъдат активирани *in vivo* чрез свързване на постоянната част от Т-клетъчния рецептор с моноклонално анти-CD3 антитяло (Ab). При този модел на мишки BALB/c се подават интраперитонеално 10 μg анти-CD3 Ab два часа преди обезкървяване. Животните, които получават изпитваното лекарство се обработват предварително с единична доза от съединението един час преди прилагането на анти-CD3 Ab. Посредством ELISA се определят серумните нива на проинфламаторните цитокини иентерферон-γ (IFN-γ) и тумор некрозис фактор-α (TNF-α) - индикатори за активация на Т-клетките. Подобен модел използва *in vivo* Т-клетки, обработени със

специфичен антиген като хемоцианин на мидата *diodora aspera* (keyhole limpet hyacinin (KLH)) и следващо повторно стимулиране *in vitro* на изтичането на клетки от лимфните възли със същия антиген. Както и преди това определянето на произвеждането на цитокин се използва като оценка на състоянието на активиране на култивираните клетки. Накратко, мишки C57BL/6 се имунизират подкожно със 100 μg KLH, емулгиран в цялостен адювант на Freund (CFA) в нулевия ден. Животните се обработват предварително със съединението един ден преди имунизацията и последователно на първия, втория и третия ден след имунизацията. Изтичащите лимфни възли се събират на четвъртия ден и техните клетки се култивират при 6 x 10^6 на ml в тъканна културална среда (RPMI 1640, към която на двадесет и четвъртия и на четиредесет и осмия час се добавя топлинно дезактивиран фетален волски серум (Hyclone, Laboratories) 5 x 10^{-5}M 2-меркаптоетанол и 0.5% диметилсулфоксид). Впоследствие супернатантите на културите се анализират посредством ELISA за съдържание на автокринен Т-клетъчен растежен фактор интерлевкин-2 (IL-2) и/или IFN-γ.

Водещите съединения могат също така да бъдат тествани в модели на животни от гледна точка на болести при хора. Те се изпитват по отношение на експериментален автоимунен енцефаломиелит (EAE) и предизвикан от колаген артрит (CIA). Модели с експериментален автоимунен енцефаломиелит, които имитират аспектите на множествена склероза при хора, са описани при плъхове, а също така и при мишки (преглед на FASEB J. 5:2560-2566, 1991; миши модел: Lab. Invest. 4(3):278, 1981; модел на гризач: J. Immunol 146(4): 1163-8,1991). Накратко, мишки и плъхове се имунизират с емулсия от протеин на миелинова основа (MBP) или негови неврогенеинни пептидни производни и CFA. Острото заболяване се предизвиква от прибавяне на бактериални токсини като *bordetella pertussis.* Рецидивираща/отслабваща болест се предизвиква посредством усвояващ се пренос на Т-клетки от животни, имунизирани с протеин на миелинова основа /пептид.

Предизвикан от колаген артрит (CIA) може да бъде предизвикан в мишки DBA/1 посредством имунизация с колаген тип II (J. Immunol: 142(7):2237-2243). Мишките придобиват артритен вид по-рано от десет дни след заразяването с колаген и могат да бъдат отбелязани 90 дни след имунизацията. И в двата модела - EAE и CIA съединението може да бъде приемано или профилактично или при настъпване на болестта. Ефикасните лекарства биха намалили сериозността и/или разпространението на болестта.

Някои съединения от това изобретение, които инхибират една или повече ангиогенни рецепторни протеин-тирозинкинази и/или протеинкиназа като lck, включващи се в медиирането на възпалителни отговори, могат да намалят сериозността и разпространението на артрита в тези модели.

Съединенията могат също така да бъдат изпитани в модели на алотрансплантати при мишка - или на кожа (преглед на Ann. Rev. Immunol., 10:333-58, 1992; Transplantation: 57(12): 1701-17D6, 1994), или на сърце (Am.J.Anat.:113:273, 1963). Накратко, кожни присадки с цялостна дебелина се трансплантират от C57BL/6 мишка на BALB/c мишка. Присадките могат да бъдат изследвани ежедневно, като се започне от шестия ден, за установяване на отхвърляне. В модел на неонатален сърдечен трансплантат на мишка сърца от новородени се трансплантират етопично от C57BL/6 мишки в ушните миди на възрастни CBA/J мишки. Сърцата започват да бият четири до седем дни след трансплантацията и отхвърлянето може да бъде оценено визуално с използване на дисекционен микроскоп за наблюдаване на прекъсването на биенето.

Анализи на PTK на клетъчни рецептори

За определяне на нивото на активност и ефектът от различните съединения от настоящето изобретение върху KDR/VEGFR2 е използван следният клетъчен анализ. Подобни рецепторни PTK анализи, използващи специфични лигандни стимуланти, могат да бъдат извършени по същите линии за други тирозинкинази с използване на

известни в тази област методи.

Предизвикано от VEGF KDR фосфорилиране в ендотелни клетки от човешки пъпни вени (HUVEC), измерено посредством Western Blot:

1. HUVEC клетки (от обединени донори) са закупени от Clonetics (Сан Диего, Калифорния) и са култивирани съгласно предписанията на производителя. За този анализ се използват само ранни пасажи (3-8). Клетките се култивират в блюда с диаметър 100 mm (Falcon за тъканни култури; Becton Dickinson; Плимут, Англия) с използване на пълноценна EBM среда (Clonetics).

2. За оценка на инхибиращата активност на съединенията клетките се трипсинизират и посяват при 0.5-1.0 x 10^5 клетки/на ямка във всяка ямка на плочи, чиито ямки са групиране по 6 (Costar; Кембридж, Масачузетц).

3. 3-4 дни след посяването става сливане в 90-100% от плочите. Средата от всичките ямки се отстранява, клетките се промиват с 5-10 ml PBS и се инкубират в продължение на 18-24 часа с 5ml EBM основна среда без допълнителни добавки (т.е. серумен глад).

4. Към клетките се прибавят серийни разреждания от инхибитори в 1 ml среда EBM (25 μM, 5 μM или 1 μM крайна концентрация и се инкубират в продължение на 1 час при 37°C. След това към всичките ямки се пробавя човешки рекомбинантен $VEGF_{165}$ (системи R & D) в 2 ml среда EBM при крайна концентрация 50 ng/ml и се инкубират в продължение на 10 минути при 37°C. Използват се контролни клетки, нетретирани или третирани с VEGF само за оценяване на базовото фосфорилиране и фосфорилирането, предизвикано от VEGF. Впоследствие всичките ямки се промиват с 5-10 ml студен PBS, съдържащ 1 mM натриев ортованадат (Sigma) и клетките се лизират и остъргват в 200 μl буфер RIPA (50 mM Трис-HCl) pH 7, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 0.25% натриев дезоксихолат, 1 mM етилендиаминтетраоцетна киселина), съдържащ протеазни инхибитори (PMSF 1 mM, апротинин 1 μg/ml, пепстатин 1 μg/ml, лейпептин 1 μg/ml, натриев ванадат 1 μM,

натриев флуорид 1 μM) и 1 μg/ml Dnase (всичките химикали са от Sigma Chemical Company, Сейнт Луис, Монтана). Лизатът се центрофугира при 14,000 оборота/минута в продължение на 30 минути за отстраняване на ядрата.

Впоследствие равни количества протеини се утаяват чрез прибавяне на (-20°C) етанол (2 обема) за минимум 1 час или максимум една нощ. Пелетите се смесват с пробен буфер на Laemli, съдържащ 5% β-меркаптоетанол (BioRad; Хъкюлъз, Калифорния) и се загряват при кипене в продължение на 5 минути. Протеините се разтварят повторно чрез електрофореза в полиакриламиден гел (6%, 1.5 mm Novex, Сан Диего, Калифорния) и се прехвърлят върху нитроцелулозна мембрана, като се използва системата Novex. След блокиране с волски серумен албумин (3%) протеините се изследват една нощ с анти-KDR поликлонално антитяло (C20, Santa Cruz Biotechnology; Santa Cruz, CA) или с анти-фосфотирозин моноклонално антитяло (4G10, Upstate Biotechnology, Лейк Плесид, Хю Йорк) при 4°C. След измиване и инкубиране в продължение на 1 час с HRP-конюгиран $F(ab)_2$ на коза-анти-заек или коза-анти-мишка IgG лентите се визуализират с използване на емулсионна хемилуминисцентна (ECL) система (Amersham Life Sciences, Ерлингтън Хай, Илиноиз). Някои примерни съединения от настоящето изобретение инхибират съществено предизвикано от клетъчен VEGF KDR фосфорилиране на тирозин-киназа при концентрации по-малки от 50 μM.

Модел на оток на матка *in vivo*

Този анализ определя способността на съединенията да инхибират острото нарастване на теглото на матката на мишка, което настъпва в първите няколко часа след стимулиране с естроген. Известно е, че това състояние на ранно увеличаване на маточното тегло се дължи на оток, предизвикан от повишение на пропускливостта на маточните кръвоносни съдове. Cullinan-Bove and Koss *(Endocrinology* (1993), *133*:829-837) показват тясна връзка между стимулиран от естроген маточен оток и повишена експресия на VEGF mRNA в матката. Тези резултати се

потвърждават от прилагането на неутрализиращо моноклонално антитяло към VEGF, което значително намалява острото повишение на теглото на матката вследствие на стимулиране с естроген (WO 97/42187). Следователно тази система може да служи като модел за инхибиране *in vivo* на VEGF сигнализиране и свързаните с него свръхпропускливост и оток.

Материали: Всички хормони са закупени от Sigma (Сейнт Луис, Монтана) или от Cal Biochem (Ла Джола, Калифорния) под формата на лиофилизирани прахове и са подготвени съгласно инструкциите на производителя.

Компоненти на разтворителите: (диметилсулфоксид, Cremaphor EL) закупен от Sigma (Сейнт Луис, Монтана).

Мишки (Balb/c, на възраст 8-12 седмици) са закупени от Taconic (Джъмънтаун, Ню Йорк) и са настанени при съответстващите за непатогенни животни условия съобразно указанията на Комитета за грижи и използване на животните.

Метод:

Ден 1: На Balb/c мишки се поставя интраперитонеална инжекция от 12.5 единици серумен гонадотропин (PMSG) от бременна кобила.

Ден 3: Мишките получават интраперитонеално 15 единици човешки хорионен (от външната околоплодна ципа) гонадотропин (hCG).

Ден 4: Мишките са рандомизирани (разделени произволоно) в групи по 5-10. Изпитваните съединения се въвеждат по интраперитонеален, венозен или перорален път в зависимост от разтворимостта и разредителя при обхват на дозите от 1-100 mg/kg. Контролната група получава само разредител и две от групите са оставени необработени.

Тридесет минути по-късно на експерименталната група, на групата само с разредител и на 1 от нетретираните групи се инжектира

интраперитонеално 17-естрадиол (500 μg/kg). След 2-3 часа животните биват умъртвени чрез инхалиране на CO_2. След централен разрез всяка матка се отделя и отстранява чрез срязване точно под маточната шийка и при връзките на матката с маточните тръби. Отстраняват се внимателно мастната и съединителната тъкан, така че да не се наруши цялостта на матката преди претеглянето й (мокро тегло). Матките се попиват за отстраняване на течността чрез притискане между два листа филтърна хартия с еднолитрова бутилка, напълнена с вода. Попитите матки се претеглят (тегло след попиване). Разликите между двете тегла - това след попиване и мокрото, се приемат като флуидно съдържание на матката. Средното съдържание на флуид в третираните групи е сравнено с това на нетретираните или третираните с разредител групи. Значимостта се определя посредством теста на Student. Нестимулираната контролна група се използва за мониторинг на естрадиоловия отговор.

Резултатите показват, че някои съединения от настоящето изобретение инхибират образуването на оток, когато са прилагат системно по различни начини.

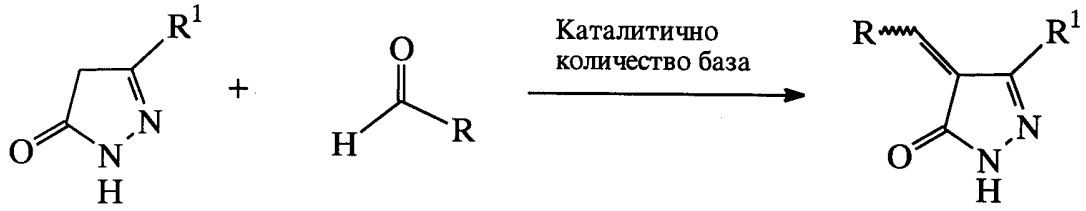
Някои съединения от това изобретение, които са инхибитори на ангиогенни рецепторни тирозинкинази, могат да се покажат също така активни в модел на неоваскуларизация на имплант на Matrigel. Моделът на неоваскуларизация на Matrigel включва образуването на нови кръвоносни съдове вътре в чистата „мраморна“ повърхност на извънклетъчния матрикс, имплантиран подкожно, което е предизвикано от наличието на проангиогенен фактор, произвеждащ туморни клетки (за примери виж: Passaniti, A., *et al,* Lab. Investig. (1992), 67(4), 519-528; Anat. Rec. (1997), 249 (1), 63-73; Int. J. Cancer (1995), 63(5), 694-701; Vasc. Biol. (1995), 15(11), 1857-6). За предпочитане е моделът да действа 3-4 дни, като крайните точки включват макроскопски визуален/образен резултат от неоваскуларизация, микроскопско определяне на плътността на микросъдове и количествено определяне на хемоглобина (метод на Drabkin) и следващо отстраняване на импланта спрямо контроли от нетретирани с инхибитори животни. Моделът може да използва алтернативно като стимуланти bFGF или

HGF.

Някои съединения от това изобретение, които инхибират една или повече онкогенни, протоонкогенни или пролиферационно зависими протеинкинази или ангиогенна рецепторна PTK, инхибират също така растежа на първични миши, плъши или човешки ксенографски тумори у мишки или инхибират метастази в модели на мишка.

Примери за изпълнение на изобретението

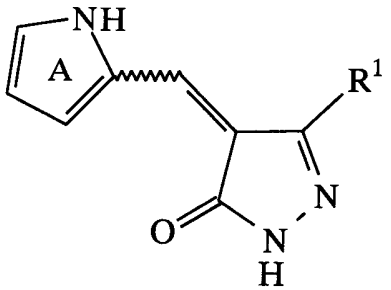
Основната структура на съединенията от изобретението се синтезира посредством катализирана от база алдолова кондензация, последвана от реакция на елиминиране. Схема I е общо представяне на тази реакция. Подходящите изходни вещества II и III за получаване на съединенията с обща формула IV от настоящето изобретение, синтезирани съгласно обща схема I, са достъпни търговски продукти и/или могат да бъдат получени по методи, известни в тази област, и/или възможни според предоставеното тук описание.



II. III. IV.

Схема I: Общ синтез на 4-[(заместен) метилен]-2-пиразолин-5они,

I. 4-[(Пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5они (V).



V.

Пример 1. 3-Циклопропил-4-[(4,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он.

Реакционна смес от 3-циклопропил-2-пиразолин-5-он (790 mg, 6.3 mmol), 4,5-диметилпирол-2-карбоксалдехид (800 mg, 6.5 mmol) и пиперидин 100 mg в етанол 50 mL се разбърква при 90°C в продължение на 3.5 часа. Разтворителят се отстранява при понижено налягане. Твърдият остатък се пречиства посредством бърза колонна хроматография с използване на етилацетат:хексан (3:7) като подвижна фаза, след което се пречиства допълнително чрез прекристализация в толуен.

Пример 40: 3-Трет-бутилуреидо-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он.

Реакционна смес от 3-амино-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он (1.7 mmol) и *трет*-бутилизоцианат (1 mL) в етилацетат 5 mL се разбърква при 80°C в продължение на 2 часа. Полученото вещество се събира чрез филтруване и се прекристализира в етанол.

Пример 88: 4-{[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он.

Смес от 4-[(4-карбокси-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он (200 mg, 0.68 mmol) в дихлорометан (20 ml) и една капка диметилформамид се третира с оксалилдихлорид (0.2 ml). Разбъркването продължава 24 часа и се прибавя разтвор на диметиламиноетанол (0.6 g, 6.7 mmol) в дихлорометан (5 ml). Разбъркването продължава 24 часа. Разтворителят се изпарява до сухо, твърдият остатък се третира с $NaHCO_3$ (5%) и се екстрахира с дихлорометан. Получената твърда фаза след отстраняването на разтворителя се прекристализира в н-хептан.

Пример 194: N-оксид на 4-{[4-(2-диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он

Смес от съединението от Пример 176 (0.2 g, 0.54 mmol) и m-перхлоробензоена киселина (0.2 g, 1.1 mmol) в хлороформ (50 ml) се разбърква в продължение на 48 часа при стайна температура. Разтворителят се отстранява до сухо и остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография (дихлорометан/етанол 9:1). Добив 30%, температура на топене 192°C (етанол)

Таблица 1: Други синтезирани съединения, притежаващи структурна формула V.

