

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/416

A61K 31/423

A61K 31/428

A61K 31/505

A61K 31/506



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03816699.2

[43] 公开日 2005 年 9 月 14 日

[11] 公开号 CN 1668299A

[22] 申请日 2003.5.23 [21] 申请号 03816699.2

[30] 优先权

[32] 2002. 5. 24 [33] US [31] 60/383,202

[32] 2003. 5. 22 [33] US [31] 10/443,263

[86] 国际申请 PCT/US2003/016333 2003.5.23

[87] 国际公布 WO2003/099221 英 2003.12.4

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.13

[71] 申请人 信号药品公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 J·B·泽尔迪斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 王景朝

权利要求书 11 页 说明书 68 页

[54] 发明名称 使用 JNK 抑制剂治疗或预防与疾病
- 相关的消瘦的方法

[57] 摘要

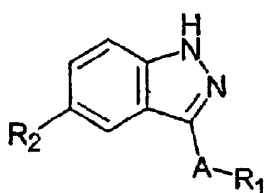
本发明涉及可用于治疗或预防与疾病 - 相关的消瘦的方法。本发明的方法包括给予有效量的 JNK 抑制剂。在一项具体实施方式中, 疾病指的是 HIV、AIDS、癌症、末期肾脏疾病、肾衰竭、慢性心脏病、阻塞性肺疾病或结核病。本发明进一步的包括给予一种可用于治疗或预防 HIV、AIDS、癌症、末期肾脏疾病、肾衰竭、慢性心脏病、阻塞性肺疾病、慢性传染病(例如, 骨关节炎和细菌性心内膜炎)、慢性炎性疾病(例如, 硬皮病和混合性结缔组织病)或结核病的治疗或预防性试剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种治疗患者的与疾病-相关的消瘦的方法, 包括向由此需要的患者给予有效量的 JNK 抑制剂。

2. 一种预防患者的与疾病-相关的消瘦的方法, 包括向由此需要的患者给予有效量的 JNK 抑制剂。

3. 一种治疗或预防患者的与疾病-相关的消瘦的方法, 包括向由此需要的患者给予有效量的如下通式化合物



10 或其药学可接受的盐,

其中:

A 是直接的一个键、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 、或 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$;

15 R_1 是芳香基、杂芳基或稠合到苯基上的杂环, 每一基团任选的被 1-4 个独立选自 R_3 的取代基取代;

R_2 是 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_5R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 或 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$;

a 是 1、2、3、4、5 或 6;

20 b 和 c 是现同或不同的, 并且独立的选自 0、1、2、3 或 4;

d 是 0、1 或 2;

R_3 独立的为卤素、羟基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟烷基、芳香基、取代的芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 或与苯基稠合的杂环;

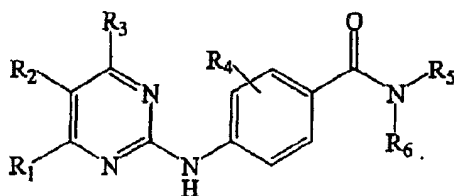
R_4 是烷基、芳香基、芳烷基、杂环或杂环烷基, 每一基团任选的

被 1-4 个独立选自 R_3 的取代基取代, 或者 R_4 是卤素或羟基;

R_5 、 R_6 和 R_7 在每种的可能情况下是相同或不同的, 独立的为氢、烷基、芳香基、芳烷基、杂环或杂环烷基, 其中的 R_5 、 R_6 和 R_7 的每一项任选的被 1-4 个独立选自 R_3 的取代基所取代; 并且

- 5 R_8 和 R_9 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的为氢、烷基、芳香基、芳烷基、杂环、或杂环烷基, 或者 R_8 和 R_9 与相连接的原子组成杂环, 其中, R_8 、 R_9 以及 R_8 和 R_9 中的每一个都可一同形成任选的被 1-4 个独立选自 R_3 的取代基取代的杂环。

- 10 4. 一种治疗或预防患者的与疾病-相关的消瘦的方法, 包括向由此需要的患者给予有效量的如下通式化合物:



或其药学可接受的盐,

其中:

- 15 R_1 是任选的被 1-4 个独立选自 R_7 的取代基取代的芳香基或杂芳基;

