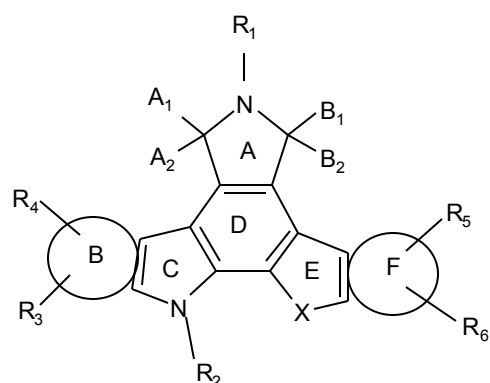


1. Спосіб ідентифікації сполуки, яка модулює активність кіназного білка множинних ліній і підвищує виживаність клітин або загибель клітин, що включає наступні етапи:
 - (а) контактування вказаної клітини або клітинного екстракту, що містить вказаний кіназний білок множинних ліній, з вказаною сполукою;
 - (b) визначення того, чи впливає вказана сполука на активність вказаного кіназного білка множинних ліній; і
 - (с) визначення того, чи підвищує вказана сполука виживаність клітин або загибель клітин.
2. Спосіб за п.1, де вказана сполука підвищує активність кіназного білка множинних ліній і підвищує виживаність клітин.
3. Спосіб за п.1, де вказана сполука знижує активність кіназного білка множинних ліній і підвищує загибель клітин.
4. Спосіб за п.1, де вказана сполука, що знижує активність кіназного білка множинних ліній, може бути використана для лікування нейродегенеративного стану.
5. Спосіб за п. 1, де вказана сполука, що знижує активність кіназного білка множинних ліній, може бути використана для лікування запалення.
6. Спосіб за будь-яким з пп.2-5, де вказаний білок вибраний з групи, що складається з кінази множинних ліній 1, кінази множинних ліній 2, кінази множинних ліній 3, кінази, що несе лейцинову „блискавку”, кінази, що несе подвійну лейцинову „блискавку”, і кінази множинних ліній 6.
7. Спосіб за п. 6, де вказану клітину піддають контакту *in vitro*.
8. Спосіб за п. 6, де вказану клітину піддають контакту *in vivo*.
9. Спосіб за п. 6, при якому вказана активність білка визначається за допомогою аналізу кіназ *in vitro* або аналізу зв'язування.
10. Спосіб за п. 6, де вказаною клітиною є нервова клітина.
11. Спосіб за п. 6, де вказану активність білка визначають шляхом вимірювання активності або рівня фосфорилування субстрату вказаного білка.
12. Спосіб за п. 6, де вказану активність білка визначають шляхом вимірювання активності субстрату вказаного білка.
13. Спосіб за п. 11 або 12, при якому вказаний субстрат вибраний з групи, що складається з JNK1, JNK2, JNK3, ERK1, ERK2, p38 α , p38 β , p38 γ , p38 δ , MEK1, MEK2, MKK3, MKK4 (SEK1), MEK5, MKK6, MKK7, jun, ATF2, ELK1 і гомолога AEX-3 ссавців.
14. Спосіб за п. 6, де вказана активність білка визначається шляхом вимірювання активності субстрату вказаного білка, кількості субстрату вказаного білка або мРНК, що кодує вказаний субстрат вказаного білка.
15. Спосіб за п. 6, де вказана активність білка визначається шляхом вимірювання активності субстрату вказаного білка, кількості вказаного білка або мРНК, що кодує вказаний білок.
16. Спосіб за п. 6, при якому вказане підвищення виживаності клітин або загибелі клітин визначається шляхом використання клітин підвищеного ризику загибелі і порівнянням кількості живих клітин, які зазнавали контакту з вказаною сполукою, з кількістю живих клітин, які не контактували з вказаною сполукою.
17. Спосіб за п. 6, де вказаними клітинами є первинні ембріональні клітини мотонейронів.
18. Спосіб за п. 6, де вказані клітини надекспресують вказаний кіназний білок множинних ліній.
19. Спосіб за п. 2, де вказане підвищення виживаності клітин визначається шляхом спостереження за зменшенням апоптозу.
20. Спосіб за п. 3, де вказане підвищення загибелі клітин визначається шляхом спостереження за збільшенням апоптозу.
21. Спосіб за п. 6, де вказана клітина залучена до нейродегенеративного захворювання.
22. Спосіб за п. 6, де вказана клітина залучена до запалення.
23. Сполука формули:



де:

В і F, кожний, незалежно, утворюють з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, або ненасичене 6-членне карбоциклічне ароматичне кільце, в якому від одного до трьох атомів вуглецю можуть бути заміщені атомами азоту; або ненасичене 5-членне карбоциклічне ароматичне кільце, в якому або один атом вуглецю замінений на атом кисню, азоту або сірки; або два атоми вуглецю замінені на атоми сірки і азоту, або атоми кисню і азоту; R₁ являє собою H, алкіл, що містить 1-4 атоми вуглецю, арил, арилалкіл, гетероарил і гетероарилалкіл; COR⁹, де R⁹ є алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю, або арилом, переважно фенілом або нафтилом; -OR¹⁰, де R¹⁰ є H або алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю; -CONH₂, -NR⁸, -(CH₂)_nNR⁸, де n є цілим числом від 1 до 4; або -O(CH₂)_nNR⁸; і або

R^7 і R^8 незалежно є Н або алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю; або R^7 і R^8 об'єднані разом, утворюючи зв'язану групу загальної формули $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$, де X^1 є О, S або CH_2 ;