Пример	Заместител в пръстен А	R^1	Разтворител за прекристализация	% Добив	Метод
1	4,5-диметил	циклопропил	толуен	30	виж Пример 1
2	не	бензил	толуен : хептан	64	виж Пример 1
3	не	4-метокси-фенилокси метил	метанол	36	виж Пример 1
4	не	фенилокси-метил	NA	33	виж Пример 1
5	не	4-хлоро-фенилоксиметил	етанол	33	виж Пример 1
6	не	4-метоксибензил	етанол	21	виж Пример 1
7	4-(2-карбоксиетил)-3 -метил	бензил	NA		виж Пример 1
8	3-(2-карбоксиетил)-4-метил	бензил	изопропанол		виж Пример 1
9	не	4-метил-фенилокси-метил	метанол	42	виж Пример 1
10	не	амино	изопропанол	90	виж Пример 1
11	не	изопропокси	изопропанол	52	виж Пример 1
12	не	фенилетил	NA	86	виж Пример 1
13	не	фениламино	изопропанол	86	виж Пример 1
14	не	4-метилбензил	метанол	60	виж Пример 1
15	не	4-метилфенил-амино	метанол	86	виж Пример 1
16	не	4-метокси-фениламино	DMF : вода	92	виж Пример 1
17	не	4-хлоробензил	етанол	56	виж Пример 1
18	не	4-хлорофенил-амино	етанол	90	виж Пример 1
19	не	3-хлорофенил-оксиметил	NA	50	виж Пример 1
20	не	индол-3-ил	етанол	90	виж Пример 1
21	не	3-метоксибензил	метанол	21	виж Пример 1

22	не	3,4-диметокси-бензил	етанол	83	виж Пример 1
23	не	4-метокси-фенилетил	етанол	91	виж Пример 1
24	не	4-фенил-фенилоксиметил	метанол	72	виж Пример 1
25	не	2-фенилпропил	хептан	10	виж Пример 1
26	не	3-фенилпропил	толуен : хептан	60	виж Пример 1
27	не	4-хидрокси-фенилетил	метанол	76	виж Пример 1
28	3,5-диметил	фенилетил	метанол	51	виж Пример 1
29	не	4-метил-фенилетил	етанол	53	виж Пример 1
30	3,5-диметил	изопропокси	хептан	55	виж Пример 1
31	не	етокси	етанол	76	виж Пример1
32	не	4-нитро-фенилетил	толуен	48	виж Пример 1
33	не	4-флуоро-фениламино	изопропанол	66	виж Пример 1
34	не	4-хлоро-фенилетил	етанол	60	виж Пример 1
35	4,5-диметил	изопропокси	метанол	55	виж Пример 1
36	3,5-диметил-4-етил	изопропокси	толуен	47	виж Пример 1
37	3,5-диметил-4-етил	фенилетил	хептан	49	виж Пример 1
38	1-(4-хидрокси-бутил)	изопропокси	NA	80	виж Пример 1
39	не	циклопентил-окси	метанол	75	виж Пример 1
40	не	*трет*-бутилуреидо	етанол	87	виж Пример 40
41	4-метил	изопропокси	толуен	34	виж Пример 1
42	4-метил	4-амино-фенилетил	NA	27	виж Пример 1
43	1-метил	изопропокси	толуен	55	виж Пример 1
44	5-метил	изопропокси	метанол : вода	30	виж Пример 1
45	3,5-диметил-4-етил	4-аминофенил-етил	толуен	50	виж Пример 1
46	5-метил	етокси	метанол	58	виж Пример 1

47	3,5-диметил-4-етил	4-карбамоил-фенилетил	DMF : вода	82	виж Пример 1
48	3,5-диметил-4-етил	4-метокси карбонил-фенилетил	метанол	70	виж Пример 1
49	3,5-диметил-4-етоксикарбонил	изопропокси	етанол	81	виж Пример 1
50	3,5-диметил-4-етоксикарбонил	4-амино-фенилетил	етанол	62	виж Пример 1
51	5-етил	изопропокси	хептан	48	виж Пример 1
52	3,5-диметил-4-етил	4-хидрокси-фенилетил	изопропанол	35	виж Пример 1
53	не	етоксикарбонил-метил	етанол	35	виж Пример 1
54	не	4-метокси-фениламино-карбонилметил	метанол	46	виж Пример 1
55	3(2-карбоксиетил)-4-метил	изопропил	етанол	32	виж Пример 1
56	не	циклопропил	етанол	50	виж Пример 1
57	не	циклобутил	етанол	65	виж Пример 1
58	не	3-пиридил	етанол	50	виж Пример 1
59	1-(3,5-дихлоро-фенил)	циклопропил	етанол	30	виж Пример 1
60	не	2,2,3,3-тетраметил-циклопропил	толуен	55	виж Пример 1
61	3,5-диметил	циклопропил	толуен	33	виж Пример 1
62	не	циклопентил	толуен	66	виж Пример 1
63	не	2-метил-циклопропил	хексан	44	виж Пример 1
64	не	бензотиазол-2-ил	DMF : вода	60	виж Пример 1
65	4,5-диметил	3-пиридил	етанол	35	виж Пример 1
66	3,5-диметил-4-етил	циклопропил	етанол	50	виж Пример 1
67	не	пирол-2-ил	метанол	88	виж Пример 1
68	4-метил	циклопропил	етанол	35	виж Пример 1
69	4-метил	бензотиазол-2-ил	етанол	48	виж Пример 1
70	3,5-диметил	3-пиридил	етанол	24	виж Пример 1
71	3,5-диметил-4-етил	3-пиридил	етанол	51	виж Пример 1

72	5-метил	циклопропил	етанол	50	виж Пример 1
73	5-метил	3-пиридил	етанол	47	виж Пример 1
74	5-етил	циклопропил	етанол : вода	21	виж Пример 1
75	3,5-диметил-4-етоксикарбонил	циклопропил	етанол	83	виж Пример 1
76	5-фенил	изопропокси	метанол	66	виж Пример 1
77	не	пропил	NA	49	виж Пример 1
78	не	метил	NA	6	виж Пример 1
79	не	4-изопропил-фениламино	NA	50	виж Пример 1
80	не	3-фениламино	NA	80	виж Пример 1
81	1-(4-хидроксибутил)	циклопропил	етанол	34	виж Пример 1
82	4-(2-карбоксиетил)-3-метил	изопропокси	етанол	46	виж Пример 1
83	4-карбокси-3,5-диметил	изопропокси	NA	41	виж Пример 1
84	4,5-тетраметилен	изопропокси	етанол	77	виж Пример 1
85	3,4-диметил-4-морфолинометил	изопропокси	NA	30	виж Пример 1
86	3,5-диметил-4-диметиламино-метил	изопропокси	хептан	30	виж Пример 1
87	4-ацетил-3,5-диметил	изопропокси	етанол	62	виж Пример 1
88	3,5-диметил-4-(2-диметил-аминоетилокси-карбонил)	изопропокси	хептан	40	Виж Пример 88
89	3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетил-аминокарбонил)	изопропокси	толуен : хептан	41	Виж Пример 88
90	5-етоксикарбонил	изопропокси	метанол	79	виж Пример 1
91	5-карбокси	изопропокси	толуен	83	виж Пример 1
92	не	4-хлорофенил-аминокарбонил-метил	DMF/вода	50	виж Пример 1
93	5-фенил	циклопропил	етанол	72	виж Пример 1
94	3,5-диметил-4-етил	тетрахидро-фуран-3-ил	толуен	44	виж Пример 1
95	4-карбокси-3,5-диметил	циклопропил	етанол	69	виж Пример 1

96	3,5-диметил-4-етоксикарбонил	3-пиридил	етанол	86	виж Пример 1
97	3,5-диметил-4-морфолинометил	циклопропил	NA	34	виж Пример 1
98	3,4-диметил	пиразинил	метанол	60	виж Пример 1
99	4-(2-карбоксиетил)-3-метил	циклопропил	метанол	51	виж Пример 1
100	3,5-диметил-4-диметиламинометил	циклопропил	NA	67	виж Пример 1
101	5-етоксикарбонил	циклопропил	етанол	91	виж Пример 1
102	4,5-тетраметилен	циклопропил	етанол	84	виж Пример 1
103	не	2-метокси-карбонилетил	етанол	56	виж Пример 1
104	не	етоксикарбонил	NA	40	виж Пример 1
105	не	изопропил	NA	44	виж Пример 1
106	не	транс-2-фенил-циклопропил	толуен	46	виж Пример 1
107	не	циклохексил	толуен	32	виж Пример 1
108	4,5-тетраметилен	циклопропил-амино	етанол	50	виж Пример 1
109	5-морфолинометил	циклопропил	етилацетат	72	виж Пример 1
110	5-карбокси	циклопропил	етанол	50	виж Пример 1
111	4-хлоро	етокси	етанол	88	виж Пример 1
112	4-бромо	етокси	етанол	70	виж Пример 1
113	5-хлоро	етокси	NA	37	виж Пример 1
114	4-хлоро	циклопропил	етанол	42	виж Пример 1
115	4-бромо	циклопропил	етанол	50	виж Пример 1
116	4,5-тетраметилен	пиразинил	етанол	85	виж Пример 1
117	4,5-тетраметилен	3-пиридил	етанол	84	виж Пример 1
118	4-карбокси-3,5-диметил	пиразинил	DMF	66	виж Пример 1
119	3,5-диметил-4-(2-диметиламино-етилоксикарбонил)	циклопропил	NA	71	виж Пример 88
120	3,5-диметил-4-(2-диметиламино-етилоксикарбонил)	пиразинил	NA	20	виж Пример 88

121	3,5-диметил-4-диметиламино-метил	пиразинил	толуен	76	виж Пример 1
122	3,5-диметил-4-диметиламино метилмалеат	пиразинил	етанол	98	Малеатна сол, получена от свободна база от Пример 121 (виж забележката)
123	3,5-диметил-4-(2-морфолино-етиламинокарбонил)	пиразинил	толуен	20	виж Пример 1
124	3,5-диметил	2-пиридил	етанол	36	виж Пример 1
125	3,5-диметил-4-етил	2-пиридил	етанол	50	виж Пример 1
126	4,5-тетраметилен	2-пиридил	етанол	58	виж Пример 1
127	3,5-диметил	2-фурил	етанол	51	виж Пример 1
128	3,5-диметил-4-морфолинометил	пиразинил	NA	28	виж Пример 1
129	3,5-диметил	2-тиенил	етанол	25	виж Пример 1
130	4-етоксикарбонил	циклопропил	етанол	68	виж Пример 1
131	3,5-диметил-4-трифлуоро-ацетамидометил	циклопропил	етанол	70	виж Пример 1
132	4-аминометил-3,5-диметил	циклопропил	етанол	30	виж Пример 1
133	3,5-диметил	бензотиазол-2-ил	етанол	40	виж Пример 1
134	3,5-диметил-4-морфолинометил	бензотиазол-2-ил	етанол	40	виж Пример 1
135	3,5-диметил-4-етил	пиразинил	етанол	74	виж Пример 1
136	4-етоксикарбонил	пиразинил	толуен	26	виж Пример 1
137	4-карбокси	пиразинил	метанол	70	виж Пример 1
138	3,5-диметил-4-диетаноламино-метил	пиразинил	етанол	50	виж Пример 1
139	3,5-диметил-4-трифлуоро-ацетамидометил	пиразинил	NA	78	виж Пример 1
140	4-етоксикарбонил -3-фенил	циклопропил	етанол	68	виж Пример 1

141	3,5-диметил-4-(1-пиролидинилметил)	пиразинил	толуен	23	виж Пример 1
142	3,5-диметил-4-диметиламинометил	2-фурил	толуен	20	виж Пример 1
143	3,5-диметил-4-диметиламинометил	2-тиенил	толуен	48	виж Пример 1
144	3,5-диметил-4-диметиламинометил	3-пиридил	толуен	51	виж Пример 1
145	3,5-диметил-4-етоксикарбонил	фенил	етанол	89	виж Пример 1
146	3,5-диметил-4-етил	фенил	метанол	34	виж Пример 1
147	3,4-ди(етокси-карбонил)	етокси	етанол	54	виж Пример 1
148	4-етоксикарбонил	етокси	метанол	30	виж Пример 1
149	3,5-диметил-4-етоксикарбонил	2-(3-пиридил)етил	етанол	81	виж Пример 1
150	3,5-диметил-4-етоксикарбонил	1-метил-2-фенилетил	етанол	52	виж Пример 1
151	4-карбокси-3,5-диметил	етокси	DMF : вода	81	виж Пример 1
152	5-нитро	етокси	етанол	64	виж Пример 1
153	4-нитро	етокси	толуен	95	виж Пример 1
154	4-карбокси	етокси	NA	40	виж Пример 1
155	3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетил аминокарбонил)	етокси	хептан	86	виж Пример 88
156	5-хлоро-3-метоксикарбонил-4-метокси-карбонилметил	етокси	етанол	46	виж Пример 1
157	3-(2-карбоксиетил)-4-метил	етокси	NA	54	виж Пример 1
158	3,5-диметил-4-етоксикарбонил	етокси	етанол	82	виж Пример 1
159	4,5-тетраметилен	етокси	хептан	80	виж Пример 1
160	3,5-диметил-4-етоксикарбонил	трифлуорометил	етанол	45	виж Пример 1
161	3,5-диметил-4-етоксикарбонил	5-изоксазолил	DMF: вода	74	виж Пример 1
162	3,5-диметил-4-етоксикарбонил	3-аминофенил	етанол	76	виж Пример 1

163	4-морфолиноетил-аминокарбонил	етокси	NA	30	виж Пример 88
164	4-етоксикарбонил-3-фенил	пиразинил	толуен	70	виж Пример 1
165	4-(4-метил-1-пиперазинил-метил)-3,5-диметил	пиразинил	DMF	58	виж Пример 1
166	4-диетиламино-метил-3,5-диметил	пиразинил	NA	20	виж Пример 1
167	3,5-диметил-4-пиперидинометил	пиразинил	толуен	25	виж Пример 1
168	3,5-диметил-4-пиперидинометил	5-изоксазолил	NA	35	виж Пример 1
169	3,5-диметил-4-диметиламино-метил	5-изоксазолил	NA	30	виж Пример 1
170	5-метил-4-диметиламино-метил	пиразинил	толуен-хептан	75	виж Пример 1
171	3,5-диметил-4-[N-(2-диметил-аминоетил)-N-метиламинометил]	пиразинил	метанол	40	виж Пример 1
172	3-диметиламино-метил-4,5-тетраметилен	циклопропил	NA	30	виж Пример 1
173	3-диметиламино-метил-4,5-тетраметилен	пиразинил	NA	30	виж Пример 1
174	3,5-диметил-4-диметиламино-метилмалеат	циклопропил	етанол	90	Малеатна сол от свободна база от Пример 100. (виж забележката)
175	4-(3-хлоро-пропионил)-3,5-диметил	пиразинил	толуен	88	виж Пример 1
176	4-(2-диетиламино-етил)-3,5-диметил	пиразинил	етанол	95	виж Пример 1
177	3,5-диметил-4-(диметиламино-метил)	5-метил-3-изоксазолил	толуен/хептан	40	виж Пример 1

178	3,5 -диметил-4-(4-хидроксипипе-ридинометил)	пиразинил	метанол	40	виж Пример 1
179	4-аминометил-3,5-диметилмалеат	пиразинил	метанол	76	виж Пример 1
180	4-(4-бензил-пиперидинометил)-3,5-диметил	пиразинил	толуен	80	виж Пример 1
181	3,5-диметил-4-(2-хидроксиетил)	пиразинил	NA	80	виж Пример 1
182	3,5-диметил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]	пиразинил	толуен	67	виж Пример 1
183	3,5-диметил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]	циклопропил	толуен	20	виж Пример 1
184	3,5-диметил-4-(2-хидроксиетил)	циклопропил	NA	23	виж Пример 1
185	3,5-диметил-4-(2-етиламиноетил)	пиразинил	NA	35	виж Пример 1
186	4-(3-диетил-аминопропил)-3,5-диметил	пиразинил	етанол	52	виж Пример 1
187	3,5-диметил-4-(3-хидроксипропил)	пиразинил	етанол	82	виж Пример 1
188	3,5-Диметил-4-диметиламино-ацетилхидрохлорид	пиразинил	етанол/етилетер	51	виж Пример 1
189	3,5-Диметил-4-диметил-аминоацетил	етокси	етанол/етилетер	44	виж Пример 1
190	4-(2-диетиламино-етил)-3,5-диметил	циклопропил	хептан	54	виж Пример 1
191	3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетил)	пиразинил	толуен	48	виж Пример 1
192	3,5-диметил-4-(4-хидроксибутил)	пиразинил	метанол	58	виж Пример 1
193	4-(4-диетиламино-бутил)-3,5-диметил	пиразинил	толуен	60	виж Пример 1
194	4-(2-диетиламино-етил-N-оксид)-3,5 диметил	пиразинил	етанол	30	Виж Пример 194
195	3,5-диметил-4-(1-пиролидинил-ацетил)	пиразинил	NA	57	виж Пример 1

196	4-диетиламино-ацетил-3,5-диметил	пиразинил	NA	52	виж Пример 1
197	3-изопропил-5-метил	пиразинил	етанол	44	виж Пример 1
198	3,5-диметил-4-[3-(1-пиролидинил-пропил)]	пиразинил	етанол	30	виж Пример 1
199	4-диметил-аминометил-3-изопропил-5-метил	пиразинил	толуен	40	виж Пример 1
200	4-диметил-аминометил-3-изопропил-5-метил	циклопропил	толуен	40	виж Пример 1
201	3,5-диметил-4-(2-етоксиоксалил)	пиразинил	етанол	40	виж Пример 1
202	3,5-диметил-4-(2-етиламиноетил)	циклопропил	NA	60	виж Пример 1
203	3,5-диметил-4-(2-циклопропил-аминоетил)	пиразинил	толуен	40	виж Пример 1
204	3,5-диметил-4-[2-(4-пиридил-метиламино)етил]	пиразинил	NA	40	виж Пример 1
205	3,5-диметил-4-(2-циклопропил-аминоетил)	циклопропил	толуен	36	виж Пример 1
206	3,5-диметил-4-(2-диетиламиноетил)	2-пиримидинил	толуен	35	виж Пример 1
207	3,5-диметил-4-(2-диетиламиноетил)	3-пиридазинил	толуен	40	виж Пример 1
208	3,5-диметил-4-(2-диетиламиноетил)	4-пиримидинил	толуен	50	виж Пример 1
209	3.5-диметил-4-(2-диетиламиноетил	4-пиридазинил	толуен	30	виж Пример 1

Таблица 1 А: Физични данни за синтезираните съединения, притежаващи структурна формула V.

Пример	Т.т. (°С)	Елементен анализ					
		Въглерод		Водород		Азот	
		Изчис-лено	Полу-чено	Изчис-лено	Полу-чено	Изчислено	Полу-чено
1	220-222	68.10	68.27	6.59	6.61	18.32	18.30

2	182-184	71.69	72.00	5.21	5.40	16.72	16.47
3	177-180	64.63	64.06	5.08	5.02	14.13	14.00
4	163-165	67.40	66.88	4.90	4.88	15.72	15.53
5	218-222	59.71	59.87	4.00	4.24	13.92	13.85
6	179-180	68.53	68.45	5.03	5.44	14.99	14.99
7	270-272	67.64	67.17	5.67	5.82	12.45	12.38
8 ($0.3H_2O$)*	226-228	66.58	66.10	5.72	5.65	12.26	12.27
9	207-210	68.31	68.20	5.37	5.44	14.93	14.96
10	265-270	54.53	55.07	4.57	4.47	31.80	31.98
11	172-174	60.26	60.37	5.97	5.80	19.16	18.97
12	145-147	72.43	72.29	5.69	5.70	15.83	16.17
13	285-287	66.65	66.66	4.79	4.71	22.20	22.12
14	254-255	72.43	72.36	5.69	5.53	15.83	15.84
15	256-258	67.65	67.31	5.29	5.12	21.03	20.96
16	288-290	63.81	63.90	4.99	4.53	19.84	19.75
17	178-180	63.05	63.26	4.23	4.10	14.70	14.59
18 ($0.25\ H_2O$)*	245-247	57.74	57.69	3.97	3.81	19.23	18.95
19	165-167	59.71	59.69	4.00	4.05	13.92	13.80
20	300-305	69.55	69.67	4.37	4.61	20.27	20.39
21	169-171	68.31	68.27	5.37	5.36	14.93	14.92
22	164-165	65.58	65.58	5.50	5.63	13.49	13.44
23	137-139	69.13	69.15	5.80	5.69	14.22	14.30
24 ($0.25\ H_2O$)*	192-194	72.50	72.56	5.07	5.36	12.07	12.02
25	130-131	73.09	73.16	6.13	6.25	15.04	14.83
26	169-170	73.09	73.46	6.13	6.32	15.04	14.42
27	253-255	68.31	68.48	5.37	5.01	14.93	14.74
28	186-187	73.69	73.89	6.52	6.49	14.32	14.25
29	153-154	73.09	73.38	6.13	5.95	15.04	14.85
30	176-177	63.14	63.20	6.93	6.77	16.99	16.98
31	211-213	58.53	58.81	5.40	5.27	20.48	20.52
32	224-226	61.92	62.02	4.54	4.75	18.05	18.31
33	272-273	62.21	62.45	4.10	4.33	20.73	20.81
34	193-194	64.11	64.27	4.71	4.85	14.02	14.07