R_2 是氢;

R_3 是氢或低级烷基;

- 20 R_4 代表 1-4 个任选的取代基, 其中每一取代基是相同或不同的并独立地选自卤素、羟基、低级烷基和低级烷氧基;

R_5 和 R_6 是相同或不同的并且独立的为 $-R_1$ 、 $-(CH_2)_x C(=O) R_9$ 、 $-(CH_2)_x C(=O) OR_9$ 、 $(CH_2)_x C(=O) NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_x C(=O) NR_9 (CH_2)_y C(=O) R_{10}$ 、 $-(CH_2)_x NR_9 C(=O) R_{10}$ 、 $(CH_2)_x NR_{11} C(=O) NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_x NR_9 R_{10}$ 、 $(CH_2)_x OR_9$ 、 $-(CH_2)_x SO_2 CR_9$ 或 $-(CH_2)_x SO_2 NR_9 R_{10}$;

- 25 或者, R_5 和 R_6 与相连的氮原子一同组成杂环或取代的杂环;

R_7 在每种可能的情况中独立的为卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰

基烷基、羟烷基、芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_6OR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_6R_9$ 、 $-O(CH_2)_6NR_8R_9$ 或与苯基稠合的杂环；

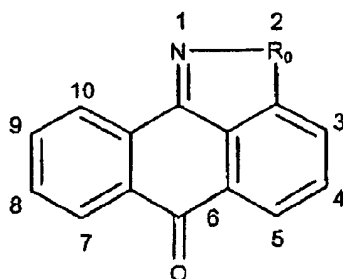
- 5 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的为氢、烷基、取代的烷基、芳香基、芳烷基、杂环或杂环烷基；

或者， R_8 和 R_9 与相连接的原子一同组成杂环；

a 和 b 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的选自0、1、2、3或4；并且，

- 10 c 在每种情况下为0、1或2。

5. 一种治疗或预防患者的与疾病-相关的消瘦的方法，包括向由此需要的患者给予有效量的如下通式化合物

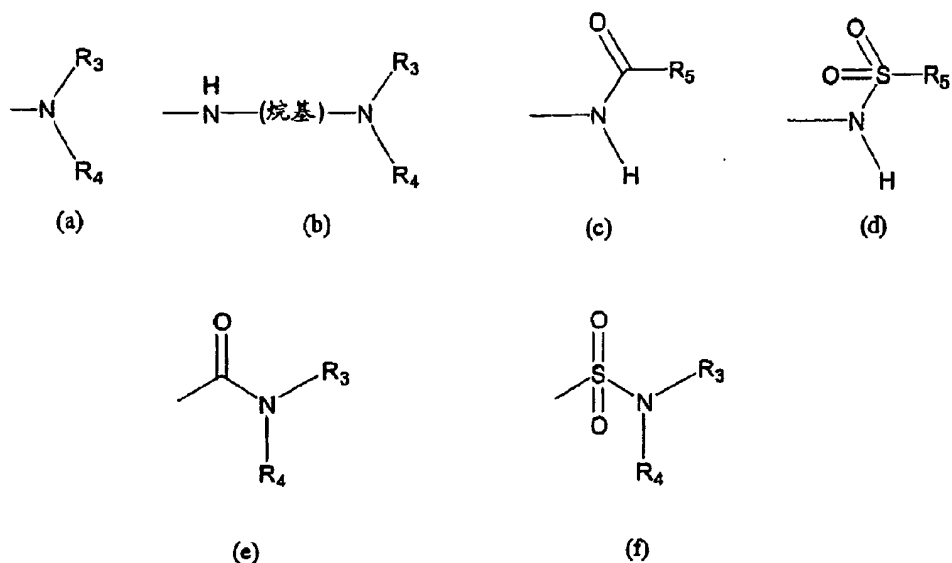


- 15 或其药学可接受的盐，

其中： R_0 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 NH 或 $-CH_2-$ ；

该化合物是(i)未取代的、(ii)单取代并含有第一取代基、或(iii)双取代的并含有第一和第二取代基；

- 20 第一或第二取代基如果存在的话，是在3、4、5、7、8、9或10号位置，其中的第一或第二取代基如果存在的话，独立的为烷基、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳香基、芳氧基、芳烷氧基、芳烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨烷基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或由通式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)或(f)代表的基团：