R_2 є Н, $-SO_2R^9$, $-CO_2R^9$, $-COR^9$, алкілом, що містить 1-8 атомів вуглецю, переважно алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкенілом, що містить 1-8 атомів вуглецю, переважно алкенілом, що містить 1-4 атоми вуглецю, або алкінілом, що містить 1-8 атомів вуглецю, переважно алкінілом, що містить 1-4 атоми вуглецю; або моносахаридом, що містить 5-7 атомів вуглецю, де кожна гідроксильна група моносахариду незалежно є або незаміщеною, або заміщена Н, алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкілкарбонілоксигрупою, що містить 2-5 атомів вуглецю або алкоксигрупою, що містить 1-4 атоми вуглецю; і або кожний алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, алкеніл, що містить 1-8 атомів вуглецю, або алкініл, що містить 1-8 атомів вуглецю, або кожний алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, алкеніл, що містить 1-8 атомів вуглецю, або алкініл, що містить 1-8 атомів вуглецю, незалежно заміщений 1-3 арилом, що містить 6-10 атомів вуглецю, переважно фенілом, або нафтилом; гетероарилом, F , Cl , Br , I , $-CN$, $-NO_2$, OH , $-OR^9$, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, $-OCOR^9$, $-OCONHR^9$, $-O$ -тетрагідропіранілом, NH_2 , $-NR^7R^8$, $-NR^{10}COR^9$, $-NR^{10}CO_2R^9$, $-NR^{10}CONR^7R^8$, $-NHC(=NH)NH_2$, $NR^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_yR^{11}$, де R^{11} є Н або алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю, арилом, що містить 6-10 атомів вуглецю, переважно фенілом або нафтилом, або гетероарилом, і у дорівнює 1 або 2; $-SR^{11}$, $-CO_2R^9$, $-CONR^7R^8$, $-CHO$, COR^9 , $-CH_2OR^7$, $-CH=NNR^{11}R^{12}$, $-CH=NOR^{11}$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$, $-PO(OR^{11})_2$, або $-OR^{14}$, де R^{14} є залишком амінокислоти після видалення гідроксиду карбоксильної групи;

і або

R^{12} і R^{13} незалежно є Н або алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю, арилом, що містить 6-10 атомів вуглецю, переважно фенілом або нафтилом, або гетероарилом; або

R^{12} і R^{13} об'єднані разом, утворюючи зв'язуючу групу, переважно $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2$;

кожний з радикалів R_3 , R_4 , R_5 і R_6 незалежно вибраний з Н, арилу, переважно арилу, що містить 6-10 атомів вуглецю, більш переважно фенілу або нафтилу;

гетероарили: F , Cl , Br , I , $-CN$, CF_3 , $-NO_2$, OH , $-OR^9$, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, $-OCOR^9$, $-OCONHR^9$, NH_2 , $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{14}$, $-NR^7R^8$, $-NR^{10}COR^9$, $-NR^{10}CONR^7R^8$, $-SR^{11}$, $-S(O)_yR^{11}$, де у дорівнює 1 або 2; $-CO_2R^9$, $-COR^9$, $-CONR^7R^8$, $-CHO$, $-CH=NOR^{11}$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSR^9$, де n є цілим числом від 1 до 4, $-(CH_2)_nS(O)_yR^9$, $-CH_2SR^{15}$, де R^{15} є алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю; $-CH_2S(O)_yR^{14}$, $-(CH_2)_nNR^7R^8$, $-(CH_2)_nNHR^{14}$, алкілу, що містить 1-8 атомів вуглецю, переважно алкілу, що містить 1-4 атоми вуглецю; алкенілу, що містить 1-8 атомів вуглецю, переважно алкенілу, що містить 1-4 атоми вуглецю; алкінілу, що містить 1-8 атомів вуглецю, переважно алкінілу, що містить 1-4 атоми вуглецю; і або кожний алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, алкеніл, що містить 1-8 атомів вуглецю або алкініл, що містить 1-8 атомів вуглецю, незаміщений; або кожний алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, алкеніл, що містить 1-8 атомів вуглецю, або алкініл, що містить 1-8 атомів вуглецю, заміщений;

X є або незаміщеним алкіленом, що містить 1-3 атомів вуглецю; або

X є алкіленом, що містить 1-3 атомів вуглецю, заміщеним однією R_2 групою, переважно OR^{10} , $-SR^{10}$, R^{15} , де R^{15} є алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю; фенілом, нафтилом, арилалкілом, що містить 7-14 атомів вуглецю, переважно бензилом; або

X являє собою $-CH\equiv N$, $-CH(OH)-CH(OH)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(R_{10})_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=NOR_{11})-$, $-C(OR_{11})(R_{11})-$, $-C(=O)CHR_{15}-$, $-CHR_{15}C(=O)-$, $-C(=NOR_{11})CHR_{15}-$, $-CHR_{15}C(=NOR_{11})-$, $-CH_2Z-$, $-Z-CH_2-$, $-CH_2ZCH_2-$, де Z являє собою $C(OR^{11})(R^{11})$, O , S , $C(=O)$, $C(=NOR^{11})$, або NR^{11} ;

або

A_1 і A_2 разом і при цьому кожний незалежно є Н, Н; Н, $-OR^{11}$; Н, $-SR^{11}$; Н, $-NR^{11}R^{12}$; або разом являють собою $=S$ або $=NR^{11}$; B_1 і B_2 разом являють собою О; і кожний з радикалів R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і X мають значення, визначені вище;

або

A_1 і A_2 разом являють собою О, і B_1 і B_2 разом і при цьому кожний незалежно є Н, Н; Н, $-OR^{11}$; Н, $-SR^{11}$; Н, $-NR^{11}R^{12}$; або разом являють собою $=S$ або $=NR^{11}$; і кожний з радикалів R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і X мають значення, визначені вище.