35	195-197	63.14	63.26	6.93	6.76	16.99	17.04
36	188-190	65.43	65.59	7.68	7.00	15.26	15.29
37	168-170	74.73	74.40	7.21	7.10	13.07	13.11
38	138-140	61.84	61.87	7.27	7.17	14.42	14.31
39	201-203	63.65	63.65	6.16	6.19	17.13	17.24
40	266-268	56.71	57.04	6.22	6.06	25.43	25.69
41	215-217	61.78	61.77	6.48	6.40	18.01	17.96
42 (0.75 H_2O)*	178-180	66.32	66.78	6.33	6.01	18.19	17.85
43	199-201	61.78	61.97	6.48	6.36	18.01	17.91
44	128-130	61.78	61.42	6.48	6.32	18.01	17.78
45	183-185	71.40	71.38	7.19	7.28	16.65	16.62
46	197-199	64.35	64.69	7.33	6.96	16.08	16.03
47	297-299	69.21	69.08	6.64	6.68	15.37	15.31
48	177-179	69.64	69.70	6.64	6.57	11.07	11.10
49	226-228	60.18	60.06	6.63	6.46	13.16	13.02
50	186-188	66.30	66.20	6.36	6.25	14.73	14.68
51	119-121	63.14	63.14	6.93	6.95	16.99	17.00
52	260-262	71.19	71.01	6.87	6.96	12.45	12.36
53	124-126	58.29	58.49	5.29	5.04	16.99	16.99
54	240-242	62.95	62.96	4.97	5.00	17.27	17.11
55	229-231	62.26	62.20	6.62	6.37	14.52	14.36
56	158-160	65.65	65.78	5.51	5.50	20.88	20.78
57	150-152	66.95	67.09	6.08	5.76	19.52	19.45
58	222-224	65.53	65.57	4.23	4.29	25.51	23.62
59	188-190	58.97	59.06	3.78	3.92	12.13	11.98
60	160-162	70.01	70.28	7.44	7.35	16.33	16.22
61	193-195	68.09	68.34	6.59	6.39	18.32	18.18
62 (0.2 толуен)*	127-129	69.82	69.73	6.75	6.64	16.96	17.20
63	132-133	66.95	67.11	6.08	6.03	19.52	19.73
64	340-342	61.20	61.38	3.42	3.70	19.03	19.19
65	220(d)	67.65	67.47	5.29	5.30	21.04	20.94
66	206-210	70.01	69.65	7.44	7.46	16.33	16.23

67	245-247	63.70	63.76	4.45	4.64	24.76	24.64
68	212-215	66.95	66.72	6.08	5.63	19.52	19.29
69 (0.5 H_2O)*	327-329	60.55	60.90	4.12	4.09	17.65	17.42
70	235-238	67.65	67.66	5.29	5.40	21.04	20.98
71	270-272	69.36	69.41	6.16	6.21	19.03	18.98
72	170-172	66.95	67.05	6.05	6.08	19.52	19.42
73	210-212	66.65	66.73	4.79	4.82	22.21	22.10
74	163-165	68.10	68.15	6.59	6.63	18.32	18.27
75	240-242	63.77	63.77	6.35	6.35	13.94	13.90
76.	212-214	69.14	69.27	5.80	5.88	14.23	14.20
77-80	данните от ^{13}C и ^{1}H NMR и аналитична LC/MS са в съответствие с посочената структура						
81	134-136	65.91	65.60	7.00	6.99	15.37	15.03
82	267-269	59.01	59.12	6.27	6.22	13.76	13.66
83	>300	57.72	57.81	5.88	5.84	14.42	14.25
84	206-207	65.91	66.04	7.01	6.78	15.37	15.34
85	162-164	62.41	62.36	7.56	7.46	16.17	15.94
86	173-175	63.13	63.27	7.95	7.73	18.41	18.34
87	209-210	62.27	61.86	6.62	6.58	14.52	14.25
88	165-167	59.65	59.82	7.23	7.05	15.46	15.34
89	192-194	59.82	59.92	7.53	7.26	19.38	19.21
90	205-207	57.72	57.96	5.88	5.62	14.42	14.43
91	235-237	51.24	51.78	5.38	5.49	14.94	14.95
92	240-242	58.45	58.07	3.98	3.96	17.04	16.64
93	208-210	73.62	73.60	5.45	5.62	15.15	15.14
94	163-165	66.87	66.70	7.36	7.10	14.62	14.59
95	312(d)	61.53	61.08	5.53	5.38	15.37	15.11
96	247-249	63.89	64.05	5.36	5.48	16.56	16.70
97	175-177	65.82	65.62	7.36	7.43	17.06	16.75
98	245-250	62.91	63.30	4.90	5.10	26.20	26.29
99	290(d)	62.70	62.66	5.96	5.83	14.62	14.47
100	176-178	67.10	67.21	7.74	7.49	19.56	19.53
101	250-152	61.52	61.73	5.53	5.46	15.37	15.40
102	227-230	70.56	70.62	6.71	6.61	16.46	16.52

103	134-136	58.29	58.71	5.29	5.44	16.99	17.03
104	177-179	56.64	56.85	4.75	4.56	18.01	17.56
105	120-122	65.01	65.12	6.44	6.44	20.67	20.59
106	173-175	74.42	74.20	5.60	5.77	14.46	14.77
107	176-178	69.11	69.21	7.04	7.08	17.27	17.24
108	240-243	66.64	66.62	6.71	6.39	20.72	20.80
109	184-136	63.98	64.21	6.71	6.69	18.65	18.74
110	220(d)	54.75	55.17	4.97	4.90	15.96	16.21
111	237-239	50.12	50.54	4.21	3.90	17.53	17.59
112	242-244	42.28	42.45	3.55	3.39	14.79	14.58
113	170-172	50.12	49.98	4.21	4.21	17.53	18.10
114	220(d)	56.06	56.46	4.27	4.37	17.83	17.54
115	210(d)	47.16	47.60	3.59	3.85	15.00	14.57
116	253-255	65.51	65.83	5.15	5.25	23.87	23.86
117	264-267	69.84	69.61	5.51	5.53	19.16	19.13
118	225-228	56.71	56.59	4.94	4.79	22.00	21.94
119	172-174	62.77	62.61	7.02	6.71	16.26	16.06
120	223-225	58.30	58.79	5.92	6.10	21.47	20.89
121	220-222	63.50	63.57	6.26	6.25	25.39	25.55
122	206-210	55.01	54.51	5.71	5.64	18.32	18.30
123	178-180	59.56	60.03	5.95	5.82	23.15	22.87
124	228-230	67.65	68.00	5.29	5.46	21.04	21.12
125	184-186	69.36	69.19	6.16	6.09	19.03	19.33
126	214-216	69.84	69.94	5.51	5.41	19.16	19.33
127	235-237	65.87	65.88	5.13	5.24	16.46	16.51
128	274-277	62.28	62.26	6.05	5.90	22.93	22.94
129	235-237	61.96	62.01	4.82	4.91	15.48	15.44
130	192-194	61.52	61.73	5.53	5.53	15.37	15.43
131	278-280	54.23	54.40	4.83	4.92	15.81	15.68
132	217-219	63.61	63.84	7.11	6.90	21.19	21.22
133	295-297	63.33	63.55	4.37	4.45	17.38	17.44
134	285(d)	62.15	62.03	5.54	6.02	16.47	16.91
135	264-267	65.06	65.10	5.80	5.71	23.71	23.51
136	155-157	59.74	59.30	4.46	4.40	21.24	21.20

137	230-232	54.26	54.58	3.77	3.34	24.34	23.99
138	242-244	58.44	58.81	6.36	6.28	21.52	21.84
139	302-305	51.45	51.30	3.93	4.26	21.17	20.88
140	218-220	68.75	69.07	5.48	5.53	12.02	11.96
141	235-237	64.02	64.11	6.41	6.54	23.58	23.01
142	209-211	65.36	65.37	6.45	6.89	17.93	16.53
143	208-210	61.32	61.43	6.20	6.18	16.83	16.64
144	220-224	66.85	67.24	6.54	6.54	21.65	21.11
145	216-217	67.64	67.71	5.68	5.80	12.45	12.53
146	274-275	73.70	73.80	6.53	6.53	14.32	14.39
147	132-134	55.01	55.24	5.48	5.32	12.03	12.03
148	212-216	56.31	56.25	5.45	5.20	15.15	15.02
149	180-182	65.56	65.10	6.05	5.96	15.29	15.20
150	168-170	69.64	69.91	6.64	6.43	11.07	11.10
151	310-312	56.31	56.30	5.45	5.15	15.15	15.17
152	208-210	48.00	48.37	4.03	4.19	22.39	22.65
153	287-289	48.00	48.37	4.03	4.04	22.39	22.64
154	290-293	53.01	52.63	4.45	4.47	16.86	16.59
155	158-160	58.61	58.82	6.94	6.48	16.08	16.05
156	225-227	48.72	49.00	4.36	4.18	11.36	11.35
157	255-257	57.72	57.65	5.88	5.97	14.42	14.32
158	232-234	59.01	59.06	6.27	6.30	13.76	13.68
159	178-180	64.85	64.61	6.61	6.95	16.20	15.99
160	252-254	51.07	51.17	4.29	4.34	12.76	12.60
161	255-257	58.53	58.63	4.91	5.08	17.06	16.96
162	214-216	64.76	64.91	5.72	5.74	15.90	15.74
163	197-199	56.50	56.22	6.41	6.37	19.38	18.96
164	255-257	65.11	65.37	4.42	4.49	18.08	18.11
165	295-297	63.31	63.62	6.64	6.66	25.84	25.96
166	242-244	64.75	64.66	6.86	6.73	23.85	23.74
167	240-242	65.91	65.61	6.64	6.74	23.06	22.69
168	215-217	63.79	63.57	6.44	6.56	19.38	19.82
169	161-163	56.45	56.96	6.51	6.45	20.57	20.29
170	193-195	61.92	62.18	5.85	5.74	27.08	26.80

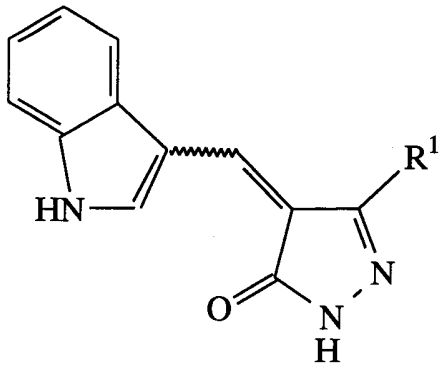
171	205-207	62.96	62.48	7.13	6.73	25.70	25.40
172	182-185	69.20	69.21	7.74	7.82	17.93	17.41
173	210-212	65.12	64.66	6.33	6.02	23.98	23.50
174	199-201	59.68	59.31	6.51	6.37	13.92	14.42
175	213(d)	57.92	58.32	4.61	4.82	19.08	19.26
176	210-212	65.55	65.24	7.15	7.18	22.93	22.94
177	242-244	62.37	61.87	6.47	6.55	21.39	21.06
178 (0.5 H_2O)*	255-57	61.68	61.48	6.47	6.45	21.58	21.68
179 (0.5 H_2O)	205-8	54.15	54.27	5.02	4.97	19.94	19.63
180 (0.25)	211-14	70.64	70.56	6.69	7.06	18.30	17.93
181	306-8	61.72	61.64	5.50	5.45	22.49	22.41
182 (0.17 H_2O)	190-92	65.36	64.97	6.67	6.55	22.86	23.20
183	197-200	69.90	69.87	8.02	8.12	17.16	16.86
184	244-46	65.91	65.52	7.00	6.98	15.37	15.05
185	192-94		данните от HRMN и EM съответстват на посочената структура				
186 (3 . H_2O)	208.10	58.05	58.21	7.88	7.39	19.73	19.47
187	273-75	62.75	63.01	5.88	5.76	21.52	21.33
188 (ClH . 2 H_2O)	>300(d)	50.83	51.14	5.88	5.70	19.76	20.10
189	198	60.36	59.86	6.97	6.90	17.60	17.36
190	133	69.48	69.19	8.59	8.47	17.06	16.74
191	216	60.60	60.43	6.73	6.32	23.56	23.14
192	222	63.70	63.85	6.24	6.23	20.63	20.53
193	184	66.98	66.70	7.66	7.40	21.30	20.85
194	192	62.75	62.46	6.79	6.73	21.96	21.64
195 (0.5 H_2O)	220	61.94	61.66	5.93	5.72	21.68	21.54
196 (0.5 H_2O)	199	61.62	61.78	6.41	6.13	21.56	22.06
197	244	65.07	65.02	5.80	5.79	23.71	23.99
198	202-04	66.64	66.24	6.92	6.99	22.20	22.00

199	227	64.75	64.90	6.86	6.99	23.85	23.88
200	190-92	68.75	68.86	8.33	8.46	17.82	17.51
201	223	58.85	58.96	4.66	4.73	19.06	19.03
202 (0.4 H_2O)	150	66.37	66.46	8.12	7.90	18.21	17.80
203	210-218	63.81	63.95	6.42	6.45	23.50	23.12
204 (0.2 H_2O)	203-205	65.23	65.05	5.82	5.84	24.20	23.77
205 (0.4 H_2O)	158-160	67.64	67.93	7.81	7.74	17.53	17.40
206 (0.2 H_2O)	144-146	64.91	64.87	7.19	7.30	22.71	22.53
207 (0.2 H_2O)	218-220	64.91	64.79	7.19	7.00	22.71	22.78
208	220	65.55	65.45	7.15	7.13	22.93	22.53
209	212-216	65.55	65.49	7.15	7.38	22.93	22.31

* Молекулното тегло, изчислено от елементния анализ, включва разтворителя в означеното количество.

Забележка: Малеатните соли се получават чрез прибавяне на етанолов разтвор на малеинова киселина към свободната база в етанол при стайна температура и следващо охлаждане и филтруване на кристалния продукт.

II. 4-[(Индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-они (VI).



VI.

Пример 210: 3-Бензил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он.

Реакционна смес от 3-бензил-2-пиразолин-5-он (905 mg, 5.2 mmol),

3-индолкарбоксалдехид (800 mg, 5.6 mmol) и пиперидин (100 mg) в етанол (50 mL) се разбърква 3 часа при 90°C. След охлаждане в продължение на една нощ полученото вещество се събира чрез филтруване, след което се пречиства чрез прекристализация в етанол.

Таблица 2: Други синтезирани съединения, притежаващи структурна формула VI.

Пример	Заместител при индола	R^1	Разтворител за прекристализацията	% Добив	Метод
210	не	бензил	етанол	76	виж Пример 210
211	1-(4-хидрокси-бутил)	бензил	метанол	51	виж Пример 210
212	не	4-метокси-фенилоксиметил	изопропанол	67	виж Пример 210
213	не	фенилоксиметил	изопропанол	94	виж Пример 210
214	не	4-хлоро-фенилоксиметил	етанол	65	виж Пример 210
215	не	4-метоксибензил	етанол	90	виж Пример 210
216	не	4-метил-фенилоксиметил	етанол	93	виж Пример 210
217	не	фенилетил	етанол	84	виж Пример 210
218	не	изопропокси	метанол	81	виж Пример 210
219	не	4-метилбензил	етанол	95	виж Пример 210
220	не	фениламино	изопропанол	52	виж Пример 210
221	не	4-метилфенил-амино	метанол	60	виж Пример 210
222	не	4-метоксифенил-амино	етанол	96	виж Пример 210
223	не	4-хлоробензил	етанол	77	виж Пример 210
224	1-(4-хидрокси-бутил)	4-метокси-бензил	DMF : вода	89	виж Пример 210
225	не	4-хлорофенил-амино	DMF : вода	86	виж Пример 210
226	не	3-метокси-бензил	DMF : вода	99	виж Пример 210
227	не	3,4-диметокси-бензил	DMF : вода	88	виж Пример 210
228	не	4-хидроксибензил	DMF : вода	56	виж Пример 210
229	не	3-хлоро-фенилоксиметил	изопропанол	89	виж Пример 210
230	не	индол-3-ил	метанол	58	виж Пример 210
231	не	4-метокси-фенилетил	изопропанол	88	виж Пример 210

232	не	4-фенил-фенилоксиметил	NA	91	виж Пример 210
233	не	2-фенилпропил	метанол	60	виж Пример 210
234	не	3-фенилпропил	етанол	76	виж Пример 210
235	не	4-хидрокси-фенилетил	метанол	51	виж Пример 210
236	не	4-метил-фенилетил	етанол	86	виж Пример 210
237	не	етокси	етанол	90	виж Пример 210
238	1-(4-хидрокси-бутил)	изопропокси	толуен : хептан	43	виж Пример 210
239	1-(4-хидрокси-бутил)	фенилетил	метанол	80	виж Пример 210
240	не	4-нитро-фенилетил	изопропанол	83	виж Пример 210
241	не	пропокси	DMF : вода	43	виж Пример 210
242	не	4-флуоро-фениламино	етилацетат	65	виж Пример 210
243	не	4-амино-фенилетил	метанол : вода	74	виж Пример 210
244	2-метил	изопропокси	метанол	40	виж Пример 210
245	7-метил	изопропокси	етанол	98	виж Пример 210
246	7-метил	фенилетил	DMF : вода	97	виж Пример 210
247	не	циклопентил	етанол	56	виж Пример 210
248	1-метил	изопропокси	етанол	81	виж Пример 210
249	не	4-метокси-карбонил-фенилетил	етанол	77	виж Пример 210
250	1-изопропил	изопропокси	толуен : хептан	71	виж Пример 210
251	1-метил	4-хидрокси-фенилетил	етанол	50	виж Пример 210
252	не	изопропил	етанол	76	виж Пример 210
253	не	4-хлорофенил аминокарбонил-метил	DMF : вода	40	виж Пример 210
254	не	етоксикарбонил-метил	метанол	40	виж Пример 210
255	не	4-метокси-фениламино-карбонилметил	DMF : вода	40	виж Пример 210
256	не	циклопропил	DMF : вода	50	виж Пример 210
257	не	3-пиридил	етанол	50	виж Пример 210
258	не	2-амино-карбонилетил	метанол	55	виж Пример 210
259	не	циклобутил	етанол	79	виж Пример 210
260	не	2-(диметиламино карбонил)етил	етанол	97	виж Пример 210

261	1-(4-хидрокси бутил)	циклопропил	етанол	80	виж Пример 210
262	не	4-пиридил	етанол	91	виж Пример 210
263	не	циклопентил	етанол	75	виж Пример 210
264	не	2,2,3,3-тетраметил-циклопропил	етанол	32	виж Пример 210
265	не	2-метил-циклопропил	етанол	34	виж Пример 210
266	1-(4-хидрокси-бутил)	циклохексил	толуен	41	виж Пример 210
267	1-(4-хидрокси-бутил)	4-пиридил	етанол	50	виж Пример 210
268	не	бензотиазол-2-ил	етанол	50	виж Пример 210
269	не	2-пиридил		67	виж Пример 210
270	не	диметиламино	етанол	77	виж Пример 210
271	не	пирол-2-ил	етанол	83	виж Пример 210
272	не	6-метоксибензо-тиазол-2-ил	етанол	60	виж Пример 210
273	1-метил	циклопропил	етанол	76	виж Пример 210
274	7-метил	циклопропил	етанол	60	виж Пример 210
275	1-метил	3-пиридил	етанол	64	виж Пример 210
276	не	пропил	NA	63	виж Пример 210
277	не	метил	NA	68	виж Пример 210
278	не	трифлуорометил	NA	14	виж Пример 210
279	1-(4-хидрокси-бутил)	водород	NA	62	виж Пример 210
280	1-(4-хидрокси-бутил)	метил	NA	36	виж Пример 210
281	1-(4-хидрокси-бутил)	трифлуорометил	NA	7	виж Пример 210
282	1-(4-хидрокси-бутил)	*трет*-бутил	NA	50	виж Пример 210
283	не	етоксикарбонил	етанол	74	виж Пример 210
284	не	2-метокси карбонилетил	етанол	79	виж Пример 210
285	не	транс-2-фенил-1-циклопропил	етанол	92	виж Пример 210
286	1-(4-хидрокси бутил)	циклобутил	етанол	26	виж Пример 210
287	6-карбокси-1-метил	циклопропил	етанол	26	виж Пример 210
288	5-метокси-1-метил	циклопропил	етанол	75	виж Пример 210
289	1-метил	пиразинил	етанол	82	виж Пример 210

290	1,7-диметил	циклопропил	етанол	97	виж Пример 210
291	1-метил	тетрахидрофуран-3-ил	етанол	78	виж Пример 210
292	1 -метил	циклопропил-амино	етанол	54	виж Пример 210
293	6-карбокси-1-метил	изопропокси	DMF : вода	45	виж Пример 210
294	1,7-диметил	изопропокси	метанол	53	виж Пример 210
295	5-метокси-1-метил	изопропокси	етанол	72	виж Пример 210
296	1-метил	4-флуорофенил-амино	метанол	80	виж Пример 210
297	1-метил	трифлуоро-ацетамидо	метанол	70	виж Пример 210
298	1-метил	4-аминофенил-етил	толуен	64	виж Пример 210
299	1-метил	амино	етанол	80	виж Пример 210
300	не	4-хлорофенил-етил	етанол	85	виж Пример 210
301	1-метил	етокси	етанол	80	виж Пример 210
302	1-метил	5-изоксазолил	DMF: вода	83	виж Пример 210
303	1-метил	*трет*-бутил	етанол	92	виж Пример 210
304	6-карбокси-1-метил	пиразинил	DMF	98	виж Пример 210
305	1-метил-6-[2-(4-морфолино)-етил]амино-карбонил	пиразинил	NA	20	виж Пример 210

Таблица 2А: Физични данни за синтезираните съединения, притежаващи структурна формула VI.