其中的 R_3 和 R_4 一起代表亚烷基或含-杂原子的环状亚烷基, 或者 R_3 和 R_4 独立的为氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基; 并且

R_5 是氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳氨基、芳烷基氨基、环烷基氨基、环烷基烷氨基、氨基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

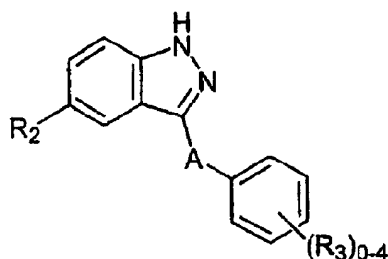
6. 权利要求 3 的方法, 其中的 A 是直接的键。

7. 权利要求 3 的方法, 其中的 A 是 $-(\text{CH}_2)_c-$ 。

8. 权利要求 3 的方法, 其中的 A 是 $-(\text{CH}_2)_c\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_c-$ 。

9. 权利要求 3 的方法, 其中的 A 是 $-(\text{CH}_2)_c\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_c-$ 。

10. 权利要求 3 的方法, 其中的化合物具有以下通式



或其药学可接受的盐,

其中:

A 是一个直接的键、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 或 $-(CH_2)_dC\equiv C(CH_2)_e-$;

- 5 R_1 是芳香基、杂芳基或与苯基稠合的杂环, 每一个都任选的被 1-4 个独立选自 R_3 的基团取代;

R_2 是 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_2R_5$ 或 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$;

- 10 a 是 1、2、3、4、5 或 6;

b 和 c 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的选自 0、1、2、3 或 4;

d 在每种情况下为 0、1 或 2;

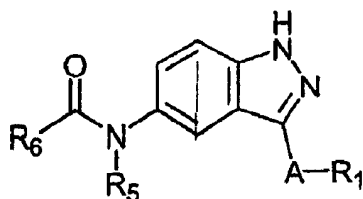
- 15 R_3 在每种可能的情况中独立的为卤素、羟基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟烷基、芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 或与苯基稠合的杂环;

- 20 R_4 是烷基、芳香基、芳烷基、杂环或杂环烷基, 每一个都任选的被 1-4 个独立选自 R_3 的基团取代, 或者 R_4 是卤素或羟基;

R_5 、 R_6 和 R_7 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的为氢、烷基、芳香基、芳烷基、杂环或杂环烷基, R_5 、 R_6 和 R_7 中的每一个任选的被 1-4 个独立的选自 R_3 的基团取代; 并且

- 25 R_8 和 R_9 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的为氢、烷基、芳香基、芳烷基、杂环、或杂环烷基, R_8 和 R_9 与相连的原子组成杂环其中, R_8 、 R_9 和 R_1 及 R_9 中的每一个一同组成任选的被 1-4 个独立的选自 R_3 的基团所取代的杂环。

11. 权利要求 3 的方法, 其中的化合物具有以下通式:



或其药学可接受的盐,

其中:

- 5 A 是一个直接的键、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$, 或
 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$;

R_1 是芳香基、杂芳基或与苯基稠合的杂环, 每一个都任选的被 1-4 个独立选自 R_3 的基团取代;

- R_2 是 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_2R_5$ 或 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$;

a 是 1、2、3、4、5 或 6;

b 和 c 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的选自 0、1、2、3 或 4;

- 15 d 在每种情况下为 0、1 或 2;

R_3 在每种可能的情况中独立的为卤素、羟基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟烷基、芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 或与苯基稠合的杂环;

R_4 是烷基、芳香基、芳烷基、杂环或杂环烷基、每一个都任选的被 1-4 个独立选自 R_3 的基团取代, 或者 R_4 是卤素或羟基;

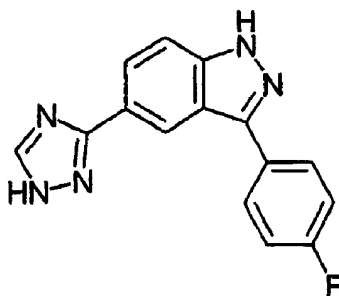
- R_5 、 R_6 和 R_7 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的为氢、烷基、芳香基、芳烷基、杂环或杂环烷基, 其中 R_5 、 R_6 和 R_7 每一项都任选的被 1-4 个独立的选自 R_3 的基团所取代; 并且