24. Сполука за п. 23, де A_1 , A_2 , R_1 , R_3 і R_4 є Н; B_1 і B_2 разом являють собою О;

R_2 є CH_2CH_2OH ; R_5 і R_6 являють собою OCH_3 ; і X являє собою CH_2 .

25. Сполука за п. 23, де A_1 , A_2 , R_1 , R_3 , R_5 і R_6 є Н; B_1 і B_2 разом являють собою О; R_2 є CH_2CH_2OAc ; R_4 є Br ; і X являє собою CH_2 .

26. Сполука за п. 23, де A_1 , A_2 , R_1 , R_3 , R_5 і R_6 є Н; B_1 і B_2 разом являють собою О; R_2 є CH_2CH_2OAc ; R_4 є $CH_2CH_2(2-Pyr)$; і X являє собою CH_2 .

27. Сполука за п. 23, де A_1 , A_2 , R_1 , R_3 , R_5 і R_6 є Н; B_1 і B_2 разом являють собою О; R_2 є Н; R_4 означає $CH_2CH_2(2-пiримiдинiл)$; і X являє собою CH_2 .

28. Сполука за п. 23, де A_1 , A_2 , R_1 , R_3 , R_5 і R_6 є Н; B_1 і B_2 разом являють собою О; R_2 є Н; R_4 є $CH_2CH_2(2-Pyr)$; і X являє собою CH_2 .

29. Сполука за п. 23, де A_1 , A_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 і R_6 є Н; B_1 і B_2 разом являють собою О; R_4 означає $CH_2CH_2(2-пiридазинiл)$; і X являє собою CH_2 .

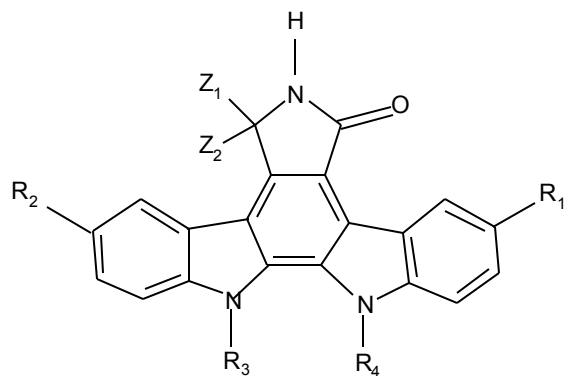
30. Сполука за п. 23, де A_1 , A_2 , R_1 , R_3 , R_4 , R_5 і R_6 є Н; B_1 і B_2 разом являють собою О; R_2 означає CH_2CH_2OH ; і X являє собою CH_2 .

31. Сполука за п. 23, де A_1 , A_2 , R_1 , R_3 , R_4 , R_5 і R_6 є Н; B_1 і B_2 разом являють собою О; R_2 означає $CH_2CH_2CH_2OH$; і X являє собою CH_2 .

32. Сполука за п. 23, де A_1 , A_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 і R_6 є Н; B_1 і B_2 разом являють собою О; і X являє собою S.

33. Сполука за п. 23, в якій A_1 , A_2 , R_1 , R_3 , R_4 , R_5 і R_6 є Н; B_1 і B_2 разом являють собою О; R_2 означає $CH_2CH_2CH_2NHCO(4-(OH)Ph)$; і X являє собою CH_2 .

34. Сполука за п. 23, де вказана сполука має формулу:



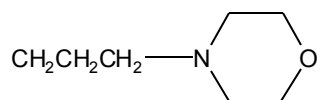
де:

Z_1 являє собою Н і Z_2 являє собою Н, або Z_1 і Z_2 , взяті разом, утворюють $=O$;

R_1 являє собою Н або Br;

R_2 являє собою Н;

R_3 являє собою Н, $CH_2CH=CH_2$, $CH_2CH_2CH_2OH$, або



і R_4 являє собою Н, $CH_2CH=CH_2$ або $CH_2CH_2CH_2OH$.

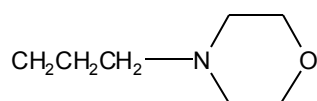
35. Сполука за п. 34, де R_1 , R_2 , R_4 , Z_1 і Z_2 є Н, і R_3 являє собою $CH_2CH=CH_2$.

36. Сполука за п. 34, де R_1 є Br, а R_2 , R_3 , R_4 , Z_1 і Z_2 є Н.

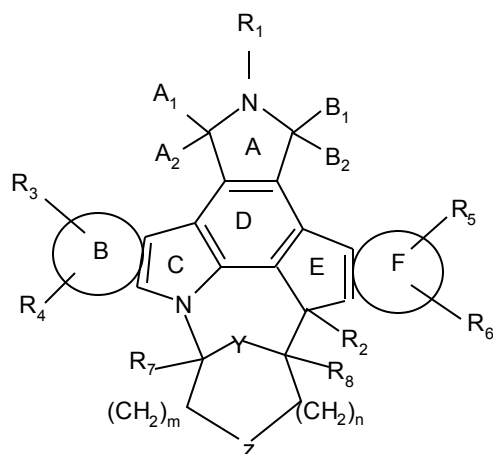
37. Сполука за п. 34, де R_1 , R_2 , Z_1 і Z_2 є Н, а R_3 і R_4 являють собою $CH_2CH=CH_2$.

38. Сполука за п. 34, де R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 і Z_2 є Н, а R_4 являє собою $CH_2CH=CH_2$.