Пример	Т.т. (°С)	Елементен анализ					
		Въглерод		Водород		Азот	
		Изчисле-но	Получе-но	Изчисле-но	Получе-но	Изчисле-но	Получе-но
210	292-295	75.73	75.74	5.02	5.28	13.94	13.85
211	217-220	73.97	73.93	6.20	6.14	11.25	11.18
212	266-268	69.35	69.23	4.65	5.05	12.13	12.03
213	284-286	71.91	71.86	4.76	4.78	13.24	13.34
214	264-267	64.87	64.78	4.01	4.12	11.94	11.93
215	265-270	72.49	72.64	5.17	5.21	12.68	12.72
216	288-291	72.49	72.52	5.17	5.36	12.68	12.74
217	268-270	76.17	76.12	5.43	5.55	13.32	13.59

218	263-265	66.90	66.75	5.61	5.46	15.60	15.48
219	280-282	76.17	76.34	5.43	5.23	13.32	13.30
220	265-267	71.50	71.48	4.66	4.62	18.53	18.35
221 ($0.75\ H_2O$)*	255-257	69.11	69.30	5.30	5.07	16.98	16.99
222	265-267	68.66	68.65	4.85	4.98	16.85	16.67
223	274-277	67.96	67.77	4.20	4.39	12.51	12.33
224	204-206	71.44	71.39	6.24	6.14	10.41	10.32
225	248-250	64.19	64.01	3.89	4.15	16.63	16.59
226	288-290	72.49	72.46	5.17	5.16	12.68	12.81
227	282-284	69.79	69.68	5.29	5.29	11.62	11.75
228	295-300	71.91	71.20	4.76	4.76	13.24	13.44
229	265-268	64.87	64.91	4.01	4.16	11.94	11.92
230 ($0.5\ CH_3OH$)*	288-292	71.91	71.45	4.71	4.69	16.36	13.36
231	266-268	73.02	72.78	5.54	5.70	12.16	12.09
232 ($0.75\ H_2O$)*	295-296	73.78	73.58	5.07	5.21	10.32	10.20
233	253-255	76.57	76.06	5.81	6.09	12.75	12.60
234	218-220	76.57	76.52	5.81	5.93	12.75	12.62
235 ($1.0\ CH_3OH$)*	271-275	69.40	69.40	5.82	5.72	11.56	11.38
236	244-245	76.57	76.73	5.81	5.72	12.75	12.64
237	248-250	65.87	65.94	5.13	5.01	16.46	16.45
238	210-212	66.84	66.76	6.79	6.83	12.30	12.21
239	205-207	74.39	74.32	6.50	6.58	10.84	10.92
240	295-297	66.65	66.65	4.47	4.85	15.54	15.75
241	246-247	66.90	66.95	5.61	5.56	15.60	15.61
242 (0.75 етилацетат)*	251-252	65.28	64.88	4.92	4.91	14.50	14.53
243	244-246	72.70	72.45	5.49	5.67	16.95	16.71
244 ($0.25\ CH_3OH$)*	262-264	66.99	66.78	6.22	6.09	14.42	14.46
245	254-256	67.82	67.78	6.04	5.76	14.83	14.82
246	302-304	76.57	75.96	5.81	5.59	12.75	12.84

247	277-279	69.13	68.95	5.80	5.79	14.22	14.36
248	239-240	67.82	67.75	6.04	6.10	14.83	14.77
249	259-260	70.76	70.62	5.13	5.43	11.25	11.24
250	161-163	69.43	69.40	6.75	6.80	13.49	13.48
251	255-257	73.04	72.89	5.50	5.72	12.17	12.11
252	264-266	71.12	71.17	5.96	5.87	16.58	16.65
253	305-307	63.41	63.17	3.99	4.07	14.79	14.57
254	235-237	64.63	64.81	5.08	5.04	14.13	14.22
255 (0.5 H_2O)*	>300	65.78	65.64	4.99	4.81	14.61	14.61
256	300-305	71.69	71.39	5.21	5.22	16.72	16.75
257	305-307	70.82	70.71	4.36	4.36	19.43	19.50
258	280-281	61.58	61.86	5.29	5.44	18.36	18.12
259	>300	72.43	72.30	5.69	5.71	15.84	15.85
260	258-260	65.79	65.66	5.84	5.50	18.05	17.82
261	215-216	70.56	70.29	6.54	6.45	12.99	12.99
262	>300	70.82	70.76	4.19	4.78	19.43	19.29
263	300-304	73.09	72.79	6.13	6.06	15.04	14.98
264 (0.25 H_2O)*	296-298	73.16	73.43	6.86	6.89	13.47	13.36
265	294-296	72.43	72.57	5.69	5.73	15.84	15.85
266	226-227	72.29	72.10	7.44	7.56	11.49	11.54
267	224-225	68.27	68.65	5.73	5.91	15.16	15.25
268	>300	66.26	65.96	3.51	3.64	16.27	16.25
269	278-280	70.82	71.07	4.19	4.35	19.43	19.53
270	258-260	66.12	66.26	5.54	5.50	22.03	21.87
271	300-302	69.55	68.91	4.37	4.54	20.28	20.23
272	>300	64.16	64.20	3.77	3.94	14.96	14.69
273	245-247	72.43	72.34	5.69	5.72	15.83	15.78
274	286-288	72.73	72.14	5.69	5.91	15.83	15.60
275 (0.5 H_2O)*	230-232	69.44	69.89	4.85	4.84	17.99	18.10
276-282	данните от ^{13}C и ^{1}H NMR и аналитична LC/MS съответстват на посочената структура						
283	250(d)	63.59	63.42	4.62	5.00	14.83	14.83

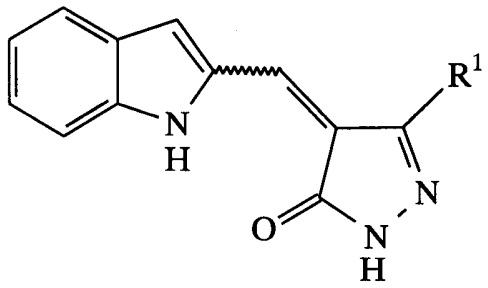
284	267-269	64.63	64.58	5.08	5.29	14.13	14.14
285	280-282	75.99	76.11	5.31	5.32	12.66	12.65
286	220-222	71.19	71.16	6.87	6.85	12.45	12.46
287	237-240(d)	66.00	66.00	4.88	4.85	13.58	13.43
288	236-238	67.09	67.48	5.96	6.00	13.80	13.76
289	263-265	67.31	67.58	4.32	4.48	23.09	23.31
290	258-260	72.15	72.33	6.22	6.06	14.85	15.11
291	208-210	69.13	69.18	5.80	5.85	14.23	14.25
292	160-164(d)	68.55	68.25	5.75	5.86	19.98	19.71
293	330-332	62.38	62.37	5.23	5.31	12.84	12.87
294	245-247	68.67	68.86	6.44	6.21	14.13	14.14
295	238-239	65.16	65.31	6.11	6.10	13.41	13.46
296	218-219	67.09	66.65	4.82	4.99	16.12	16.10
297	252-253	53.58	53.80	3.30	3.51	16.66	16.67
298	192-193	74.29	74.26	5.98	5.85	15.27	15.38
299	246-247	63.73	63.51	5.10	5.32	22.88	22.54
300	271-272	68.67	68.59	4.61	5.04	12.01	11.81
301	194-196	66.90	66.94	5.61	5.72	15.60	15.62
302	271-272	65.75	66.02	4.14	4.34	19.17	19.00
303	201-203	70.28	70.02	7.44	7.41	13.29	13.17
304	>300	60.47	60.96	4.54	4.33	20.02	19.85
305	240-241	61.52	61.67	5.59	5.67	20.92	20.91

* Молекулното тегло, изчислено от елементния анализ, включва разтворителя в означеното количество.

Забележка: Малеатните соли се получават чрез прибавяне на етанолов разтвор на малеинова киселина към свободната база в етанол при стайна температура и следващо охлаждане и филтруване на кристалния продукт.

III. 4-[(Индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он (VII).

05.03.02
P92



VII.

Таблица 3: Синтезирани съединения, притежаващи структурна формула VII.

Пример	Заместител при индола	R^1	Разтворител за прекристализация	% Добив	Метод
306	не	изопропокси	етанол	81	виж Пример 210
307	не	4-хидрокси-фенилетил	етанол	45	виж Пример 210
308	не	4-амино-фенилетил	NA	20	виж Пример 210
309	не	4-метокси-карбонил-фенилетил	толуен	75	виж Пример 210
310	не	4-карбамоил-фенилетил	DMF : вода	90	виж Пример 210
311	не	циклопропил	етанол	35	виж Пример 210
312	3-диметил-аминометил	циклопропил	NA	20	виж Пример 210
313	не	3-пиридил	етанол	62	виж Пример 210
314	5-метокси	изопропокси	метанол	78	виж Пример 210
315	1-метил	изопропокси	DMF : вода	89	виж Пример 210
316	не	тетрахидро-фуран-3-ил	етилацетат	30	виж Пример 210
317	5-метокси	циклопропил	етанол	33	виж Пример 210
318	5-нитро	циклопропил	DMF	84	виж Пример 210
319	не	изопропил-амино	метанол	80	виж Пример 210
320	не	4-карбокси-фенилетил	DMF : вода	65	виж Пример 210
321	не	фенил	етанол	55	виж Пример 210
322	3-метил	изопропокси	метанол	76	виж Пример 210

323	3-(2-метокси карбонил-2-ацетамидо-етил)	изопропокси	толуен : хептан	40	виж Пример 210
324	не	етокси	етанол	55	виж Пример 210
325	3-(4-морфолино-метил)	етокси	етанол	65	виж Пример 210
326	3-(4-морфолино-метил)	циклопропил	етилацетат	46	виж Пример 210
327	5-метокси	пиразинил	NA	91	виж Пример 210
328	5-метокси	2-пиридил	NA	90	виж Пример 210
329	4-хлоро-6,7-дихидро	етокси	етанол	54	виж Пример 210
330	4-хлоро-6,7-дихидро	пиразинил	толуен	83	виж Пример 210
331	4-оксо-1,5,6,7-тетрахидро	пиразинил	толуен	40	виж Пример 210
332	3-диметил-аминометил	етокси	толуен-хептан	41	виж Пример 210

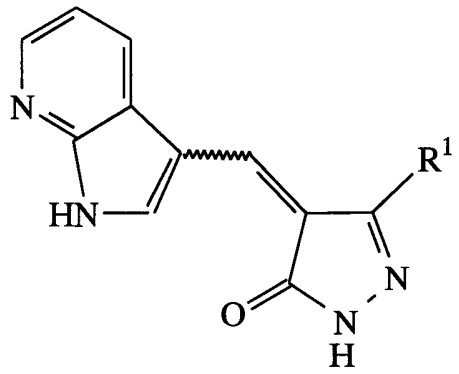
Таблица 3А: Физични данни за синтезираните съединения, притежаващи структурна формула VII.

Пример	Т.т. (°C)	Елементен анализ					
		Въглерод		Водород		Азот	
		Изчислено	Получено	Изчислено	Получено	Изчислено	Получено
306	221-223	66.90	67.11	5.61	5.53	15.60	15.68
307	242-245	72.49	72.34	5.17	5.15	12.68	12.36
308	187-189	72.71	72.99	5.49	5.48	16.96	16.35
309	210-212	70.76	70.99	5.13	5.00	11.25	11.11
310 (0.25 H_2O)*	263-265	69.44	69.51	5.09	5.05	15.43	15.21
311 (0.75 H_2O)*	238-240	68.04	67.68	5.55	5.11	15.87	15.75
312 (0.25 H_2O)*	202(d)	69.10	69.13	6.60	6.46	17.91	17.56
313 (0.5 H_2O)*	155-157	68.67	68.68	4.40	4.48	18.84	18.56
314	219-220	64.20	64.48	5.72	5.76	14.04	14.08
315	254-255	67.83	67.89	6.05	6.09	14.83	14.83
316	180-183	68.31	68.49	5.37	5.57	14.94	14.80
317	221-224	68.31	68.34	5.37	5.35	14.94	14.82

318	316-320	60.80	60.70	4.08	4.35	18.91	19.01
319	245-247	67.14	67.08	6.01	6.03	20.88	20.94
320	>300	70.18	69.87	4.77	4.87	11.69	11.76
321	210-211	75.25	75.17	4.56	4.75	14.62	14.62
322	241-243	67.83	67.97	6.05	6.05	14.83	14.89
323	205-206	61.16	61.51	5.87	5.93	13.58	13.27
324	265-267	65.87	65.91	5.13	5.27	16.46	16.52
325	205-206	64.39	64.64	6.26	6.35	15.81	15.82
326	203-180	68.55	68.53	6.32	6.31	15.99	15.80
327	272-274	63.94	64.29	4.10	4.00	21.93	22.10
328	170-172	67.91	68.06	4.43	4.43	17.60	17.74
329	177-203	57.64	57.87	4.84	4.79	14.40	14.35
330 (0.4 толуен)*	206-209	62.27	62.20	4.22	447	19.31	19.27
331 (0.1 толуен)*	300-303	63.36	63.49	4.36	4.41	22.12	21.96
332	185-187	65.37	65.13	6.45	6.35	17.94	17.70

* Молекулното тегло изчислено от елементния анализ включва разтворителя в означеното количество.

IV. 4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-они (VIII).



VIII.

Таблица 4: Синтезирани съединения, притежаващи структурна формула VIII.

Пример	Заместител при азаиндола	R^1	Разтворител за прекристали-зация	% Добив	Метод
333	не	бензил	DMF : вода	71	виж Пример 210
334	1-(4-хидрокси-бутил)	бензил	етилацетат	30	виж Пример 210
335	не	4-метокси-фенилоксиметил	DMF : вода	80	виж Пример 210
336	не	изопропокси	метанол	61	виж Пример 210
337	не	амино	DMF : вода	92	виж Пример 210

338	не	4-метоксибензил	DMF : вода	96	виж Пример 210
339	не	фениламино	DMF : вода	77	виж Пример 210
340	не	4-метилбензил	етанол	95	виж Пример 210
341	не	4-хидрокси-фенилетил	етанол	84	виж Пример 210
342	1-(4-хидрокси-бутил)	4-хидрокси-фенилетил	метанол	80	виж Пример 210
343	не	изопропил	етанол	30	виж Пример 210
344	не	циклопропил	етанол	50	виж Пример 210
345	не	циклобутил	етанол	74	виж Пример 210
346	не	3-пиридил	етанол	40	виж Пример 210
347	не	фенил	NA	56	виж Пример 210
348	не	4-флуоро-фениламино	NA	14	виж Пример 210
349	не	пропил	NA	24	виж Пример 210
350	не	метил	NA	77	виж Пример 210
351	не	трифлуорометил	NA	17	виж Пример 210
352	не	*трет*-бутил	NA	80	виж Пример 210
353	1-(4-хидрокси-бутил)	трифлуорометил	NA	6	виж Пример 210
354	не	4-изопропил-фениламино	NA	30	виж Пример 210
355	не	3-метил фениламино	NA	70	виж Пример 210
356	1-(4-хидрокси-бутил)	3-метил-фениламино	NA	30	виж Пример 210
357	не	фенилетил	DMF : вода	63	виж Пример 210

Таблица 4А: Физични данни за синтезираните съединения, притежаващи структурна формула VIII.

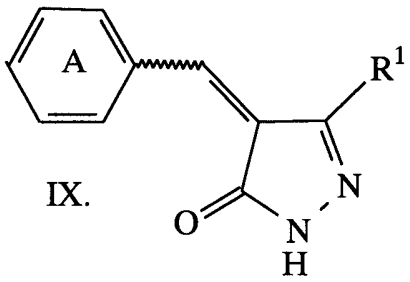
Пример	Т.т. (°C)	Елементен анализ					
		Въглерод		Водород		Азот	
		Изчислено	Получено	Изчислено	Получено	Изчислено	Получено
333	274-277	71.50	71.63	4.66	4.88	18.53	18.17
334	176-179	70.56	70.67	5.92	5.87	14.96	14.78
335	300-302	65.69	65.62	4.35	4.85	16.12	15.77
336	258-260	62.21	61.57	5.22	5.12	20.72	20.57
337 (1 H_2O)*	>300	53.82	53.92	4.48	4.34	28.54	28.22
338	273-276	68.66	68.05	4.85	4.89	16.85	16.67
339 (1 H_2O)*	249-252	63.54	63.45	4.70	4.75	21.79	21.68
340 (0.5 H_2O)*	>300	70.07	70.54	5.22	5.07	17.21	17.24
341	270-272	68.66	68.25	4.85	5.04	16.86	16.71

342	211-212	68.30	67.97	5.98	6.11	13.85	13.80
343	300(d)	66.12	65.91	5.54	5.57	22.03	21.89
344 (0.25 H_2O)*	245-246	65.48	65.20	4.90	4.76	21.82	21.47
345	300-302	66.52	66.51	5.39	5.22	20.69	20.88
346	212-215	66.50	65.84	3.83	4.07	24.20	23.93
347	280-282	70.80	70.50	4.20	4.10	19.40	19.10
348-356	данните от ^{13}C и ^{1}H NMR и аналитична LC/MS отговорят на посочената структура						
357	317-319	72.13	71.69	5.09	5.04	17.70	17.65

* Молекулното тегло, изчислено от елементния анализ, включва разтворителя в означеното количество.

Забележка: Малеатните соли се получават чрез прибавяне на етанолов разтвор на малеинова киселина към свободната база в етанол при стайна температура и следващо охлаждане и филтруване на кристалния продукт.

V. 4-(Фенилметилен)-2-пиразолин-5-они (IX).



IX.

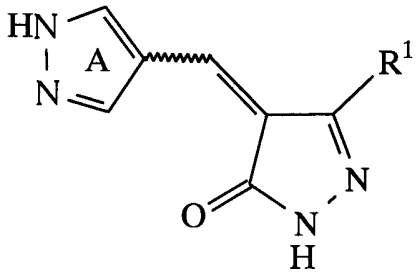
Таблица 5: Синтезирани съединения, притежаващи структурна формула IX.

Пример	Заместител в пръстен А	R^1	Разтворител за прекристализация	% Добив	Метод
358	4-диметил-амино	бензил	етанол	32	виж Пример 210
359	4-диметил-амино	изопропокси	толуен : хептан	51	виж Пример 210
360	4-диметил-амино	фенилетил	NA	45	виж Пример 210
361	4-диметил-амино	циклопропил	етанол	77	виж Пример 210

Таблица 5А: Физични данни за синтезираните съединения, притежаващи структурна формула IX.