R_8 和 R_9 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的为氢、烷基、

芳香基、芳烷基、杂环、或杂环烷基，或者 R_8 和 R_9 与相连的原子组成杂环，其中 R_1 、 R_9 、以及 R_8 和 R_9 一起组成任意的被 1-4 个独立的选自 R_3 基团所取代的杂环。

12. 权利要求 3 的方法，其中的化合物具有以下通式：

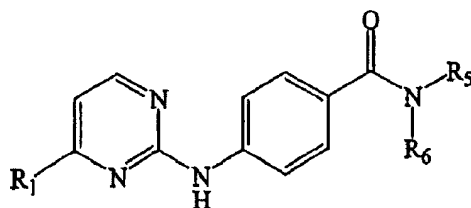
5



或其药学可接受的盐。

13. 权利要求 4 的方法，其中的化合物具有以下通式：

10



或其药学可接受的盐，

其中：

R_1 是任选被 1-4 个独立的选自 R_7 的取代基取代的芳香基或杂芳基；

15 R_2 是氢；

R_3 是氢或低级烷基；

R_4 代表 1-4 个任意的取代基，其中每一取代基是相同或不同的选自卤素、羟基、低级烷基和低级烷氧基；

20 R_5 和 R_6 是相同或不同的并且独立的为 $-R_8$ 、 $-(CH_2)_x C(=O)R_9$ 、 $-(CH_2)_x C(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_x C(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_x C(=O)NR_9(CH_2)_y C(=O)R_{10}$ 、 $-(CH_2)_x NR_9C(=O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_x NR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_x NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_x OR_9$ 、 $-(CH_2)_x SO_2R_9$ 或 $-(CH_2)_x SO_2NR_9R_{10}$ ；

或者, R_5 和 R_6 与相连的氮原子一同组成杂环或取代的杂环;

R_7 在每种可能的情况中独立的为卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟烷基、芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、
5 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、
 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_6OR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_6R_9$ 、
 $-O(CH_2)_6NR_8R_9$ 或与苯基稠合的杂环;

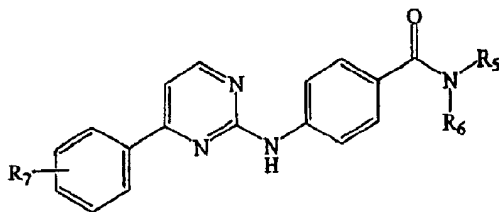
R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的为氢、
10 烷基、取代的烷基、芳香基、取代的芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷
基;

或者, R_1 和 R_9 与相连接的原子一同组成杂环;

a 和 b 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的选自 0、1、2、
3 或 4; 并且

c 在每种情况下为 0、1 或 2。

15 14. 权利要求 4 的方法, 其中的化合物具有以下通式:



或其药学可接受的盐,

其中:

20 R_1 是任选被 1-4 个独立的选自 R_7 的基团取代的芳香基或杂芳基;

R_2 是氢;

R_3 是氢或低级烷基;

R_4 代表 1-4 个任选的取代基其中每一取代基是相同或不同的独立地选自卤素、羟基、低级烷基和低级烷氧基;

25 R_5 和 R_6 是相同或不同的并且独立的为 $-R_8$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)R_9$ 、
 $-(CH_2)_aC(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$ 、 $(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_6C(=O)R_{10}$ 、
 $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_aNR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aOR_9$ 、
 $-(CH_2)_aSO_2R_9$ 或 $-(CH_2)_aSO_2NR_9R_{10}$;

或者, R_5 和 R_6 与相连的氮原子一同组成杂环或取代的杂环;

R_7 在每种可能的情况中独立的为卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟烷基、芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、
5 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、
 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、
 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 或与苯基稠合的杂环;

R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的为氢、烷基、芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷基;