39. Сполука за п. 34, в якій R_1 , R_2 , Z_1 і Z_2 є Н, і R_3 і R_4 являють собою $CH_2CH_2CH_2OH$; або R_1 , R_2 , Z_1 і Z_2 є Н, і R_3 являє собою



40. Сполука за п. 23 формули



де:

кільце В і кільце F, незалежно, і кожне разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, вибрані з групи, що складається з:

а) ненасиченого 6-членного карбоциклічного ароматичного кільця, в якому від 1 до 3 атомів вуглецю можуть бути заміщені атомами азоту;

б) ненасиченого 5-членного карбоциклічного ароматичного кільця і

с) ненасиченого 5-членного карбоциклічного ароматичного кільця, в якому або

1) один атом вуглецю заміщений атомом кисню, азоту або сірки;

2) два атоми вуглецю заміщені атомами сірки і азоту, атомами кисню і азоту, або двома атомами азоту; або

3) три атоми вуглецю заміщені трьома атомами азоту;

R_1 вибраний з групи, що складається з:

а) Н, заміщеного або незаміщеного алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного арилалкілу, заміщеного або незаміщеного гетероарили, або заміщеного або незаміщеного гетероарилалкілу;

б) $-C(=O)R^9$, де R^9 вибраний з групи, що складається з алкілу, арилу і гетероарили;

с) $-OR^{10}$, де R^{10} вибраний з групи, що складається з Н і алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю;

д) $-C(=O)NH_2$, $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_pOR^{10}$, $-O(CH_2)_pOR^{10}$ і $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, де р дорівнює від 1 до 4; і де або

1) кожний з радикалів R^{11} і R^{12} незалежно вибраний з групи, що складається з Н і алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю; або

2) R^{11} і R^{12} , взяті разом, утворюють зв'язуючу групу формули $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$, де X^1 вибраний з групи, що складається з $-O-$, $-S-$ і $-CH_2-$;

R_2 вибраний з групи, що складається з Н, алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, $-OH$, алкоксигрупи, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, $-OC(=O)R^9$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-O(CH_2)_pOR^{10}$, заміщеного або незаміщеного арилалкілу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, і заміщеного або незаміщеного гетероарилалкілу; кожний з радикалів R_3 , R_4 , R_5 і R_6 незалежно вибраний з групи, що складається з:

а) Н, арилу, гетероарили, F, Cl, Br, I, $-CN$, CF_3 , $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)R^9$, $-OC(=O)NR^2R_7$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-O(CH_2)_pOR^{10}$, $-CH_2OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}C(=O)R^9$;

б) $-CH_2OR^{14}$, де R^{14} є залишком амінокислоти після видалення гідроксилу карбоксильної групи;

с) $-NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-CO_2R^2$, $-C(=O)R^2$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-CH=NOR^2$, $-CH=NR^9$, $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_pNHR^{14}$, або $-CH=NNR^{2A}$ де R^{2A} являє собою те ж, що і R^2 ;

д) $-S(O)_yR^2-(CH_2)_pS(O)_yR^9$, $-CH_2S(O)_yR^{14}$, де у дорівнює 0, 1 або 2;

е) алкілу, що має від 1 до 8 атомів вуглецю, алкенілу, що має від 2 до 8 атомів вуглецю, і алкінілу, що має від 2 до 8 атомів вуглецю, де

1) кожна з алкільної, алкенільної або алкінільної груп незаміщена; або

2) кожна з алкільної, алкенільної або алкінільної групи заміщена групами в кількості від 1 до 3, вибраними з групи, що складається з арилу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, гетероарили, арилалкоксигрупи, гетероциклоалкоксигрупи, гідроксіалкоксигрупи, алкоксіалкоксигрупи, гідроксіалкілітигруппи, алкоксіалкілітигруппи, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-X^2(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-X^2(CH_2)_pC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-X^2(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-X^2(CH_2)_pCO_2R^9$, $-X^2(CH_2)_pS(O)_yR^9$, $-X^2(CH_2)_pNR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $OC(=O)R^9$, $-OC(=O)NR^2$, $-O-$ тетрагідропіранілу, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}C(=O)R^9$, $-NR^{10}CO_2R^9$, $-NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NHC(=NH)NH_2$, $NR^{10}S(O)_2R^9$, $-S(O)_yR^9$, $-CO_2R_2$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R_2$, $-CH_2OR^{10}$, $-CH=NNR^{2A}$, $-CH=NOR_2$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $-S(=O)_2NR^{2A}$, $-P(=O)(OR^{10})_2$, $-OR^{14}$ і моносахариду, що має від 5 до 7 атомів вуглецю, де кожна гідроксильна група моносахариду незалежно або незаміщена, або заміщена Н, алкілом, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, алкілкарбонілоксигрупою, що має від 2 до 5 атомів вуглецю, або алкоксигрупою, що має від 1 до 4 атомів вуглецю;

X^2 являє собою O, S або NR^{10} ;

кожний з радикалів R_7 і R_8 незалежно вибраний з групи, що складається з Н, алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного арилалкілу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного гетероарилалкілу, $-(CH_2)_pOR^{10}$, $(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$ і $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$; або R_7 і R_8 , взяті разом, утворюють зв'язуючу групу формули $-CH_2-X^3-CH_2-$, де X^3 являє собою X^2 або зв'язок;

кожний з m і n незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

Y вибраний з групи, що складається з $-O-$, $-S-$, $N(R^{10})-$, $-N^+(O^-)(R^{10})-$, $-N(OR^{10})-$ і $-CH_2-$;

Z вибраний з групи, що складається із зв'язку, $-O-$, $-CH=CH-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-CH(OR^{10})-$, $-N(R^{10})-$, $-N(OR^{10})-$, $CH(NR^{11}R^{12})-$, $-C(=O)N(R^{17})-$, $-N(R^{17})C(=O)-$, $-N(S(O)_yR^9)-$, $-N(S(O)_yNR^{11}R^{12})-$, $-N(C(=O)R^{17})-$, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-N^+(O^-)(R^{10})-$, $CH(OH)-CH(OH)-$, і $-CH(O(C=O)R^9)CH(OC(=O)R^{9A})-$, де R^{9A} являє собою те ж, що і R^9 ;