Пример	Т.т. (°C)	Елементен анализ					
		Въглерод		Водород		Азот	
		Изчислено	Получено	Изчислено	Получено	Изчислено	Получено
358	253-255	74.73	74.20	6.27	6.13	13.75	13.34
359	197-198	65.91	66.33	7.01	6.86	15.37	15.27
360	224-225	75.20	75.08	6.62	6.56	13.15	13.19
361	280-289	70.56	70.33	6.71	6.80	16.46	16.20

VI. 4-[(Пиразол-4-ил)метилен]-2-пиразолин-5-они (X).



X.

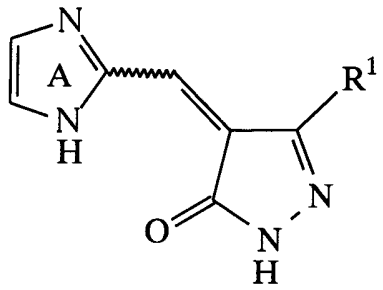
Таблица 6: Синтезирани съединения, притежаващи структурна формула X.

Пример	Заместител в пръстен А	R^1	Разтворител за прекристализация	% Добив	Метод
362	3-метил	изопропокси	етилацетат	80	виж Пример 210
363	3-метил	циклопропил	толуен	51	виж Пример 210

Таблица 6А: Физични данни за синтезираните съединения, притежаващи структурна формула X.

Пример	Т.т. (°C)	Елементен анализ					
		Въглерод		Водород		Азот	
		Изчислено	Получено	Изчислено	Получено	Изчислено	Получено
362	228-230	56.39	56.06	6.02	5.91	23.91	23.77
363	265-267	61.09	61.30	5.59	5.83	25.91	25.71

VII. 4-[(Имидазол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-они (XI).



XI.

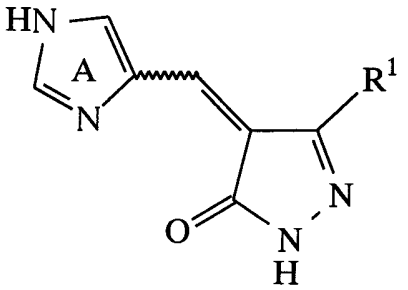
Таблица 7: Синтезирани съединения, притежаващи структурна формула XI.

Пример	Заместител в пръстен А	R^1	Разтворител за прекристализация	% Добив	Метод
364	не	изопропокси	толуен	45	виж Пример 210
365	не	циклопропил	етанол	42	виж Пример 210

Таблица 7А: Физични данни за синтезираните съединения, притежаващи структурна формула XI.

Пример	Т.т. (°С)	Елементен анализ					
		Въглерод		Водород		Азот	
		Изчислено	Получено	Изчислено	Получено	Изчислено	Получено
364	212-214	54.53	54.96	5.49	4.61	25.43	25.67
365	264-266	59.39	59.52	4.98	5.00	27.71	27.37

VIII. 4-[(Имидазол-4-ил)метилен]-2-пиразолин-5-они (XII)



XII.

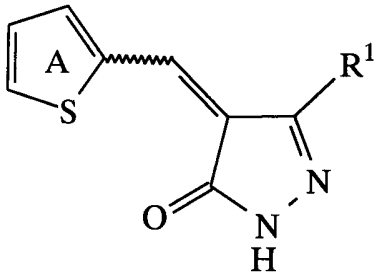
Таблица 8: Синтезирани съединения, притежаващи структурна формула XII.

Пример	Заместител в пръстен А	R^1	Разтворител за прекристализация	% Добив	Метод
366	не	изопропокси	етанол	81	виж Пример 210

Таблица 8А: Физични данни за синтезираните съединения, притежаващи структурна формула XII.

Пример	Т.т. (°С)	Елементен анализ					
		Въглерод		Водород		Азот	
		Изчислено	Получено	Изчислено	Получено	Изчислено	Получено
366	259-260	54.53	54.84	5.49	5.68	25.43	25.37

IX. 4-[(Тиен-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-они (XIII).



XIII.

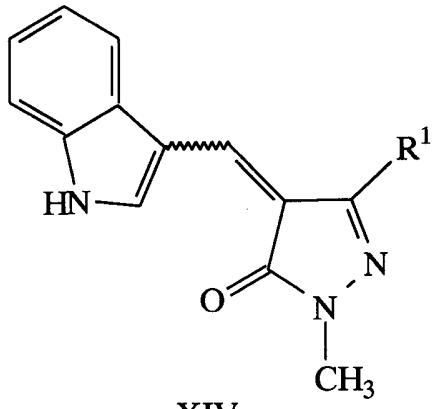
Таблица 9: Синтезирани съединения, притежаващи структурна формула XIII.

Пример	Заместител в пръстен А	R^1	Разтворител за прекристализация	% Добив	Метод
367	не	циклопропил	етанол	20	виж Пример 210

Таблица 9А: Физични данни за синтезираните съединения, притежаващи структурна формула XIII.

Пример	Т.т. (°С)	Елементен анализ					
		Въглерод		Водород		Азот	
		Изчислено	Получено	Изчислено	Получено	Изчислено	Получено
367	275-277	60.53	60.68	4.61	4.74	12.83	12.50

X. 4-[(Индол-3-ил)метилен]-1-метил-2-пиразолин-5-они (XIV).



XIV.

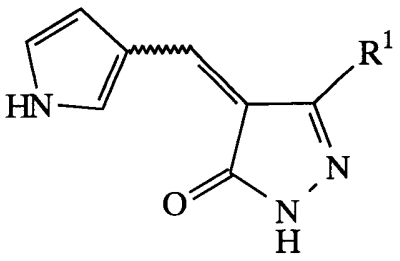
Таблица 10: Синтезирани съединения, притежаващи структурна формула XIV.

Пример	Заместител при индола	R^1	Разтворител за прекристализация	% Добив	Метод
368	не	изопропил	етанол	54	виж Пример 210

Таблица 10А: Физични данни за синтезираните съединения, притежаващи структурна формула XIV.

Пример	Т.т. (°C)	Елементен анализ					
		Въглерод		Водород		Азот	
		Изчислено	Получено	Изчислено	Получено	Изчислено	Получено
368	241-242	71.88	71.73	6.41	6.47	15.72	15.71

XI. 4-[(Пирол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-они (XV)



XV.

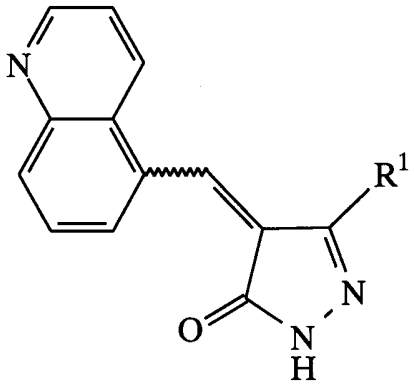
Таблица 11: Синтезирани съединения, притежаващи структурна формула XV.

Пример	Заместител при пирола	R^1	Разтворител за прекристализация	% Добив	Метод
369	не	изопропокси	метанол	70	виж Пример 210

Таблица 11А: Физични данни за синтезираните съединения, притежаващи структурна формула XV.

Пример	Т.т., °С	Елементен анализ					
		Въглерод		Водород		Азот	
		Изчислено	Получено	Изчислено	Получено	Изчислено	Получено
369	252-255	60.26	60.35	5.98	5.82	19.17	19.13

XII. 4-[(Хинолин-5-ил)метилен]-2-пиразолин-5-они (XVI)



XVI.

Таблица 12. Синтезирани съединения, притежаващи структурна формула XVI.

Пример	Заместител при хинолина	R^1	Разтворител за прекристализация	% Добив	Метод
370	8-хидрокси	изопропокси	метанол	40	виж Пример 210

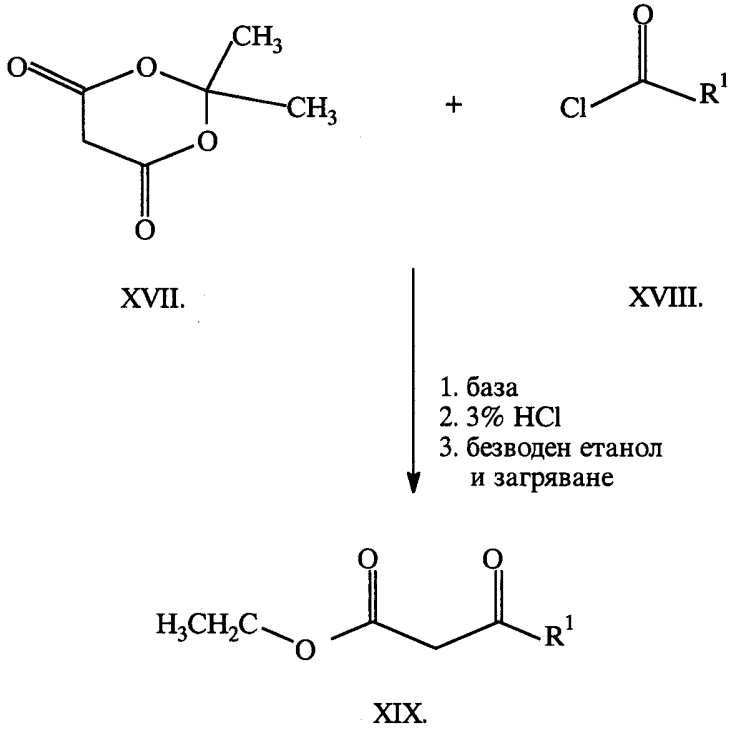
Таблица 12А: Физични данни за синтезираните съединения, притежаващи структурна формула XVI.

Пример	Т.т. , °С	Елементен анализ					
		Въглерод		Водород		Азот	
		Изчислено	Получено	Изчислено	Получено	Изчислено	Получено
370	>300	64.64	64.43	5.09	5.01	14.13	13.98

X. Синтез на изходните вещества

А. Синтез на 3-кетоестери (XIX).

Общият метод, използван за синтезиране на 3-кетоестери е показан на схема II



XVII. XVIII.

XIX.

Схема II: Синтез на 3-кетоестери

Пример 371: Етил 3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)-3-оксопропионат.

Към леденостуден разтвор на 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,7-дион (4.7 g, 0.032 mol) в безводен дихлорометан (37 mL) в азотна атмосфера се прибавят пиридин (5 g, 0.063 mol) и 2,2,3,3-тетраметилциклопропил карбонилхлорид (5 g, 0.031 mol). Температурата се поддържа на 0°C в продължение на 1 час, след което се оставя да се повиши до стайна температура в продължение на една нощ. Сместа се прехвърля в делителна фуния, промива се двукратно с 3% солна киселина и двукратно с вода. Органичният слой се изсушава над магнезиев сулфат, след което се филтрува и концентрира при понижено налягане, давайки 5 g тъмночервено масло. Маслото се загрява при кипене в продължение на 3 часа в безводен етанол (60 mL). Разтворителят се изпарява и полученото вещество се пречиства посредством дестилация.

Пример 377: Етил 3-(6-метоксибензотиазол-2-ил)-3-оксопропионат.

Към натриев хидрид (1.5 g 50 % дисперсия в масло, 0.032 mol) се прибавя етилацетат (7.2 g, 0.082 mol), като температурата се поддържа под

25°C. Прибавя се 2-етоксикарбонил-2-(6-метокси)бензотиазол (5.25 g, 0.022 mol). Сместа се загрява внимателно до кипене и след това се разбърква в продължение на една нощ при стайна температура. Реакционната смес се гаси с ледена вода (50 mL) и pH се довежда до 7.7 с концентрирана солна киселина. Полученото утаено вещество се събира чрез филтруване, промива се с вода и след това се изсушава.

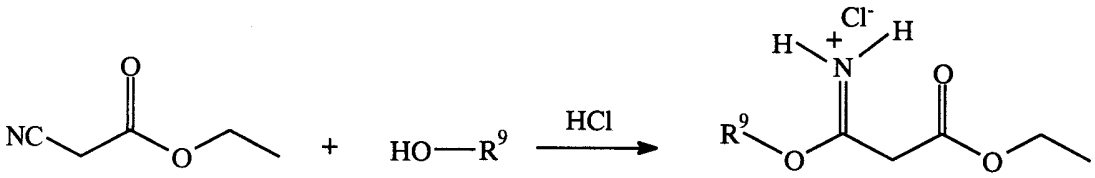
Пример 378: Етил 4-(4-фенилфенилокси)-3-оксобутаноат.

Натриев хидрид (5.0 g, 0.114 mol) и 4-фенилфенол (15.3 g, 0.09 mol) се разбъркват при 0°C в 75 mL диметилформамид (оттук нататък означаван като "DMF") в продължение на 2 часа. Прибавя се етил 4-хлороацетоацетат (5.0 g, 0.03 mol) в DMF (75 mL). Сместа се разбърква в продължение на 1 час при 0°C и в продължение на 12 часа при стайна температура, след което се неутрализира с 50% фосфорна киселина и се екстрахира с дихлорометан. Полученото вещество се пречиства посредством хроматография върху силикагел с използване на (8 : 2) толуен : етанол като подвижна фаза.

Таблица 13: Синтезирани съединения, притежаващи структурна формула XIX.

Пример	R^1	% Добив	т.к. (°C)	т.т. (°C)	Метод
371	2,2,3,3-тетраметил-циклопропил	67	68 (0.2 mm Hg)	NA	виж Пример 371
372	2-метилциклопропил	50	62-4 (0.2 mm Hg)	NA	виж Пример 371
373	транс-2-фенил-циклопропил	64	138-40 (0.2 mm Hg)	NA	виж Пример 371
374	тетрахидрофуран-3-ил	60	82-6 (0.2 mm Hg)	NA	виж Пример 371
375	3-метокси-фенилметил	62	132 (0.2 mm Hg)	NA	виж Пример 371
376	фенилетил	55	110 (0.2 mm Hg)	NA	виж Пример 371
377	6-метокси-бензотиазол-2-ил	65	NA	160	виж Пример 377
378	4-фенилфенокси-метил	33	NA	83	виж Пример 378
379	3-хлоро-феноксиметил	32	147 (8 mm Hg)	NA	виж Пример 378
380	пиразинил	71	NA	82	виж Пример 377

В. Синтез на етилциклопентилокситиокарбонилацетат.



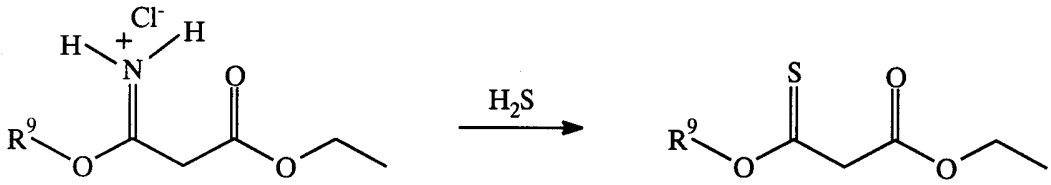
XX. XXI. XXII.

Схема III: Синтез на етил алкилокси или арилокси карбонимидоил-ацетат хидрохлорид (R^9 е заместена или незаместена алифатна или ароматна група).

Пример 381: Синтез на етилциклопентилоксикарбонимидоилацетат хидрохлорид (XXII).

Смес от сух етилцианоацетат (14 g, 0.12 mol) и сух циклопентанол (12 g, 0.15 mol) се насища при 0°C с хлодоводороден газ в продължение на 3 часа, държи се една нощ при 0°C, след което се разрежда с диетилетер. Полученото утаено вещество се събира чрез филтруване и се промива с етер.

Добив 22.4 g, (77%), температура на топене 110-112°C.



XXII. XXIV.

Схема IV: Синтез на етилалкилокситио- или арилокситио-карбонилацетат.

Пример 382: Етилциклопентилокситиокарбонилацетат (XXIV)

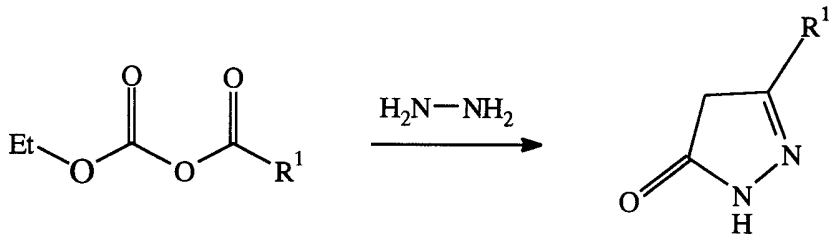
Смес от етилциклопентилоксикарбонимидоилацетат хидрохлорид (22 g, 0.09 mol) в безводен пиридин (150 ml) се третира със сероводород в продължение на 8 часа и се държи 48 часа при стайна температура. Реакционната смес се подкислява с концентрирана солна киселина и се

екстрахира с диетилетер. Етерната фаза се промива се с вода, изсушава се и се пречиства посредством дестилация.

Добив 15 g (75%), температура на кипене 140-142°C (15 mm Hg).

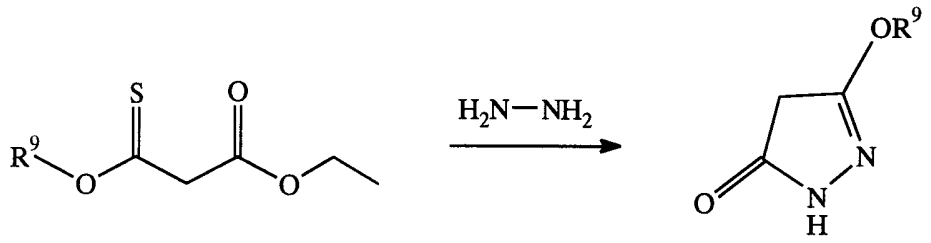
C. Синтез на 2-пиразолин-5-они.

2-Пиразолин-5-они са синтезирани по следните четири метода.



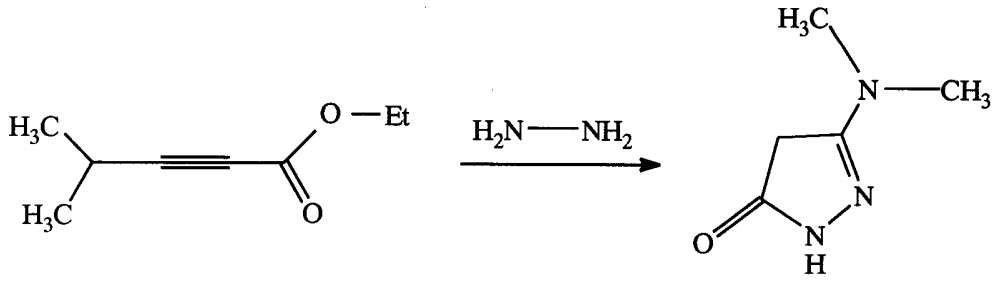
XXV. XXVI.

Схема V: Метод 1 за синтезиране на 2-пиразолин-5-они.



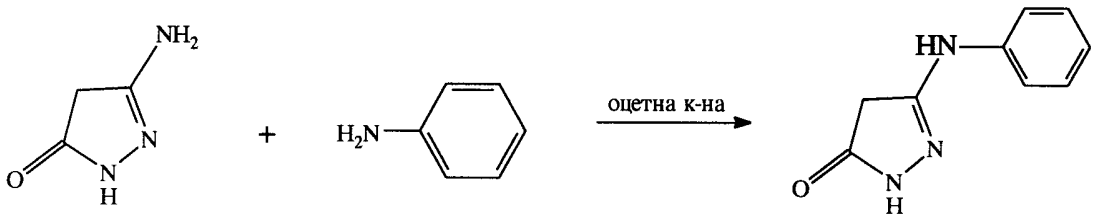
XXVII. XXVIII.

Схема VI: Метод 2 за синтез на 2-пиразолин-5-они.



XXIX. XXX.

Схема VII: Метод 3 за синтез на 2-пиразолин-5-они.