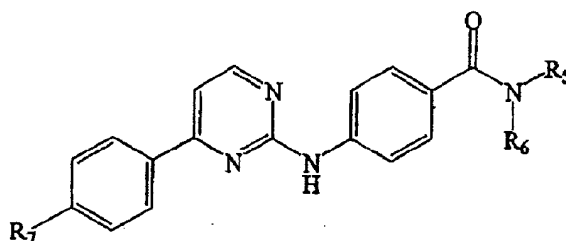
10 或者, R_8 和 R_9 与相连接的原子一同组成杂环;

a 和 b 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的选自 0、1、2、3 或 4; 并且

c 在每种情况下为 0、1 或 2。

15. 权利要求 4 的方法, 其中的化合物具有以下通式:

15



或其药学可接受的盐,

其中:

20 R_1 是任选的被 1-4 个独立的选自 R_7 的基团取代的芳香基或杂芳基;

R_2 是氢;

R_3 是氢或低级烷基;

R_4 代表 1-4 个任选的取代基其中每一取代基是相同或不同的并独立地选自卤素、羟基、低级烷基和低级烷氧基;

25 R_5 和 R_6 是相同或不同的并且独立的为 $-R_1$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)R_9$ 、
 $-(CH_2)_aC(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_bC(=O)R_{10}$ 、
 $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_aNR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9R_{10}$ 、

$-(\text{CH}_2)_x\text{OR}_9$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{SOcR}_9$ 或 $-(\text{CH}_2)_x\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$;

或者 R_5 和 R_6 与相连的氮原子一同组成杂环;

R_7 在每种可能的情况中独立的为卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟烷基、芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{OR}_9$ 、 $-\text{SOcR}_8$ 、 $-\text{SOcNR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{SOcR}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_b\text{OR}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_b\text{R}_9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{NR}_8\text{R}_9$ 、或与苯基稠合的杂环;

R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的为氢、烷基、取代的烷基、芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷基;

或者, R_8 和 R_9 与相连接的原子一同组成杂环;

a 和 b 在每种的可能情况下是相同或不同的独立的选自 0、1、2、3 或 4; 并且

c 在每种情况下为 0、1 或 2.

16. 权利要求 5 的方法, 其中的 R_0 是 $-\text{O}-$.

17. 权利要求 5 的方法, 其中的 R_0 是 $-\text{S}-$.

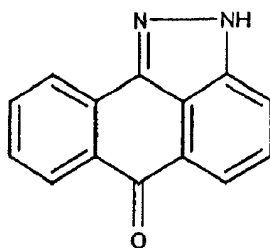
18. 权利要求 5 的方法, 其中的 R_0 是 $-\text{S}(\text{O})-$.

19. 权利要求 5 的方法, 其中的 R_0 是 $-\text{S}(\text{O})_2-$.

20. 权利要求 5 的方法, 其中的 R_0 是 NH .

21. 权利要求 5 的方法, 其中的 R_0 是 CH_2- .

22. 权利要求 5 的方法, 其中的化合物具有以下通式:



或其药学可接受的盐。

23. 权利要求 1 的方法, 进一步的包括给予一种预防或治疗性试剂。

24. 权利要求 2 的方法, 进一步的包括给予一种预防或治疗性试

剂。

25. 权利要求 3 的方法，进一步的包括给予一种预防或治疗性试剂。

5 26. 权利要求 5 的方法，进一步的包括给予一种预防或治疗性试剂。

27. 权利要求 5 的方法，进一步的包括给予一种预防或治疗性试剂。

10 28. 权利要求 1 的方法，其中的疾病指的是 HIV、AIDS、末期肾脏疾病、肾衰竭、癌症、结核病、慢性心力衰竭、慢性肺病、类风湿性关节炎、硬皮病、混合性结缔组织病、骨关节炎或细菌性心内膜炎。

29. 权利要求 2 的方法，其中的疾病指的是 HIV、AIDS、末期肾脏疾病、肾衰竭、癌症、结核病、慢性心力衰竭、慢性肺病、类风湿性关节炎、硬皮病、混合性结缔组织病、骨关节炎或细菌性心内膜炎。

15 30. 权利要求 3 的方法，其中的疾病指的是 HIV、AIDS、末期肾脏疾病、肾衰竭、癌症、结核病、慢性心力衰竭、慢性肺病、类风湿性关节炎、硬皮病、混合性结缔组织病、骨关节炎或细菌性心内膜炎。