R^{15} і R^{16} незалежно вибрані з групи, що складається з Н, $-OH$, $-C(=O)R^{10}$, $-O(C=O)R^9$, гідроксіалкілу і $-CO_2R^{10}$;

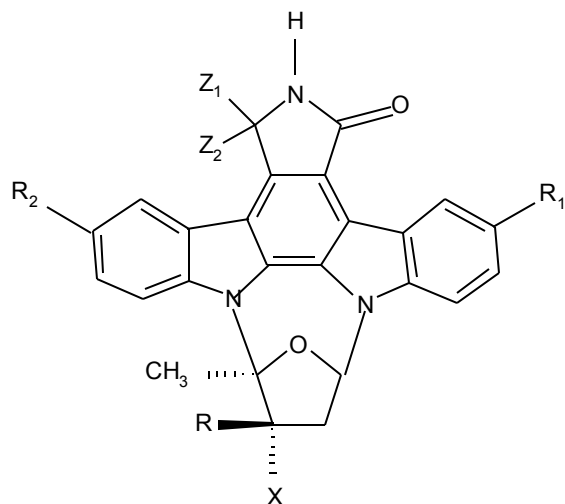
R^{17} вибраний з групи, що складається з Н, алкілу, арилу і гетероарили;

A_1 і A_2 вибрані з групи, що складається з Н, Н; Н, OR^2 ; Н, $-SR^2$; Н, $-N(R^2)_2$; і групи, в якій A_1 і A_2 , взяті разом, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з $=O$, $=S$ і $=NR^2$;

B_1 і B_2 вибрані з групи, що складається з Н, Н; Н, $-OR^2$; Н, $-SR^2$; Н, $-N(R^2)_2$; і групи, в якій B_1 і B_2 , взяті разом, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з $=O$, $=S$ і $=NR^2$;

за умови, що щонайменше одна з пар A_1 і A_2 або B_1 і B_2 утворюють $=O$.

41. Сполука за п. 23 формули

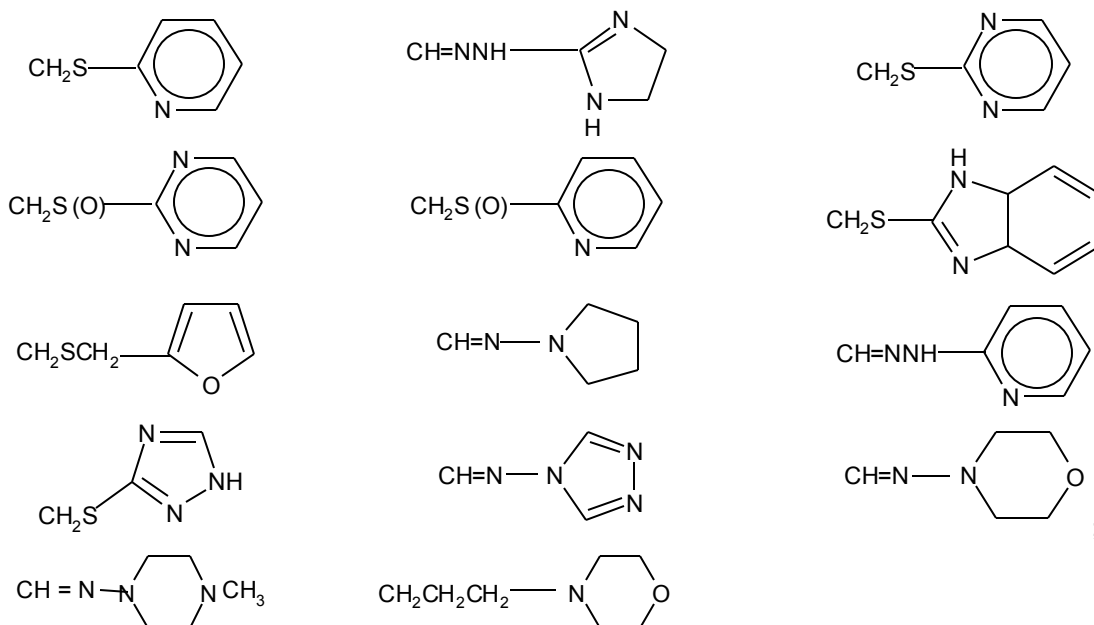


де:

Z_1 являє собою H і Z_2 являє собою H, або Z_1 і Z_2 , взяті разом, утворюють =O;

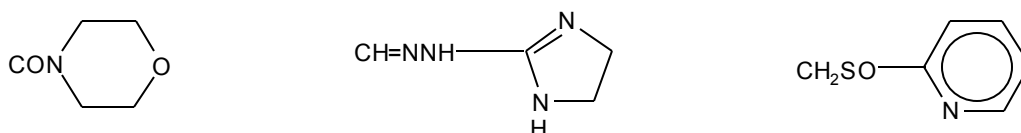
R_1 вибраний з групи, що складається з H, Cl, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, Br, $\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{NHCONHC}_6\text{H}_5$, $\text{NHCONHC}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_3 , $\text{CH}_2\text{OCONHC}_2\text{H}_5$, NHCO_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, OH, О-н-пропілу, $\text{CH}=\text{NNH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{CH}=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{S}[3-(1,2,4\text{-триазину})]$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$,

і



R_2 вибраний з групи, що складається з H, Br, Cl, I, $\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCONHC}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{S}[3-(1,2,4\text{-триазину})]$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ і CH_2OH ;

X вибраний з групи, що складається з H, CH_2OH , CH_2NH -серину, CO_2CH_3 , CONHC_6H_5 , $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_3$, CH_2N_3 , CONHC_2H_5 , CH_2NH -гліцину, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-$, CONH_2 , CONHC_3H_7 , CH_2NH -серину, CH_2SOCH_3 , $\text{CH}=\text{NOH}$, CH_2NH -проліну, $\text{CH}_2\text{CH}_2(2\text{-піридилу})$, $\text{CH}=\text{NNHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)$, $-\text{OH}$, $\text{CH}=\text{NNHCONH}_2$, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$, $\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{SOC}_6\text{H}_5$, CO_2H -гексилю, CONHCH_3 , $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$;



і

R вибраний з групи, що складається з OH і OCH_3 .