XXXI. XXXII. XXXIII.

Схема VIII: Метод 4 за синтез на 2-пиразолин-5-они.

Пример 383: 3-(2,2,3,3-Тетраметилциклопропил)-2-пиразолин-5-он.

Към разтвор на етил-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил-3-оксопропионат (4.41 g, 0.020 mol) в безводен етанол (60 ml) се прибавя хидразинхидрат (1.1 g, 0.024 mol). Реакционната смес се загрява при кипене в продължение на 3 часа. След охлаждане разтворителят се изпарява и остатъкът се разпрашава с хексан, давайки бяло твърдо вещество.

Пример 411: 3-(4-Хидроксибензил)-2-пиразолин-5-он

Разбърквана суспензия от 3-(4-метоксибензил)-2-пиразолин-5-он 2.5 mmol в дихлорометан 100 ml, охладено до -78°C, се третира с борен трибромид 7.5 ml (1M в дихлорометан). След престояване 1 час при -78°C реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 12 часа. Гаси се с 50 ml вода. Водната фаза се отделя и алкализира с 5% разтвор на натриев бикарбонат. Получената утайка се филтрува и прекристализира в метанол.

Пример 413: 3-(4-Карбамоилфенилетил)-2-пиразолин-5-он

Смес от 3-(4-метоксикарбонилфенилетил)-2-пиразолин-5-он (7.7 mmol) в амониев хидроксид 25% (30 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 12 часа. Разтворителят се концентрира във вакуум и полученото твърдо вещество се отделя чрез филтруване и се изсушава.

Пример 414: 3-(2-Аминокарбонилетил)-2-пиразолин-5-он

Смес от 3-(етоксикарбонилметил)-2-пиразолин-5-он (1 g, 5.8 mmol) и NaCN (28 mg, 0.58 mmol) в 30 ml 9M амоняк в MeOH се загрява в продължение на 3 дни до 45°C в плътно затворена епруветка. След охлаждане разтворителят се изпарява и остатъкът се суспендира във вода. Утаеното твърдо вещество се събира чрез филтруване.

Пример 416: 3-(4-Метоксифениламино)-2-пиразолин-5-он

Смес от 3-амино-2-пиразолин-5-он (20 mmol), 4-метоксианилин (25 mol) в 50 ml оцетна киселина се загрява при кипене в продължение на 4 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се суспендира във вода. Твърдото вещество се отделя чрез филтруване и се прекристализира в метанол.

Таблица 14: Синтезирани съединения, притежаващи структурна формула XXVI.

Пример	R^1	% Добив	Т.т. (°C)	Разтворител за прекристали-зация	Метод
383	2,2,3,3-тетраметил-циклопропил	44	195-7	NA	виж Пример 383
384	етоксикарбонилметил	44	115-6	толуен	виж Пример 383
385	пирол-2-ил	30	205-8	NA	виж Пример 383
386	индол-3-ил	69	250-3	NA	виж Пример 383
387	6-метоксибензотиазол-2-ил	40	269-70	NA	виж Пример 383
388	2-метилциклопропил	70	196-7	вода	виж Пример 383
389	транс-2-фенил-циклопропил	65	194-5	етанол	виж Пример 383
390	тетрахидрофуран-3-ил	36	204-5	етанол	виж Пример 383
391	4-метоксибензил	73	192-5	NA	виж Пример 383
392	4-метилбензил	80	212-4	етанол : вода	виж Пример 383
393	4-хлоробензил	67	206-8	етанол	виж Пример 383
394	3-метоксибензил	72	163-5	NA	виж Пример 383
395	3,4-диметоксибензил	69	193-5	NA	виж Пример 383
396	фенилетил	72	204-7	NA	виж Пример 383

397	2-фенилпропил	72	215	NA	виж Пример 383
398	3-фенилпропил	76	200-1	етанол	виж Пример 383
399	4-метоксифенилетил	85	230	етанол	виж Пример 383
400	4-метилфенилетил	90	251-2	NA	виж Пример 383
401	4 - хлорофенилетил	63	243	NA	виж Пример 383
402	4-нитрофенилетил	69	247	DMF : вода	виж Пример 383
403	4-аминофенилетил	61	220-2	NA	виж Пример 383
404	4-метокси-карбонилфенилетил	77	259-60	етанол	виж Пример 383
405	4 -фенилфенилокси-метил	50	250	етанол	виж Пример 383
406	4-метокси-фенилоксиметил	70	216-8	етанол	виж Пример 383
407	4-хлоро-фенилоксиметил	38	224-6	етанол	виж Пример 383
408	3-хлоро-фенилоксиметил	40	232-4	етанол	виж Пример 383
409	4-метилфенилоксиметил	77	207-10	метанол	виж Пример 383
410	циклопентилокси	75	180-1	толуен	виж Пример 383
411	4-хидроксибензил	75	233	метанол	виж Пример 411
412	4-хидроксифенилетил	70	205-6	вода	виж Пример 411
413	4-карбамоилфенилетил	90	>270	DMF : вода	виж Пример 413
414	2-аминокарбонилетил	66	193-6	NA	виж Пример 414
415	2 -диметиламино-карбонилетил	38	203-9	NA	виж Пример 414
416	4-метоксифениламино	30	232-4	метанол	виж Пример 416
417	4-хлорофениламино	28	262-4	етанол	виж Пример 416
418	4-флуорофениламино	35	259-60	NA	виж Пример 416
419	циклопропиламино	82	155-158	NA	виж Пример 383
420	пиразинил	86	193(d)	етанол	виж Пример 383
421	изопропиламино	20	123-25	етанол	виж Пример 383
422	2-пиримидинил	55	278-80	етанол	виж Пример 383
423	3-пиридазинил	83	294-95	етанол	виж Пример 383

424	4-пиримидинил	72	290-300	етанол	виж Пример 383
425	4-пиримидинил	60	288-291	етанол	виж Пример 383

D. Синтез на алдехиди

Пример 426: 1-(4-Ацетоксибутил)-азаиндол-3-карбоксалдехид

Към разбъркvана суспензия от 60% натриев хидрид (маслена дисперсия) (1.2 g, 30 mmol) в сух диметилформамид (65 ml) в азотна атмосфера на капки се прибавя разтвор на 7-азаиндол-3-карбоксалдехид (4.19 g, 28 mmol) в сух N,N диметилформамид (50 ml), като температурата се поддържа 5-10°C. След като прибавянето завърши, разбъркването продължава при същата температура още 30 минути, след което на капки се прибавя разтвор на 4-бромобутилацетат (6.16 g, 31 mmol) в сух N,N-диметилформамид (15 ml) и сместа се оставя да се затопли до стайна температура. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 137 часа, прибавя се вода (100 ml) и сместа се екстрахира с дихлорометан (2 x 100 ml). Органичната фаза се промива с вода (3 x 100 ml), изсушава се над безводен магнезиев сулфат, филтрува се и разтворителят се отстранява при понижено налягане, давайки масло (6.8 g, 93%) което се използва без допълнително пречистване.

Пример 427: 1-(4-Хидроксибутил)-7-азаиндол-3-карбоксалдехид

Към разтвор на 1-(4-ацетоксибутил)-7-азаиндол-3-карбоксалдехид (2.3 g, 8.8 mmol) в метанол (40 ml) се прибавя разтвор на натриев хидроксид (0.2 g, 17.5 mmol) във вода (35 ml). Сместа се загрява при 60°C в продължение на 0.5 часа, след което разтворителят се изпарява до сухо. Остатъкът се разтваря в смес от етилацетат и вода (50 ml : 50 ml) и водният слой се отделя. Органичната фаза се промива с вода, изсушава се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява до сухо. Остатъкът се използва без следващо пречистване. Добив 78%, температура на топене 90°C.

Пример 428: 1-(4-Хидроксибутил)пирол-2-карбоксалдехид

Съединението се получава по метода от Пример 51 с тази разлика, че вместо 7-азаиндол-3-карбоксалдехид се използва пирол-2-карбоксалдехид. Полученото вещество се пречиства посредством хроматография върху силикагел при използване на (5:5) етилацетат : хексан. Добив 67%.

Пример 429: 3-Изопропил-5-метилпирол-2-карбоксалдехид

Към разтвор на безводен диметилформамид (2.1 ml, 27 mmol) в безводен дихлороетан (50 ml) при 0°C под азот на капки се прибавя $POCl_3$ (2.1 ml, 23 mmol). Разтворът се оставя да се затопли до стайна температура в продължение на 1 час. Тогава суспензията се охлажда до 0°C и на капки за 20 минути се прибавя разтвор на 3-изопропил-5-метилпирол (2 g, 16 mmol) в дихлороетан (20 ml). След разбъркване в продължение на 24 часа при стайна температура се прибавя вода и след нея NaOH до pH 8. Органичният слой се екстрахира, изсушава и разтворителят се отстранява до сух остатък. Остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография. Добив 67%, температура на топене 90-93°C.

Пример 430: 3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-карбоксалдехид

Към разтвор на морфолин (0.35 g, 4 mmol), формалдехид 37% (0.32 g, 4 mmol) и оцетна киселина (2 ml) се прибавя 3,5-диметилпирол-2-карбоксалдехид (0.5 g, 4 mmol). Сместа се разбърква в продължение на една нощ при стайна температура под азот, след което реакционната смес се разрежда с $NaHCO_3$ до pH 8. Водният разтвор се екстрахира с етилацетат и органичният слой се изсушава над Mg SO_4. Етилацетатът се изпарява във вакуум, давайки 0.4 g от чистото твърдо вещество.

Следващите съединения са синтезирани по метод, аналогичен на метода, описан в Пример 430:

3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-карбоксалдехид,

3-(4-морфолино)метил-индол-2-карбоксалдехид,

3,5-диметил-4-диетиламинометилпирол-2-карбоксалдехид,

3,5-диметил-4-пиперидинометилпирол-2-карбоксалдехид,

3,5-диметил-4-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]пирол-2-карбоксалдехид,

3,5-диметил-4-(1-пиролидинилметил)пирол-2-карбоксалдехид,

5-метил-4-диметиламинометилпирол-2-карбоксалдехид,

3,5-диметил-4-[N-метил-N-(2-диметиламиноетил)аминометил]пирол-2-карбоксалдехид,

3,5-диметил-4-диетаноламинометилпирол-2-карбоксалдехид,

4-(4-бензилпиперидинометил)-3,5-диметилпирол-2-карбоксалдехид,

4-диметиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-карбоксалдехид,

3,5-диметил-4-(4-хидроксипиперидинометил)пирол-2-карбоксалдехид, и

3-диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-карбоксалдехид.

Пример 431: 3,5-Диметил-4-трифлуороацетамидометилпирол-2-карбоксалдехид

Смес от 3,5-диметилпирол-2-карбоксалдехид (2.6 g, 0.02 mol) и N-(хидроксиметил)трифлуороацетамид (3 g, 0.02 mol) се прибавя на порции към сярна киселина (15 ml), като температурата се поддържа под 10°C. Реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура в продължение на 4 часа. Излива се в смес лед-вода (100 ml), утаеното твърдо вещество се отделя чрез филтруване и се промива с вода. Полученото бяло твърдо вещество (добив 78%) се използва без следващо пречистване. Температура на топене 200°C.

Пример 432: 4-Аминометил-3,5-диметилпирол-2-карбоксалдехид

Смес от 3,5-диметил-4-трифлуороацетамидометилпирол-2-карбоксалдехид (3.9 g, 15.7 mmol), NaOH 10% (19 ml) и метанол (100 ml) се загрява до кипене в продължение на 1 час. Разтворът се концентрира при понижено налягане до половината от обема му. Прибавя се вода и утаеното твърдо вещество се отделя чрез филтруване. Добив 72%, температура на топене 210-20°C (разлагане).

Пример 433: 3-Ацетил-4-оксопентилацетат

Механично разбърквана смес от пентан-2,4-дион (60 g, 0.6 mol), 2-бромоетилацетат (100 g, 0.6 mol), безводен калиев карбонат (83 g, 0.6 mol), IK (99.6 g, 0.6 mol) и сух ацетон (500 ml) се загрява при кипене в продължение на 24 часа. Сместа се концентрира при понижено налягане и се излива в солна киселина (1.7 M, 400 ml). Полученото вещество се изолира чрез последователна екстракция с етер, етилацетат и дихлорометан. Смесените органични екстракти се промиват с луга, разтворителят се отстранява до сух остатък и остатъкът се дестилира, давайки 38 g от ацетата, температура на кипене 75-80°C (0.1 mm Hg).

4-Ацетил-5-оксохексил ацетат [добив 60%, температура на кипене 110°C (0.2 mm Hg)] и 5-ацетил-6-оксохептилацетат [добив 77%, температура на кипене 102°C (0.2 mm Hg)] се получават по метода, описан в Пример 433.

Пример 434: трет-Бутил 4-(2-ацетоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-карбоксилат

Разбъркван разтвор на трет-бутилацетоацетат (26 g, 0.165 mol) в оцетна киселина (48 ml) се третира при температура под 20°C чрез прибавяне на капки на натриев нитрит (11.3 g, 0.165 mol) във вода (17 ml) и се оставя да отстои в продължение на една нощ.

Разтвор на 3-ацетил-4-оксопентилацетат (30 g, 0.161 mol) в оцетна киселина (56 ml) се загрява до 80°C. Тогава на капки се прибавя смес от цинков прах (26.2 g, 0.40 mol) и натриев ацетат (26.3 g, 0.32 mol) докато се прибавя на капки горното хидроксиминово производно (97 ml, 0.165 mol). Реакционната смес се разбърква енергично по време на прибавянето, което се регулира така, че цинкът да бъде винаги в излишък и температурата да остава между 90 и 100°C. Когато завърши прибавянето, сместа се загрява 15 минути при леко кипене и се разбърква в продължение на една нощ при стайна температура. Реакционната смес се излива в смес лед-вода и се оставя да престои повече от 2 часа. Твърдото вещество се

отделя чрез филтруване, промива се с вода и се прекристализира във воден разтвор на етанол. Добив 78%, температура на топене 92°C.

трет-Бутил-4-(3-ацетоксипропил)-3,5-диметилпирол-2-карбоксилат [добив 60%, температура на топене 73°C (хексан)] и трет-бутил 4-(4-ацетоксибутил)-3,5-диметилпирол-2-карбоксилат [добив 52%, температура на топене 62°C (хексан)] се получават по метода, описан в Пример 434.

Пример 435: 3,5-Диметил-4-(2-хидроксиетил)пирол-2-карбоксалдехид.

трет-Бутил-4-(2-ацетоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-карбоксилат (15 g, 53 mmol) се разтваря в трифлуорооцетна киселина (40 ml) и разтворът се разбърква при 40°C под азот в продължение на 10 минути. Реакционната смес се оставя да се охлади до 0°C и на капки се прибавя триетилортоформат (9.6 ml, 58 mmol). Сместа се оставя да се затопли до 20°C и се разбърква в продължение на 1 час преди да се излее в ледена вода. Сместа се екстрахира с дихлорометан и екстрактите се измиват последователно с 10% воден разтвор на амоняк и вода и се изсушават над $MgSO_4$. 4-(2-Ацетоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-карбоксалдехидът се пречиства посредством хроматография върху силикагел с използване на (7:3) етилацетат:хексан. Добив 45%, температура на топене 125-27°C (вода).

Към разтвор на горното съединение (5 g, 23 mmol) в етанол (20 ml) се прибавя 10% NaOH (10 ml). Сместа се разбърква 30 минути при стайна температура и крайният разтвор се концентрира, разрежда се с вода и се екстрахира с дихлорометан. Органичните екстракти се изсушават и разтворителят се отстранява до сух остатък. Добив 98%, температура на топене 100°C (етилацетат).

3,5-Диметил-4-(3-хидроксипропил)пирол-2-карбоксалдехид [добив 60%, температура на топене 85°C (етилацетат/хексан)] и 3,5-диметил-4-(4-хидроксибутил)пирол-2-карбоксалдехид [добив 38%, температура на топене 99°C (хексан)] се получават по метода, описан в Пример 435.

Пример 436: 4-(2-диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-карбоксалдехид.

Към разбъркван разтвор на 3,5-диметил-4-(2-хидроксиетил)пирол-2-карбоксалдехид (4.3 g, 25.7 mmol) и триетиламин (5.2 g, 51 mmol) в безводен тетрахидрофуран (60 ml) при 0-5°C се прибавя метансулфонилхлорид (4 ml, 51 mmol) в безводен тетрахидрофуран (4 ml) и сместа се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура. След това към сместа се прибавя вода и утаеното твърдо вещество се отделя чрез филтруване. Добив 89%, температура на топене 142-44°C.

Смес от горния мезилат (23 mmol), K_2CO_3 (23 mmol), диетиламин (90 mmol) и 2-пропанол (70 ml) се загрява в продължение на 0.5 часа до 100°C. Разтворителят се отстранява до сух остатък и остатъкът се третира с вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичните екстракти се изсушават и разтворителят се изпарява до сухо. Добив 70%, температура на топене 70°C (н-хептан).

3,5-Диметил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-карбоксалдехид, 3,5-диметил-4-(2-етиламиноетил)пирол-2-карбоксалдехид, 4-(3-диетиламинопропил)-3,5-диметилпирол-2-карбоксалдехид, 4-(4-диетиламинобутил)-3,5-диметилпирол-2-карбоксалдехид, 3,5-диметил-4-[3-(1-пиролидинилпропил)]пирол-2-карбоксалдехид се изолират под формата на масла и се получават по метод, аналогичен на метода, описан в Пример 436.

Пример 437: 4-(2-Хлороацетил)-3,5-диметилпирол-2-карбоксалдехид

Към разтвор на 3,5-диметилпирол-2-карбоксалдехид (5 g, 40 mmol) в 1,2-дихлороетан (50 ml) на порции при стайна температура под азот за 30 минути се прибавя безводен алуминиев хлорид (42 g, 315 mmol). След разбъркване в продължение на 15 минути на капки за 1 час се прибавя хлороацетилхлорид (17 g, 150 mmol). След като завърши прибавянето, сместа се разбърква 16 часа при стайна температура. Сместа се излива върху натрошен лед и органичният слой се отделя, изсушава над

безводен натриев сулфат и разтворителят се отстранява при понижено налягане. Добив 57%, температура на топене 205-09°C (толуен).

Пример 438: 3,5-Диметил-4-(2-диетиламиноацетил)пирол-2-карбоксалдехид

Към разтвор на 4-(2-хлороацетил)-3,5-диметилпирол-2-карбоксалдехид (1 g, 5 mmol) в тетрахидрофуран (20 ml) се прибавя диетиламин (5 ml). Сместа се разбърква в продължение на 24 часа при стайна температура. Разтворителят се отстранява при понижено налягане и остатъкът се третира с вода и $NaHCO_3$ (5%) и се екстрахира с дихлорометан. След изсушаване и филтруване разтворителят се отстранява и остатъкът се използва без допълнително пречистване.

3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноацетил)пирол-2-карбоксалдехид и 3,5-диметил-4-[2-(1-пиролидинил)ацетил]пирол-2-карбоксалдехид се синтезират по метод, аналогичен на метода, описан в Пример 438.