31. 权利要求 4 的方法，其中的疾病指的是 HIV、AIDS、末期肾脏疾病、肾衰竭、癌症、结核病、慢性心力衰竭、慢性肺病、类风湿性关节炎、硬皮病、混合性结缔组织病、骨关节炎或细菌性心内膜炎。

20 32. 权利要求 5 的方法，其中的疾病指的是 HIV、AIDS、末期肾脏疾病、肾衰竭、癌症、结核病、慢性心力衰竭、慢性肺病、类风湿性关节炎、硬皮病、混合性结缔组织病、骨关节炎或细菌性心内膜炎。

使用 JNK 抑制剂治疗或预防与疾病-相关的消瘦的方法

本发明要求享受 2003 年 5 月 24 日提交的美国临时申请号 5 60/383,202 的权益,该申请的内容在此文中整体引入作为参考。

1. 发明领域

本发明涉及可治疗或预防患者与疾病相关的消瘦的方法,包括向有此需要的患者给予有效量的 JNK 抑制剂。

10

2. 发明背景

2.1 Jun N-末端激酶(JNK)

Jun N-末端激酶(JNK)通道可通过将细胞暴露于应激环境中或者通过用致炎细胞因子处置细胞而激活。JNK 通道的目的物包括转录因子 15 c-jun 和 ATF2 (Whitmarsh A. J., and Davis R. J. J. Mol. Med. 74:589-607, 1996)。这些转录因子都属于碱性亮氨酸链(bZIP)组的成员,以同型-和异型-二聚体的形式与很多基因的启动子中的 AP-1 和 AP-1-样位点相结合(Karin M., Liu Z. G. and Zandi E. Curr. Opin. Cell Biol. 9:240-246, 1997)。JNK 与 c-jun 和 ATF-2 的 N-末端区 20 域相结合并且在每个转录因子的激活区域内磷酸化这两个位点(Hibi M., Lin A., Smeal T, Minden A., Karin M. Genes Dev. 7:2135-2148, 1993; Mohit A. A., Martin M. H., and Miller C. A. Neuron 14:67-75, 1995)。作为各种基因的产物,已经鉴定出了三种 JNK 酶(Hibi et al, supra; Mohit et al., supra)。还鉴定出了十种不同的 25 JNK 亚型。这些代表了另外可选的三种不同基因的剪接后的形式: JNK1、JNK2 和 JNK3。JNK1 和 2 无所不在的表达于人体组织中,而 JNK3 则在大脑、心脏和睾丸中选择性的进行表达(Dong C., Yang D., Wysk M., Whitmarsh A., Davis R., Flavell R. Science 270:1-4, 1998)。基因转录物还可以另外的被剪切以产生出四种 JNK1 的亚型、四种 JNK2 30 亚型以及两种-JNK3 亚型。JNK1 和 2 在哺乳动物组织中有广泛的表达,而 JNK3 则基本上只选择性的在脑内表达。JNK 的选择性是通过 JNK 通道组分的特定的相互作用而发出信号的,然后通过使用与信号联级放

大的多重组分选择性相结合的支架蛋白来实现。JIP-1 (JNK-交互作用蛋白-1) 选择性的与 MAPK 单元、MLK 6 JNKK2 6 JNK 相结合。JIP-1 对于其它多种 MAPK 级联酶都没有结合性的亲和力。不同的支架蛋白有可能为了其它的 MAPK 信号联级放大而存在以保护底物的特异性。

- 5 JNKs 由在 Thr-183 和 Tyr-185 上的双重磷酸化而激活。JNKK1 (也称作 MKK 4) 和 JNKK2 (MKK7) 是两种 MAPKK 水平的酶, 可以介导细胞中的 JNK 的激活作用 (Lin A., Minden A., Martinetto H., Claret F.-Z., Lange-Carter C., Mercurio F., Johnson G. L., and Karin M. *Science* 268:286-289, 1995; Tournier C., Whitmarsh A. J.,
10 Cavanagh J., Barrett T., and Davis R. J. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 94:7337-7342, 1997)。JNKK2 选择性的磷酸化 JNK, 而 JNKK1 也可以磷酸化并激活 p38。JNKK1 和 JNKK2 都广泛的表达在哺乳动物组织之中。JNKK1 和 JNKK2 通过 MAPKKK 酶系、MEKK1 和 2 激活 (Lange-Carter C. A., Pleiman C. M., Gardner A. M., Blumer K. J., and Johnson
15 G. L. *Science* 260:315-319, 1993; Yan M., Dai J. C., Deak J. C., Kyriakis J. M., Zon L. I., Woodgett J. R., and Templeton D. J. *Nature* 372:798-781, 1994)。MEKK1 和 MEKK2 都广泛分布在哺乳动物组织之中。