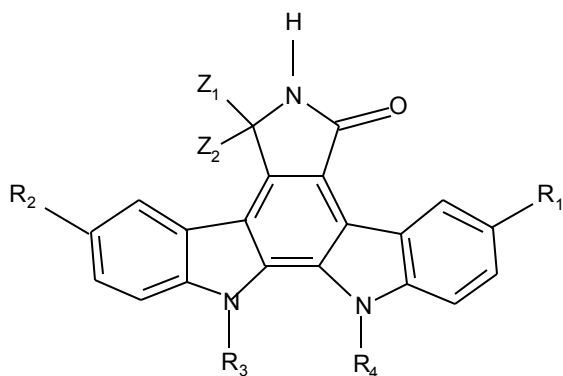
42. Сполука за п. 41, де Z_1 і Z_2 є H; X являє собою CO_2CH_3 ; R_1 являє собою $\text{NHCONHC}_2\text{H}_5$; R_2 являє собою $\text{CH}_2\text{CH}_2(2\text{-піридилу})$; і R являє собою OH.

43. Сполука за п. 41, де Z_1 і Z_2 є H; X являє собою CO_2CH_3 ; R_1 і R_2 являють собою $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$; і R являє собою OH.

44. Сполука за п. 41, де Z_1 і Z_2 є H; X являє собою CO_2CH_3 ; R_1 і R_2 являють собою $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$; і R являє собою OH.

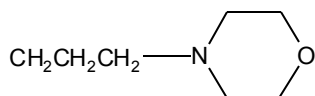
45. Сполука за п. 41, де Z_1 , Z_2 , R_1 і R_2 є H; X являє собою CO_2CH_3 ; і R являє собою OH.

46. Сполука за п. 41, де Z_1, Z_2, R_1 і R_2 є H; X являє собою $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$; і R являє собою OH.
47. Сполука за п. 41, де Z_1, Z_2, R_1 є H; R_2 являє собою CH_2OH ; X являє собою CO_2CH_3 ; і R являє собою OH.
48. Сполука за п. 41, де Z_1 і Z_2 є H; R_1 і R_2 являють собою $\text{H}_2\text{S}(3\text{-}[1,2,4\text{-триазин}])$; X являє собою CO_2CH_3 ; і R являє собою OH.
49. Сполука за п. 41, де Z_1 і Z_2 є H; R_1 є Br; R_2 є I; X являє собою CO_2CH_3 ; і R являє собою OH.
50. Сполука за п. 41, де Z_1 і Z_2 є H; R_1 і R_2 являють собою $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$; X являє собою CO_2CH_3 ; і R являє собою OH.
51. Сполука за п. 41, де Z_1, Z_2, R_1 і R_2 є H; X являє собою CO_2CH_3 ; і R являє собою OCH_3 .
52. Сполука за п. 41, де Z_1 і Z_2 , взяті разом, утворюють $=\text{O}$; R_1 і R_2 є Br; X являє собою CO_2CH_3 ; і R являє собою OH.
53. Спосіб модулювання активності кіназного білка множинних ліній, що включає контактування вказаного білка або клітини, що містить вказаний білок, із сполукою, що має формулу



де:

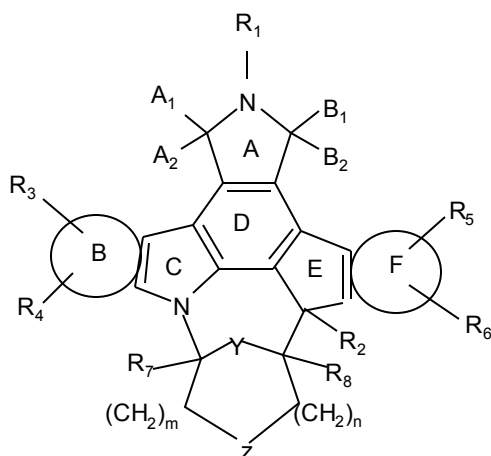
- Z_1 являє собою H і Z_2 являє собою H, або Z_1 і Z_2 , взяті разом, утворюють $=\text{O}$;
- R_1 являє собою H або Br;
- R_2 являє собою H;
- R_3 являє собою H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, або



і

- R_4 являє собою H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ або $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

54. Спосіб модулювання активності кіназного білка множинних ліній, що включає контактування вказаного білка або клітини, що містить вказаний білок, із сполукою, що має формулу



де:

- кільце B і кільце F, кожне, незалежно, разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, вибрані з групи, що складається з:
- ненасиченого 6-членного карбоциклічного ароматичного кільця, в якому від 1 до 3 атомів вуглецю можуть бути заміщені атомами азоту;
 - ненасиченого 5-членного карбоциклічного ароматичного кільця; і
 - ненасиченого 5-членного карбоциклічного ароматичного кільця, в якому або 1) один атом вуглецю заміщений атомом кисню, азоту або сірки;

2) два атоми вуглецю заміщені атомами сірки і азоту, атомами кисню і азоту, або двома атомами азоту, або

3) три атоми вуглецю заміщені трьома атомами азоту;