Пример 439: 3,5-Диметил-4-етоксиоксалилпирол-2-карбоксалдехид

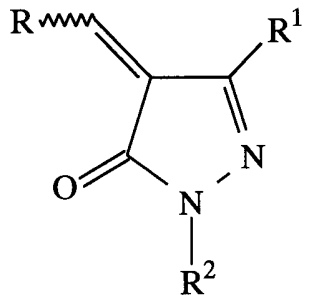
Безводен алуминиев хлорид (37 g, 277 mmol) се прибавя на порции за 30 минути под азот към разтвор със стайна температура на 3,5-диметилпирол-2-карбоксалдехид (7.6 g, 62 mmol) в 1,2-дихлороетан (140 ml). След разбъркване в продължение на 30 минути се прибавя нитрометан (11.2 ml, 179 mmol). Сместа се охлажда до 0°C и на капки за 1 час се прибавя етилхлорооксоацетат (12.8 g, 94 mmol). След като завърши прибавянето, сместа се разбърква 4 часа при стайна температура. Излива се в натрошен лед и органичният слой се отделя, изсушава се и се изпарява, при което се получава бяло твърдо вещество. Добив 45%, температура на топене 125-127°C (толуен).

Всичките съединения от горните примери имат NMR спектрални данни, които отговарят на съответните химични структури.

Въпреки че изобретението фактически е показано и описано по отношение на предпочитаните негови изпълнения, за специалиста в тази област е ясно, че могат да бъдат направени различни промени във формата и детайлите, без това да ги отдалечава от смисъла и обхвата на изобретението, както е дефинирано в приложените претенции.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за инхибиране на една или повече протеинкиназни активности, включващ прилагане на съединение, представено с формула



и негови физиологично приемливи соли и биологично активни метаболити, където:

R е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: алифатна група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^1 е водород или -A-Z;

R^2 е водород или е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

A е $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_nS(O)-$ или $-(CH_2)_nS(O)_2-$;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, R^3CO-, $R^3OC(O)-$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от (C_3-C_6)-

циклоалкил, бензен, пирол, изоксазол, изотиазол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, триазин, имидазол, фуран, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш алкил, R^3O-, HO-, HOC(O)-, $R^3OC(O)$-, трихалометил, нитро, арил, -CN, $-C(O)NR^4R^5$ и $-NR^4R^5$;

R^3 във всеки един случай е независимо избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^4 и R^5 във всеки един случай са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; и

n е цяло число от 0 до 3.

2. Метод съгласно претенция 1, където инхибирането на споменатата протеинкиназа е при пациент, нуждаещ се от това.

3. Метод съгласно претенция 2, където съединението е смес от стереоизомери.

4. Метод съгласно претенция 3, където стереоизомерите са енантиомери.

5. Метод съгласно претенция 3, където стереоизомерите са E и Z изомери.

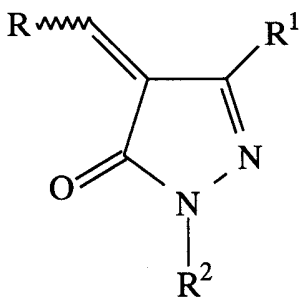
6. Метод съгласно претенция 2, където съединението е смес от структурни изомери.

7. Метод съгласно претенция 6, където структурните изомери са тавтомери.

8. Метод съгласно претенция 2, където споменатата протеинкиназа е или рецепторна тирозинкиназа или нерецепторна тирозинкиназа.

9. Метод съгласно претенция 8, където споменатата тирозинкиназа е избрана от групата, състояща се от KDR, Flt-1, TIE-2, FGFR, PDGFR, IGF-1-R, c-Met, Lck, Src, fyn, Lyn, Blk и yes.

10. Метод за лечение или главно за инхибиране на хиперпролиферативни смущения или възпалителни болести при нуждаещ се от това пациент, включващ прилагане на споменатия пациент на съединение, представено с формула



и негови физиологично приемливи соли и биологично активни метаболити, където:

R е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: алифатна група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^1 е водород или -A-Z;

R^2 е водород или е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

A е $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_nS(O)-$ или $-(CH_2)_nS(O)_2-$;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, R^3CO-, $R^3OC(O)-$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от (C_3-C_6)-циклоалкил, бензен, пирол, изоксазол, изотиазол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, триазин, имидазол, фуран, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш алкил, R^3O-, HO-, HOC(O)-, $R^3OC(O)-$, трихалометил, нитро, арил, -CN, $-C(O)NR^4R^5$ и $-NR^4R^5$;

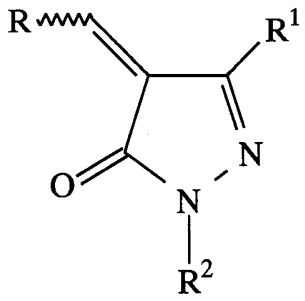
R^3 във всеки един случай е независимо избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група,

нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^4 и R^5 във всеки един случай са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; и

n е цяло число от 0 до 3.

11. Метод за лечение или инхибиране на ангиогенезата при нуждаещ се от това пациент, включващ прилагане на споменатия пациент на съединение, представено с формула



и негови физиологично приемливи соли и биологично активни метаболити, където:

R е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: алифатна група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^1 е водород или -A-Z;

R^2 е водород или е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група, хетероциклил-алкилова група;

A е $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_nS(O)-$ или $-(CH_2)_nS(O)_2-$;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, R^3CO-, $R^3OC(O)-$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от (C_3-C_6)-циклоалкил, бензен, пирол, изоксазол, изотиазол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, триазин, имидазол, фуран, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш алкил, R^3O-, HO-, HOC(O)-, $R^3OC(O)-$, трихалометил, нитро, арил, -CN, $-C(O)NR^4R^5$ и $-NR^4R^5$;

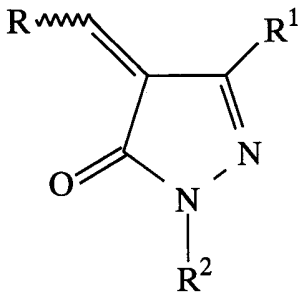
R^3 във всеки един случай е независимо избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-

C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^4 и R^5 във всеки един случай са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; и

n е цяло число от 0 до 3.

12. Метод за предизвикване на антиангиогенен ефект при нуждаещ се от това пациент, включващ прилагане на споменатия пациент на съединение, представено с формула



и негови физиологично приемливи соли и биологично активни метаболити, където:

R е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: алифатна група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група,

хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^1 е водород или -A-Z;

R^2 е водород или е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

A е $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_nS(O)-$ или $-(CH_2)_nS(O)_2-$;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, R^3CO-, $R^3OC(O)-$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от (C_3-C_6)-циклоалкил, бензен, пирол, изоксазол, изотиазол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, триазин, имидазол, фуран, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш алкил, R^3O-, HO-, HOC(O)-, $R^3OC(O)-$, трихалометил, нитро, арил, -CN, $-C(O)NR^4R^5$ и $-NR^4R^5$;

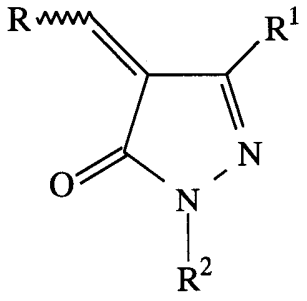
R^3 във всеки един случай е независимо избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^4 и R^5 във всеки един случай са поотделно независимо водород

или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; и

n е цяло число от 0 до 3.

13. Метод за лечение или инхибиране на развитието на болест или състояние при нуждаещ се от това пациент, включващ прилагане на споменатия пациент на съединение, представено с формула



и негови физиологично приемливи соли и биологично активни метаболити, където:

R е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: алифатна група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^1 е водород или -A-Z;

R^2 е водород или е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

A е -$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_n$NH-, -$(CH_2)_n$O-, -$(CH_2)_n$S-, -$(CH_2)_n$S(O)- или -$(CH_2)_n$S$(O)_2$-;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, R^3CO-, R^3OC(O)-, -NR^4R^5, -C(O)NR^4R^5, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от (C_3-C_6)-циклоалкил, бензен, пирол, изоксазол, изотиазол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, триазин, имидазол, фуран, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш алкил, R^3O-, HO-, HOC(O)-, R^3OC(O)-, трихалометил, нитро, арил, -CN, -C(O)NR^4R^5 и -NR^4R^5;

R^3 във всеки един случай е независимо избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

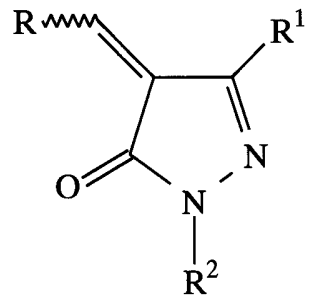
R^4 и R^5 във всеки един случай са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-

циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; и

n е цяло число от 0 до 3

където споменатите болест или състояние са избрани от групата, състояща се от рак, артрит, атеросклероза, рестеноза, псориазис, хемангиома, миокардна ангиогенеза, коронарна и церебрална колатерала, исхемична лимбална ангиогенеза, болест на роговицата, рубеоза, неоваскуларна глаукома, макулна дегенерация, зарастване на рани, пептични язвени болести, свързани с *Helicobacter*, предизвикани от вируси ангиогенни смущения, фрактури, диабетна ретинопатия, болест на Crohn, възпалителни смущения в червата, фелиноза, ретинопатия при преждевременно раждане, язви, хиперплазия на тироидната жлеза, изгаряния, травма, остро белодробно увреждане, хронична белодробна болест, удар, полипи, кисти, синовит, хронично и алергично възпаление, синдром на овариална хиперстимулация, белодробен и мозъчен оток, келоид, фиброза, цироза, синдром на карпален тунел, сепсис, възрастов респираторен дистрес синдром, синдром на полиорганова дисфункция, асцити и свързани с тумори изливи и оток.

14. Метод за повлияване на съдовата свръхпропускливост или получаването на оток при нуждаещ се от това пациент, включващ прилагане на споменатия пациент на съединение, представено с формула



и негови физиологично приемливи соли и биологично активни метаболити, където:

R е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: алифатна група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^1 е водород или -A-Z;

R^2 е водород или е избран от групата, състояща се от заместена или незаместена: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

A е $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_nS(O)-$ или $-(CH_2)_nS(O)_2-$;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, R^3CO-, $R^3OC(O)-$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от (C_3-C_6)-циклоалкил, бензен, пирол, изоксазол, изотиазол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, триазин, имидазол, фуран, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш

алкил, R^3O-, HO-, HOC(O)-, $R^3OC(O)$-, трихалометил, нитро, арил, -CN, $-C(O)NR^4R^5$ и $-NR^4R^5$;

R^3 във всеки един случай е независимо избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^4 и R^5 във всеки един случай са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)-циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; и

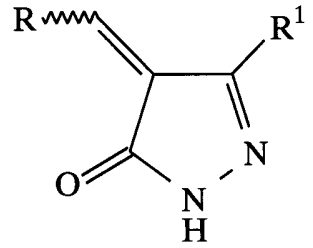
n е цяло число от 0 до 3.

15. Метод съгласно претенция 14, където въздействието върху получаването на оток е противоедемно.

16. Метод съгласно претенция 2, където споменатата протеинкиназа е серинкиназа.

17. Метод съгласно претенция 2, където споменатата протеинкиназа е треонинкиназа.

18. Съединение, представено със следната структурна формула



и негови физиологично приемливи соли, където:

R е избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: индол, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол, 4,5,6,7-тетрахидроиндол, бензоиндол, азаиндол, индазол, пиридин, хинолин, пиримидин, бензен, пиразин, пирол, пиразол, оксазол и тиазол;

R^1 е водород или -A-Z;

A е $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_nS(O)-$ или $-(CH_2)_nS(O)_2-$;

Z е -H, нисш алкил, аралкил, трихалометил, трихалометилкарбонил, $R^3OC(O)-$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, R^3CO-, R^3O- или пръстенна система, избрана от групата, състояща се от C_3-C_6 циклоалкан, изоксазол, изотиазол, имидазол, бензен, пирол, индол, пиридин, пиразин, пиримидин, бензотиазол, тетрахидрофуран, тиофен, имидазол, фуран, триазин, бензимидазол, пиридазин, хиноксалин, пиразол, оксазол, тиазол и техните N-оксиди, където споменатата пръстенна система може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, нисш алкил, R^3O-, HO-, HOC(O)-, $R^3OC(O)-$, трихалометил, нитро, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група, хетероциклил-алкилова група, -CN, $-C(O)NR^4R^5$ или - NR^4R^5;

R^3 във всеки един случай е независимо избран от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, нисша алкокси нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

R^4 и R^5 във всеки един случай са поотделно независимо водород или са избрани от групата, състояща се от заместени или незаместени: нисша алкилова група, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група;

евентуално R^4 и R^5 заедно с азотния атом, към който са прикачени, представляват морфолино, пиролидино, пиперидино, имидазол-1-ил, пиперазино, тиаморфолино, азепино или перхидро-1,4-диазепин-1-илови групи, всяка евентуално заместена с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси нисш алкил, ароматна група, (C_3-C_6)циклоалкилова група, хетероциклена група, аралкилова група, (C_3-C_6)циклоалкил-алкилова група и хетероциклил-алкилова група; и

n е цяло число от 0 до 3;

при условие, че когато R е незаместен индол-3-ил, R^1 не е -NH_2.

19. Съединение съгласно претенция 18, където

A е -NH-, -O-, -S-, -S(O)- или -$S(O)_2$-;

и Z е циклопропил, 3-пиридил или пиразинил.

20. Съединение съгласно претенция 18, където

A е -O-; и

Z е етил, n-пропил или изопропил.

21. Съединение съгласно претенция 18, където

A е $-CH_2-$; и

Z е фенил, като споменатият фенил е евентуално заместен с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от халогени, трихалометил, хидрокси, $-NR^4R^5$, нитро, $-CONR^4R^5$, нисша алкилова група, R^3O-, $-C(O)OR^4$ и $-OC(O)R^4$.

22. Съединение, избрано от групата, състояща се от

3-Циклопропил-4-{[(3,5-диметил-4-(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-(4-метил-1-пиперазинилметил)-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-

ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-(3,5-дибромо-4-хидроксибензилиден)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[4-(2-диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[4-(2-диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[3-(2-диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[3-(2-диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-

пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,4-диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-{(3,5-Диметил-4-[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-[(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметил-пирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинилметил)-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Пиридил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Пиридил)-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-[(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметил-пирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(3-морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-{[3-(4-метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(3-пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(4-оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-[(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(3-морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]--пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-{[3-(4-метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(3-пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(4-оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинилметил)-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Пиразинил-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Пиразинил-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Пиразинил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Имидазол-2-ил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-(имидазол-2-ил)-

2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(имидазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метоксииндол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-(1-Метилциклопропил)-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Пирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-

ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(3-морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламиноетил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-{[3-(4-метил-1-пиперазинилметил)-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(3-пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(4-оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(4-диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-(2-фурил))-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-[(морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[(3,5-Диметил-4-(4-метил-1-пиперазинил)метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинилметил)-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(1-Пиролидинилметил)-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Тиенил)-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метоксииндол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4,5-Тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Пирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-циклопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-циклопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-циклопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[4-(2-диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[4-(2-диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(3-етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[3-(2-диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[3-(2-диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(3,5-диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[3,5-диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-

пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-{[3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)-пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-{[3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетиламино-карбонил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(3,4-диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-циклопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-циклопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропокси-4-[(5-етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-циклопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(5-Пиримидинилетил)]-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-

2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метоксииндол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(5-Пиримидинилетил)]-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(5-Пиримидинилетил)]-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(5-пиримидинилетил)]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фенилетил)-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(4-Морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(4-Морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метоксииндол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фенилетил)-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-

пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[4-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[3-(2-Диметиламиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Хидроксифенил)етил]-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-[2-(4-хидроксифенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(4-бромопирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(4-хлоропирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(5-хлоропирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(5-трифлуорометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[4-(2-диметиламиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил-пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(3-етоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[3-(2-диметиламиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[3-(2-диметиламиноетиламинокарбонил-индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[4-(4-морфолиноетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[4-(4-морфолиноетиламинокарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[3-(4-морфолиноетоксикарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[3-(4-морфолиноетиламинокарбонилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-{[3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-{[3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-аминофенил)етил]-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(3,4-диетоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Ацетамидо-2-метоксикарбонилетил)индол-2-ил]метилен}-3-[2-(4-аминофенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Амино-2-карбоксиетил)индол-2-ил]метилен}-3-[2-(4-аминофенил)етил]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(5-етокси-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-[2-(4-Аминофенил)етил]-4-[(5-хлоро-4-метоксикарбонилметил-3-метоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Пиримидинил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диетиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Пиримидинил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Пиримидинил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Пиридазинил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметил-пирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(4-Метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Пиридазинил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-[(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Изоксазолил)-4-[(3-морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Изоксазолил)-4-{[3-(4-метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Изоксазолил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Изоксазолил)-4-[(3-пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-{[(4-метил-1-пиперазинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-[(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетаноламинометил-3,5-диметил-пирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Метил-3-изоксазолил)-4-[(3-морфолинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диетиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Метил-3-изоксазолил)4-{[3-(4-метил-1-пиперазинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Метил-3-изоксазолил)-4-{[3-(1-пиролидинил)метил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Метил-3-изоксазолил)-4-[(3-пиперидинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламино-4,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-(3,5-Дибромо-4-хидроксибензилиден)-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Метил-3-изоксазолил)-4-[(4-оксо-1,5,6,7-тетрахидроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-(1-3-[(диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрахидро-1*H*-2-индолилметилиден)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон,

3-Циклопропил-4-(1-4-[(1,1-диметиламино)метил]-3,5-диметил-1*H*-2-пиролилметилиден)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон, малеат

4-[1-(4-[[2-(Диметиламино)етил](метил)амино]метил-3,5-диметил-1*H*-2-пиролил)метилиден]-3-(2-пиразинил)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон,

4-(1-4-[2-(Диетиламино)етил]-3,5-диметил-1*H*-2-пиролилметилиден)-3-(2-пиразинил)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон,

4-1-[4-(3-Хлоропропаноил)-3,5-диметил-1*H*-2-пиролил]метилиден-3-(2-пиразинил)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон,

4-(1-3-[(Диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрахидро-1*H*-2-индолилметилиден)-3-(2-пиразинил)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон,

4-(1-4-[(Диметиламино)метил]-3,5-диметил-1*H*-2-пиролилметилиден)-3-(5-метил-3-изоксазолил)-4,5-дихидро-1*H*-5-пиразолон,

3-Циклопропил-4-[(4,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метоксифенилоксиметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Фенилоксиметил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофенилоксиметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метоксибензил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-{[4-(2-карбоксиетил)-3-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-{[3-(2-карбоксиетил)-4-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метилфенилоксиметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

2-Амино-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Фенилетил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Фениламино-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метилбензил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метилфениламино)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метоксифениламино)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлоробензил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофениламино)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Хлорофенилоксиметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Индол-3-ил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Метоксибензил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3,4-Диметоксибензил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метоксифенилетил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Фенилфенилоксиметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фенилпропил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Фенилпропил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хидроксифенилетил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метилфенилетил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Нитрофенилетил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Флуорофениламино)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофенилетил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)пирол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопентокси-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Трет-бутилуреидо-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(4-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Аминофенилетил)-4-[(4-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(1-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Аминофенилетил)-4-[(3,5-диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Карбамоилфенилетил)-4-[(3,5-диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-метоксикарбонил-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Аминофенилетил)-4-[(3,5-диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-хидроксифенилетил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Етоксикарбонилметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метоксифениламинокарбонилметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Карбоксиетил)-4-метилпирол-2-ил]метилен}-3-изопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклобутил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Пиридил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[[1-(3,5-дихлорофенил)пирол-2-ил]метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Пирол-2-ил)метилен]-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопентил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Метилциклопропил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-(Бензотиазол-2-ил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-4-(3-пиридил)]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Пирол-2-ил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Бензотиазол-2-ил)-4-[(4-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метилпирол-2-ил)метилен]-3-(-3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-етилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(5-фенилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Пропил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Метил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Изопропилфениламино)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Фениламино)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[1-(4-хидроксибутил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3-метилпирол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Карбокси-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-