- JNK 通道的活化被引证在很多疾病设定之中, 提供了以此通道作为
20 靶向用以发现药物的原理。此外, 分子遗传学的成就确认了此通道在一些严重病症中所起的致病作用。例如, 自身免疫性和炎性疾病是由免疫系统过度-激活而造成的。激活后的免疫细胞表达出很多基因编码的炎性分子, 包括细胞因子、生长因子、细胞表面受体、细胞粘附分子和分解代谢酶系。很多这些基因由 JNK 通道通过激活转录因子 AP-1
25 和 ATF-2, 包括 TNF α 、IL-2、E-选择素和骨架金属蛋白酶诸如胶原蛋白酶-1 来调节 (Manning A. M. and Mercurio F. *Exp. Opin Invest. Drugs* 6:555-567, 1997)。单核细胞、组织巨噬细胞和组织肥大细胞是产生 TNF α 的主要来源。在细菌性脂多糖-刺激的巨噬细胞中, TNF α 的生产由 JNK 通道调节, 在肥大细胞中由 Fc ϵ RII 受体激动 (Swantek J.
30 L., Cobb M. H., Geppert T. D. *Mol. Cell. Biol.* 17:6274-6282, 1997; Ishizuka T., Terada N., Gerwins P., Hamelmann E., Oshiba A., Fanger G. R., Johnson G. L., and Gelfland E. W. *Proc. Nat.*

Acad. Sci. USA 94:6358-6363, 1997)。对 JNK 激活的抑制可以有效的调节 TNF α 从这些细胞中分泌。因此, JNK 通道可以调节此重要炎性细胞因子的生产。骨架金属蛋白酶 (MMPS) 在类风湿性关节炎中促进了软骨和骨质的侵蚀, 并且在其它自身免疫性疾病中泛化了组织破坏情况。MMPs 包括 MMP-3 和 MMP-9、II 型和 IV 型胶原蛋白酶的诱导性表达, 通过 JNK 通道和 AP-1 的激活来实现调节 (Gum R., Wang H., Lengyel E., Juarez J., and Boyd D. *Oncogene* 14:1481-1493, 1997)。在由 TNF α 、IL-1 或 Fas 配体激活的类风湿性滑膜细胞中, JNK 通道是被激活的 (Han Z., Boyle D. L., Aupperle K. R., Bennett B., Manning A. M., Firestein G. S. *J. Pharm. Exp. Therap.* 291:1-7, 1999; Okamoto K., Fujisawa K., Hasunuma T., Kobata T., Sumida T., and Nishioka K. *Arth & Rheum* 40: 919-26, 1997)。抑制 JNK 的激活可以降低 AP-1 的激活和胶原蛋白酶-1 的表达 (Han et al., *supra*)。JNK 通道因此可以调节与类风湿性关节炎相关的细胞中的 MMP 表达。