R_1 вибраний з групи, що складається з:

a) H, заміщеного або незаміщеного алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного арилалкілу, заміщеного або незаміщеного гетероарилу, або заміщеного або незаміщеного гетероарилалкілу;

b) $-C(=O)R^9$, де R^9 вибраний з групи, що складається з алкілу, арилу і гетероарилу;

c) $-OR^{10}$, де R^{10} вибраний з групи, що складається з H і алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю;

d) $-C(=O)NH_2$, $-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_pOR^{10}$, $-O(CH_2)_pOR^{10}$ і $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, де p дорівнює від 1 до 4; і де або

1) кожний з радикалів R^{11} і R^{12} незалежно вибраний з групи, що складається з H і алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю; або

2) R^{11} і R^{12} , взяті разом, утворюють зв'язуючу групу формули $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$ де X^1 вибраний з групи, що складається з $-O-$, $-S-$ і $-CH_2-$;

R^2 вибраний з групи, що складається з H, алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, $-OH$, алкоксигрупи, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, $-OC(=O)R^9$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-O(CH_2)_pOR^{10}$, заміщеного або незаміщеного арилалкілу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, і заміщеного або незаміщеного гетероарилалкілу;

кожний з радикалів R_3 , R_4 , R_5 і R_6 незалежно вибраний з групи, що складається з:

a) H, арилу, гетероарилу, F, Cl, Br, I, $-CN$, CF_3 , $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)R^9$, $-OC(=O)NR^2R^7$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-O(CH_2)_pOR^{10}$, $-CH_2OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}C(=O)R^9$;

b) $-CH_2OR^{14}$, де R^{14} є залишком амінокислоти після видалення гідроксиду карбоксильної групи;

c) $-NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-CO_2R^2$, $-C(=O)R^2$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-CH=NOR^2$, $-CH=NR^9$, $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_pNHR^{14}$, або $-CH=NNR^2R^{2A}$ де R^{2A} являє собою те ж, що і R^2 ;

d) $-S(O)_yR^2-(CH_2)_pS(O)_yR^9$, $-CH_2S(O)_yR^{14}$, де y дорівнює 0, 1 або 2;

e) алкілу, що має від 1 до 8 атомів вуглецю, алкенілу, що має від 2 до 8 атомів вуглецю, і алкінілу, що має від 2 до 8 атомів вуглецю, де

1) кожна з алкільної, алкенільної або алкінільної груп незаміщена; або

2) кожна з алкільної, алкенільної або алкінільної групи заміщена групами в кількості від 1 до 3, вибраними з групи, що складається з арилу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, гетероарилу, арилалкоксигрупи, гетероциклоалкоксигрупи, гідроксіалкоксигрупи, алкоксіалкоксигрупи, гідроксіалкілтіогрупи, алкокси-алкілтіогрупи, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-X^2(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-X^2(CH_2)_pC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-X^2(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-X^2(CH_2)_pCO_2R^9$, $-X^2(CH_2)_pS(O)_yR^9$, $-X^2(CH_2)_pNR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $OC(=O)R^9$, $-OC(=O)NR^2$, $-O-$ тетрагідропіранілу, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}C(=O)R^9$, $-NR^{10}CO_2R^9$, $-NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NHC(=NH)NH_2$, $NR^{10}S(O)_2R^9$, $-S(O)_yR^9$, $-CO_2R^2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^2$, $-CH_2OR^{10}$, $-CH=NNR^2R^{2A}$, $-CH=NOR^2$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $-S(=O)_2NR^2R^{2A}$, $-P(=O)(OR^{10})_2$, $-OR^{14}$ і моносахариду, що має від 5 до 7 атомів вуглецю, де кожна гідроксильна група моносахариду незалежно або незаміщена, або заміщена H, алкілом, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, алкілкарбонілоксигрупою, що має від 2 до 5 атомів вуглецю, або алкоксигрупою, що має від 1 до 4 атомів вуглецю;

X^2 являє собою O, S або NR^{10} ;

кожний з радикалів R_7 і R_8 незалежно вибраний з групи, що складається з H, алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного арилалкілу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного гетероарилалкілу, $-(CH_2)_pOR^{10}$, $(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$ і $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$; або R_7 і R_8 , взяті разом, утворюють зв'язуючу групу формули $-CH_2-X^3-CH_2-$, де X^3 являє собою X^2 або зв'язок;

кожний з m і n незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

Y вибраний з групи, що складається з $-O-$, $-S-$, $N(R^{10})-$, $-N^+(O^-)(R^{10})-$, $-N(OR^{10})-$, і $-CH_2-$;

Z вибраний з групи, що складається із зв'язку, $-O-$, $-CH=CH-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-CH(OR^{10})-$, $-N(R^{10})-$, $-N(OR^{10})-$, $CH(NR^{11}R^{12})-$, $-C(=O)N(R^{17})-$, $-N(R^{17})C(=O)-$, $-N(S(O)_yNR^{11}R^{12})-$, $-N(C(O)R^{17})-$, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-N^+(O^-)(R^{10})-$, $CH(OH)-$, $CH(OH)-$, і $-CH(O(C(=O)R^9)CH(OC(=O)R^{9A}))$, де R^{9A} являє собою те ж, що і R^9 ;

R^{15} і R^{16} незалежно вибрані з групи, що складається з H, $-OH$, $-C(=O)R^{10}$, $-O(C(=O)R^9)$, гідроксіалкілу і $-CO_2R^{10}$;