2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Ацетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетилоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Карбоксипирол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофениламинокарбонилметил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-фенилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(тетрахидрофуран-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Карбокси-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3-метилпирол-2-ил]метилен}-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Метоксикарбонилетил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етоксикарбонил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Транс-2-фенилциклопропил)-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклохексил-4-[(пирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропиламино-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Карбоксипирол-2-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4[(4-Хлоропирол-2-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Бромопирол-2-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Пиразинил-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Пиридил)-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Карбокси-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3,5-диметил-4-(2-диметиламиноетилокси-карбонил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетилоксикарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он, малеат,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-морфолиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4,5-Тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-трифлуороацетамидометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-аминометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Бензотиазол-2-ил)-4-[(3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Бензотиазол-2-ил)-4-[(3,5-диметил-4-морфолинометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Карбоксипирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диетаноламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-трифлуороацетамидометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-етоксикарбонил-3-фенилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-фенил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етилпирол-2-ил)метилен]-3-фенил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,4-Ди(етоксикарбонил)пирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиридилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(1-метил-2-фенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Карбокси-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(5-нитропирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(4-нитропирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Карбоксипирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетиламинокарбонил)пирол-2-ил)метилен}-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Хлоро-3-метоксикарбонил-4-метоксикарбонилметилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-(2-Карбоксиетил)-4-метилпирол-2-ил]метилен}-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-трифлуорометил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Аминофенил)-4-[(3,5-Диметил-4-етоксикарбонилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-{[2-(4-морфолиноетил)аминокарбонилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Етоксикарбонил-3-фенилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Метил-1-пиперазинилметил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-пиперидинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[N-(2-диметиламиноетил)-N-метиламинометилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометил-4,5-тетраметиленпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он, малеат,

4-{[4-(3-Хлоропропионил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламинометилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-метил-3-изоксазолил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(4-хидроксипиперидинометил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Аминометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он, малеат,

4-{[4-(4-Бензилпиперидино)метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-хидроксиетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3,5-Диметил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3,5-Диметил-4-(2-хидроксиетил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(3-Диетиламинопропил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(3-хидроксипропил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламиноацетилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он, хидрохлорид,

4-[(3,5-Диметил-4-диметиламиноацетилпирол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[(2-диетиламиноетил)-3,5-диметил-4-пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-диметиламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(4-хидроксибутил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диетиламинобутил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил-N-оксид)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилацетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламиноацетил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-[3-(1-пиролидинилпропил)]пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Диметиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(диметиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етоксиоксалил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-{[1-(4-хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксифенилоксиметил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-фенилоксиметил-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофенилоксиметил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксибензил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метилфенилоксиметил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метилбензил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-фениламино-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метилфениламино)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксифениламино)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлоробензил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен)-3-(4-метоксибензил)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофениламино)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(3-метоксибензил)-2-пиразолин-5-он,

3-(3,4-Диметоксибензил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хидроксибензил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Хлорофенилоксиметил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(Индол-3-ил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксифенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-фенилфенилоксиметил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(2-фенилпропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(3-фенилпропил)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хидроксифенилетил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метилфенилетил)-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-нитрофенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-пропокси-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Флуорофениламино)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Аминофенилетил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(2-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(7-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопентил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксикарбонилфенилетил)-2-пиразолин-

5-он,

3-Изопропокси-4-[(1-изопропилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хидроксифенилетил)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофениламинокарбонилметил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етоксикарбонилметил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксифениламинокарбонилметил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Аминокарбонилетил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклобутил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Диметиламинокарбонилетил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[1-(4-хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(4-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопентил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(2-метилциклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклохексил-4-{[1-(4-хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-3-(4-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-(Бензотиазол-2-ил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(2-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-Диметиламино-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(пирол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(6-метоксибензотиазол-2-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(7-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-пропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-метил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-трифлуорометил-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-3-метил-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-3-трифлуорометил-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-3-(трет-бутил)-2-пиразолин-5-он,

3-Етоксикарбонил-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(2-метоксикарбонилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-(транс-2-фенил-1-циклопропил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклобутил-4-{[1-(4-хидроксибутил)индол-3-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(6-Карбокси-1-метилиндол-3-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-метокси-1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(1,7-диметилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-(тетрахидрофуран-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропиламино-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(6-Карбокси-1-метилиндол-3-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(1,7-Диметилиндол-3-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(5-метокси-1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Флуорофениламино)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-трифлуороацетамидо-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Аминофенилетил)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Амино-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хлорофенилетил)-4-[(индол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Изоксазолил)-4-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(1-Метилиндол-3-ил)метилен]-3-трет-бутил-2-пиразолин-5-он,

4-[(6-Карбокси-1-метилиндол-3-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{1-Метил-6-[2-(4-морфолино)етил]аминокарбонилиндол-3-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Хидроксифенилетил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Аминофенилетил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Метоксикарбонилфенилетил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Карбамоилфенилетил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-диметиламинометилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(1-метилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-(тетрахидрофуран-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-метоксииндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(5-нитроиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-изопропиламино-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Карбоксифенилетил)-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-2-ил)метилен]-3-фенил-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(3-метилиндол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-{[3-(2-метоксикарбонил-2-ацетамидоетил)индол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-[(индол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Етокси-4-{[3-(4-морфолинометил)индол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-(4-морфолинометил)индол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метоксииндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(5-Метоксииндол-2-ил)метилен]-3-(2-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоро-6,7-дихидроиндол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Хлоро-6,7-дихидроиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Оксо-1,5,6,7-дихидроиндол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Диметиламинометилиндол-2-ил)метилен]-3-етокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-бензил-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-{[1-(4-хидроксибутил)-7-азаиндол-3-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксифенилоксиметил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Амино-4-[(7-азаиндол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(4-метоксибензил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-фениламино-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(4-метилбензил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(4-хидроксифенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)-7-азаиндол-3-ил]метилен}-3-(4-хидроксифенилетил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-изопропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-циклобутил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(3-пиридил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-фенил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(4-флуорофениламино)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-пропил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-метил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-трифлуорометил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(трет-бутил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)-7-азаиндол-3-ил]метилен}-3-трифлуорометил-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(4-изопропилфениламино)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-(3-метилфениламино)-2-пиразолин-5-он,

4-{[1-(4-Хидроксибутил)-7-азаиндол-3-ил]метилен}-3-(3-метилфениламино)-2-пиразолин-5-он,

4-[(7-Азаиндол-3-ил)метилен]-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

3-Бензил-4-[(4-диметиламинофенил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинофенил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диметиламинофенил)метилен]-3-фенилетил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диметиламинофенил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(3-метилпиразол-4-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-метилпиразол-4-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Имидазол-2-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(имидазол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Имидазол-4-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(тиен-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(Индол-3-ил)метилен]-3-изопропил-1-метил-2-пиразолин-5-он,

3-Изопропокси-4-[(пирол-3-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

4-[(8-Хидроксихинолин-5-ил)метилен]-3-изопропокси-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-

пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3,5-диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[4-(2-циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3,5-диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3,5-диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-циклопропил-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(4-диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[4-(1-пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3-изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[4-(2-циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{(4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{4-[3-(4-пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[4-(4-диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-[(3-циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-циклопропил-4-(1-пиролидинилметил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3-циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3-циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3-циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{{3-циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил} метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-Циклопропил-4-{[3-циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Пиразинил-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

3-Пиразинил-4-{{4-[3-(4-пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил} метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-{[3-изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Фурил)-4-{{4-[3-(4-пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-фурил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(1-Пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-тиенил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Пиримидинил)-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(5-Пиримидинил)-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(5-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(2-Пиримидинил)-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(2-пиримидинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}-метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(3-Пиридазинил)-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(3-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

3-(4-Пиридазинил)-4-{{4-[3-(1-пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(4-пиридазинил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3,5-Диметил-4-(1-пиролидинилметилпирол-2-ил)метилен]-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3,5-диметилпирол-2-ил)метилен]-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-етиламиноетил)-пирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3,5-Диметил-4-(2-фениламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Диметил-4-[2-(4-пиридилметиламино)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Карбоксиетил)-3,5-диметилпирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Диетиламинометил-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(1-Пиролидинилметил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Изопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(1-Пиролидинил)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Изопропил-5-метил-4-(4-пиперидинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[3-(4-Пиридилметиламино)пропил]-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(4-Диметиламинобутил)-3-изопропил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-[(3-Циклопропил-4-диетиламинометил-5-метилпирол-2-ил)метилен]-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинил)етил]пирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[2-ди(метоксиетил)аминоетил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-4-(3-диетиламинопропил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-4-[3-(2,5-диметил-1-пиролидинил)пропил]-5-метилпирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(3-фенилметиламинопропил)пирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопропил-5-метил-4-[4-(1-пиролидинил)бутил]пирол-2-ил}метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропил-5-метил-4-(4-циклобутиламинобутил)пирол-2-ил]метилен}-3-(1,2,4-триазин-3-ил)-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]-3-трифлуорометилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-трет-бутилилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3-етил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Етил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Етил-4-(2-етиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Етил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-етилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-етилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклобутил-4-(2-диетиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклобутил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклобутил-4-(2-етиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-

пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклобутил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-циклобутилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-циклобутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопентил-4-(2-диетиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопентил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопентил-4-(2-етиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопентил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-циклопентилпирол-2-ил}-метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-циклопентилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклохексил-4-(2-диетиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклохексил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклохексил-4-(2-етиламиноетил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклохексил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-циклохексилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-циклохексилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-фенил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-фенил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-фенилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(4-метоксифенил)-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(4-метоксифенил)-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиридил)-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-

ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиридил)-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминоетил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-пиразинил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-пиразинил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-имидазоил)-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-имидазоил)-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{(5-Метил-3-(2-пиримидинил)-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиримидинил)-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(3-изоксазолил)-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(3-изоксазолил)-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-

пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-фурил)-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-фурил)-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Хидроксиметил-3-изопропил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Хидроксиметил-3-изопропил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-3,5-дициклопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Дициклопропил-4-[2-(1-пиролидинилетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламиноетил)-3,5-дициклопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Дициклопропил-4-[2-(4-пиридилметиламиноетил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)етил]-3,5-дициклопропилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламиноетил)-3,5-дициклопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{(5-Метил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]-3-трифлуорометилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]-3-трифлуорометилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-трифлуорометилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]-3-трет-бутилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]-3-трет-бутилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-трет-бутилпирол-2-ил} метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-трет-бутилилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-3-етил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-3-етил-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Етил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Етил-4-(2-етиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Етил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-етилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-етилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклобутил-4-(2-диетиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклобутил-4-(2-диметиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклобутил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклобутил-4-(2-етиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклобутил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-циклобутилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-циклобутилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопентил-4-(2-диетиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопентил-4-(2-диметиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопентил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопентил-4-(2-етиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклопентил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-циклопентилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-циклопентилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклохексил-4-(2-диетиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклохексил-4-(2-диметиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3-Циклохексил-5-метил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклохексил-4-(2-етиламинометил)-5-метилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{(3-Циклохексил-5-метил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-циклохексилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-циклохексилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-фенил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-фенил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-фенилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-фенилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(4-метоксифенил)-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(4-метоксифенил)-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]-пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-(4-метоксифенил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиридил)-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}-метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиридил)-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Аминометил)-5-метил-3-(2-пиридил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-пиразинил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-пиразинил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламинометил)-5-метил-3-пиразинилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-имидазоил)-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-имидазоил)-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламинометил)-5-метил-3-(2-имидазоил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиримидинил)-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-пиримидинил)-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]-пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{(4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламинометил)-5-метил-3-(2-пиримидинил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламиноетил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламиноетил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(3-изоксазолил)-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(3-изоксазолил)-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]-пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламинометил)-5-метил-3-(3-изоксазолил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-фурил)-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Метил-3-(2-фурил)-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламинометил)-5-метил-3-(2-фурил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Хидроксиметил-3-изопропил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{5-Хидроксиметил-3-изопропил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]-пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Циклопропиламинометил)-5-хидроксиметил-3-изопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диетиламинометил)-3,5-дициклопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Диметиламинометил)-3,5-дициклопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Дициклопропил-4-[2-(1-пиролидинилметил)]пирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[4-(2-Етиламинометил)-3,5-дициклопропилпирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{3,5-Дициклопропил-4-[2-(4-пиридилметиламинометил)]пирол-2-

ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{{4-[2-(1-Имидазоил)метил]-3,5-дициклопропилпирол-2-ил}метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-[(4-Циклопропиламинометил-3,5-дициклопропилпирол-2-ил)метилен]-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропиламинометил-5-метил-4-(2-диетиламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Циклопропиламинометил-5-метил-4-(2-хидроксиетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он,

4-{[3-Диметиламинометил-5-метил-4-(2-диетиламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он, и

4-{[3-Хидроксиметил-5-метил-4-(2-диетиламиноетил)пирол-2-ил]метилен}-3-пиразинил-2-пиразолин-5-он.

23. Съединение съгласно претенция 18, където съединението е смес от стереоизомери.

24. Съединение съгласно претенция 23, където стереоизомерите са енантиомери.

25. Съединение съгласно претенция 24, където стереоизомерите са E и Z изомери.

26. Съединение съгласно претенция 18, където съединението е смес от структурни изомери.

27. Съединение съгласно претенция 26, където структурните изомери са тавтомери.

28. Метод за инхибиране активността на една или повече протеинкинази, включващ прилагането на съединение съгласно претенция 18.

29. Метод съгласно претенция 28, където споменатото съединение се прилага на пациент, нуждаещ се от инхибиране на една или повече протеинкинази.

30. Метод съгласно претенция 29, където съединението е смес от стереоизомери.

31. Метод съгласно претенция 30, където стереоизомерите са енантиомери.

32. Метод съгласно претенция 30, където стереоизомерите са E и Z изомери.

33. Метод съгласно претенция 29, където съединението е смес от структурни изомери.

34. Метод съгласно претенция 29, където структурните изомери са тавтомери.

35. Метод съгласно претенция 29, където споменатата протеинкиназа е тирозинкиназа.

36. Метод съгласно претенция 35, където споменатата тирозинкиназа е избрана от групата, състояща се от KDR, Flt-1, Lck, Src, fyn, Lyn, Blk и yes.

37. Метод за повлияване на хиперпролиферативни смущения при пациент, включващ прилагане на споменатия пациент на съединение съгласно претенция 18.

38. Метод за повлияване на ангиогенеза при пациент, включващ прилагане на споменатия пациент на съединение съгласно претенция 18.

39. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 18 и фармацевтично приемлив носител или разредител.

40. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 22 и фармацевтично приемлив носител или разредител.

41. Съединение съгласно претенция 18, където R е заместен

с един или повече заместители, поотделно независимо избрани от групата, състояща се от халогени, нисши алкилови групи, R^3O-, хидрокси, HOC(O)-, $R^3OC(O)$-, $R^3OC(O)R^6$-, R^3OR^6-, трихалометил, трихалометилкарбонил, нитро, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, R^3CO-, $-(CH_2)_n-R^7$, $-C(O)(CH_2)_n-R^7$, $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-R^7$, $-O(CH_2)_nR^7$, $-C(O)NR^4(CH_2)_nR^7$, $-C(O)O(CH_2)_nR^7$, $-OC(O)(CH_2)_nR^7$, $-NR^4C(O)(CH_2)_nR^7$, $-R^6NR^4R^5$, $-R^6N(R^4)-R^6-R^7$, $-R^6N(R^6-R^7)_2$, $-R^6C(O)NR^4(CH_2)_nR^7$, $-R^6C(O)O(CH_2)_nR^7$, $-R^6OC(O)(CH_2)_nR^7$, $-R^6NR^4C(O)(CH_2)_nR^7$, $-R^6CH(C(O)OR^4)(NR^5C(O)R^4)$, евентуално заместена арилова и евентуално заместена аралкилова група;

където евентуално заместената арилова и евентуално заместената аралкилова групи са евентуално заместени с един или повече заместители, избрани от групата, състояща се от халоген, трихалометил, хидрокси, $-NR^4R^5$, нитро, $-CONR^4R^5$, нисша алкилова група, R^3O-, $-C(O)OR^4$ и $-OC(O)R^3$;

R^6 е нисша алкилова група или арилова група; и

R^7 е алкокси, халоалкил, нисш алкил пиперазин, хидрокси, R^3O-, $R^3C(O)$- или $-NR^4R^5$.

42. Съединение съгласно претенция 41, където R е пиролил, индолил, азаиндолил, фенил, пиразолил, имидазолил, тиенил, 4,5,6,7-тетрахидроиндолил или хинолинил.

43. Съединение съгласно претенция 42, където R е пирол-2-ил, пирол-3-ил, индол-2-ил, индол-3-ил, азаиндол-3-ил, пиразол-4-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, тиен-2-ил или хинолин-5-ил.

44. Съединение съгласно претенция 18 или 43, където R^1 е трифлуорометил, амино, циклопропиламино, метил, етил, пропил, изопропил, циклопропил, 2-метилциклопропил, 2,2,3,3-тетраметилциклопропил, 2-фенилциклопропил, циклобутил,

циклопентил, циклохексил, -$(CH_2)_p$-O-фенил, -$(CH_2)_p$-O-(4-метоксифенил), -$(CH_2)_p$-O-(4-хлорофенил), -$(CH_2)_p$-O-(4-метилфенил), -$(CH_2)_p$-O-(3-метилфенил), -$(CH_2)_p$-O-(4-фенилфенил), -$(CH_2)_p$-O-(4-хидроксифенил), -$(CH_2)_p$-O-(4-нитрофенил), -$(CH_2)_p$-O-(4-аминофенил), -$(CH_2)_p$-O-(4-карбамоилфенил), -$(CH_2)_p$-O-(4-метоксикарбонилфенил), -NH-фенил, -NH-(4-метоксифенил), -NH-(4-хлорофенил), -NH-(4-флуорофенил), -NH-(4-изопропилфенил), изопропокси, етокси, циклопентокси, -$(CH_2)_p$-индолил, -$(CH_2)_p$-пиридил, -$(CH_2)_p$-бензотиазолил, -$(CH_2)_p$-пиролил, -$(CH_2)_p$-тетрахидрофурил, -$(CH_2)_p$-пиразинил, -$(CH_2)_p$-фурил, -$(CH_2)_p$-тиенил, -$(CH_2)_p$-фенил, -$(CH_2)_p$-изоксазолил, -$(CH_2)_p$-(5-метилизоксазолил), -$(CH_2)_p$-пиримидинил, -$(CH_2)_p$-пиридазинил, -$(CH_2)_n$-C(O)-OMe, -$(CH_2)_n$-C(O)-OEt и

бензил, евентуално заместен с един или повече Cl, F, OMe, метил или амино,

където p е цяло число от 1 до 3.

45. Съединение съгласно претенция 44, където R е евентуално заместен с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от Br, Cl, F, аминометил, N,N-диметиламинометил, карбокси, карбоксиметил, карбоксиетил, карбонилметил, карбонилетил, метоксикарбонил, етоксикарбонил, фенил, 4-морфолинометил, -C(O)-O-$(CH_2)_2$-$N(Me)_2$, -C(O)-O-$(CH_2)_2$-$N(Et)_2$, -C(O)-O-CH_2-$N(Me)_2$, -C(O)-O-$(CH_2)_2$-$N(Me)_2$, -C(O)-NH-$(CH_2)_2$-$N(Me)_2$, -CH_2-NH-C(O)-CF_3 и евентуално заместена група, избрана от групата, състояща се от метил, етил, пропил, изопропил, бутил и фенил, където евентуално заместената група е евентуално заместена с един или повече Br, Cl, F, хидрокси, нитро, амино или нисш алкил.