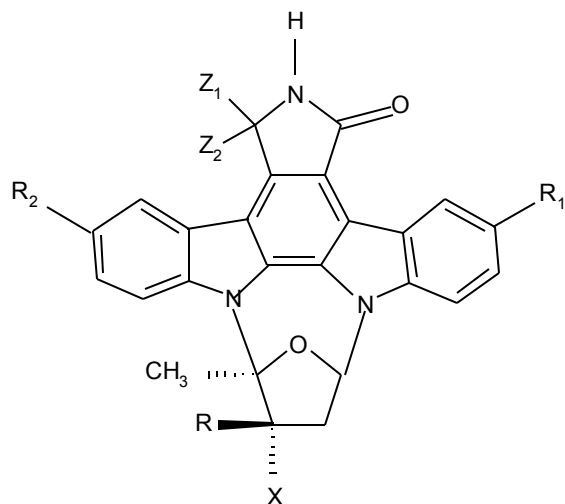
R^{17} вибраний з групи, що складається з H, алкілу, арилу і гетероарилу;

A_1 і A_2 вибрані з групи, що складається з H, H; H, OR^2 ; H, $-SR^2$; H, $-N(R^2)_2$; і групи, в якій A_1 і A_2 , взяті разом, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з $=O$, $=S$ і $=NR^2$;

B_1 і B_2 вибрані з групи, що складається з H, H; H, $-OR^2$; H, $-SR^2$; H, $-N(R^2)_2$; і групи, в якій B_1 і B_2 , взяті разом, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з $=O$, $=S$ і $=NR^2$;

при умові, що щонайменше одна з пар A_1 і A_2 , або B_1 і B_2 утворюють $=O$.

55. Спосіб модулювання активності кіназного білка множинних ліній, що включає в себе контактування вказаного білка або клітини, що містить вказаний білок, із сполукою, що має формулу

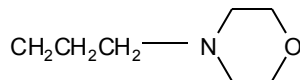
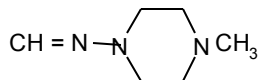
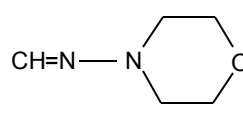
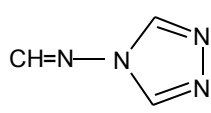
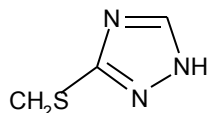
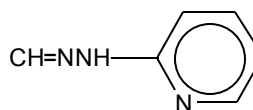
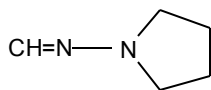
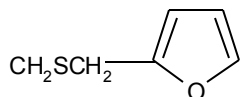
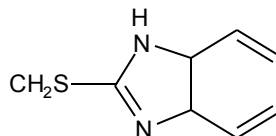
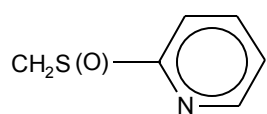
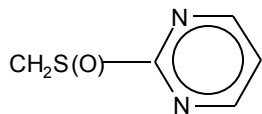
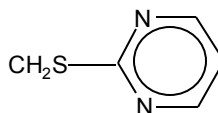
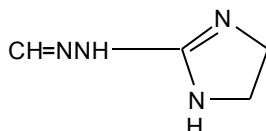
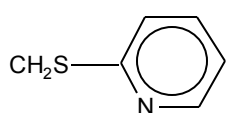


де:

Z_1 являє собою Н і Z_2 являє собою Н, або Z_1 і Z_2 , взяті разом, утворюють $=O$;

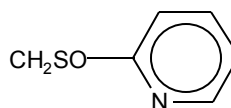
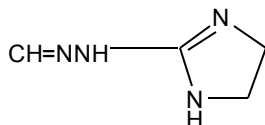
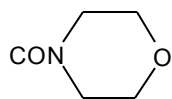
R_1 вибраний з групи, що складається з Н, Cl, $CH_2SO_2C_2H_5$, Br, $CH_2S(CH_2)_2NH_2$, $CH_2S(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $CH_2S(CH_2)_2NH_2$, $n-C_4H_9$, $NHCONHC_6H_5$, $NHCONHC_2H_5$, $CH_2SC_2H_5$, $CH_2SC_6H_5$, $N(CH_3)_2$, CH_3 , $CH_2OCONHC_2H_5$, $NHCO_2CH_3$, $CH_2OC_2H_5$, $CH_2N(CH_3)_2$, OH, О-н-пропілу, $CH=NNH-C(=NH)NH_2$, $CH=N-N(CH_3)_2$, $CH_2S(CH_2)_2NH-n-C_4H_9$, $CH_2OCH_2OCH_2CH_3$, $CH_2S[3-(1,2,4-триазину)]$, $CH_2CH_2SCH_3$,

і



R_2 вибраний з групи, що складається з Н, Br, Cl, I, $CH_2S(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NHCONHC_2H_5$, $CH_2SC_2H_5$, $CH_2OCH_2OCH_2CH_3$, $CH_2S[3-(1,2,4-триазину)]$, $CH_2CH_2SCH_3$ і CH_2OH ;

X вибраний з групи, що складається з Н, CH_2OH , CH_2NH -серину, CO_2CH_3 , $CONHC_6H_5$, $CH_2NHCO_2C_6H_5$, $CH_2NHCO_2CH_3$, CH_2N_3 , $CONHC_2H_5$, CH_2NH -гліцину, $CON(CH_3)_2$, $-CH_2NHCO_2-$, $CONH_2$, $CONHC_3H_7$, CH_2NH -серину, CH_2SOCH_3 , $CH=NOH$, CH_2NH -проліну, CH_2CH_2 (2-піридилу), $CH=NNHC(=NH)NH_2$, $CONH(CH_2)_2OH$, $CH=NNHCONH_2$, CH_2OCOCH_3 , $-CH_2OC(CH_3)_2O-$, $CH_2SC_6H_5$, $CH_2SOC_6H_5$, CO_2H -гексилю, $CONHCH_3$, $CO_2(CH_2)_4CH_3$;



і R вибраний з групи, що складається з OH і OCH_3 .