不适当的 T 淋巴细胞的激活引起并不可逆的引起许多自身免疫性疾病, 包括哮喘、炎性肠病和多发性硬化。JNK 通道在 T 细胞内通过抗原刺激和 CD28 受体共刺激而激活, 并且调节生长因子 IL-2 的产生和细胞增生 (Su B., Jacinto E., Hibi M., Kallunki T., Karin M., Ben-Neriah Y. *Cell* 77:727-736, 1994; Faris M., Kokot N., Lee L., and Nel A. E. *J. Biol. Chem.* 271:27366-27373, 1996)。经过 CD28 细胞共刺激和 PMA/Ca²⁺ 离子载体的激活, 从在 JNKK1 上存在遗传学缺陷的小鼠中得到的外周 T 细胞显示了增殖和 IL-2 产生的减少, 这对确定 JNK 通道在这些细胞中的所起作用提供了重要的证据 (Nishina H., Bachmann M., Oliveria-dos-Santos A. J., et al. *J. Exp. Med.* 186: 941-953, 1997)。众所周知, T 细胞在缺乏附属细胞-衍生的刺激性信号失去合成 IL-2 的能力的时, 由抗原受体刺激而激活, 这种情况称为无克隆反应。这是一项重要的步骤, 通过这项步骤, 自身反应性 T 细胞群从外周循环中消除。众所周知的, 无变应性 T 细胞无法激活 JNK 通道以响应 CD3-和 CD28-受体的共同刺激, 即使如此, JNK 酶系的表达也未受影响 (Li W., Whaley C. D., Mondino A., and Mueller D. L. *Science* 271: 1272-1276, 1996)。最近,

对 JNK-缺陷的小鼠的检查揭示了 JNK 通道在 T 细胞激活和分化成 T 辅助 1 和 2 细胞类型中扮演了重要的角色。从这些小鼠中得到的活化了的原生型 CD4+T 细胞无法产生 IL-2, 且不能很好的增殖 (Sabapathy, K, Hu, Y, Kallunki, T, Schreiber, M, David, J-P, Jochum, W, Wagner, E, Karin, M. Curr Biol 9:116-125, 1999)。同样可能的是, 在从这些小鼠身上得到的 T 细胞中诱导 T 细胞分化, 分生出 Th1 细胞 (IFN- γ 和 TNF β 的发生器) 和 Th2 效应细胞 (IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 的发生器)。任何 JNK1 或 JNK2 在小鼠中的缺失都会引起 Th1 效应细胞表达 IFN γ 能力的选择型损伤。这表明, JNK1 和 JNK2 在 T 细胞中不具有丰富性功能, 它们在控制细胞生长、增殖和死亡中扮演着不同的角色。因此, JNK 通道对于调节 T 细胞对抗原的反应而言是重要的因素。

炎症前细胞因子诸如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 在慢性疾病厌食症和极端消瘦的发病机理中具有重要的作用。己酮可可碱 (Pentoxifylline) 是一种 TNF- α 抑制剂, 其被作为治疗极端消瘦的治疗剂进行测试。尽管有抑制 TNF- α 的效果的证据, 己酮可可碱 (Pentoxifylline) 的研究没有显示其对逆转消瘦体重减轻的效果 (Haslett, P. A., 1998, Semin. Oncol. 25:53-7)。

2.2 与疾病相关的体重减轻

某些急性或慢性疾病的副反应是消瘦, 也即由于身体组织的破坏引起的体重减轻。以下是消瘦的某些重要的临床类型的例子。

2.2.1 与末期肾病-相关的消瘦

蛋白质和卡路里 (能量) 营养不良, 普遍发生于末期肾病住院患者, 并与持续增加的发病率和死亡率相关 (Hakim, R. M. et al., 1993 Am. J. Kidney Dis. 21:125-37; Chen, Y. et al., 2001, J. Ren. Nutr. 11:62-6), 可导致末期肾病相关的消瘦。在慢性透析患者中, 营养不良的发生率在 10-54%, 根据所测定的参数而不同, 且临床医生长期的认识到, 营养不良的透析患者的治愈后不良情况要比非-营养不良病人糟糕 (Don, B. R., 2000, J. of Nephrology 13:249-59)。

2.2.2 与癌症-相关的消瘦

疲劳是癌症病人报道最为频繁的症状。骨骼肌的消瘦，作为癌症极端消瘦的一部分，是导致疲劳的机理之一。无论进食是否正常，癌症-诱导的骨骼肌消瘦都能发生，并且无法用营养补充给药方法进行预防(al-Majid, S. and McCarthy, D. O., 2001, Biol. Res. Nurs. 2:186-97)。

癌症厌食症-极端消瘦综合征在癌症患者中是导致死亡的最常见的原因占有所有死亡的80%。肿瘤导致直接或间接的异常情况，导致厌食症和体重减轻。现在没有现行的疗法以控制或逆转这些疾病进程(Horvitz, H. R., 2000, Semin. Oncol. 27:64-8)。

2.2.3 与 HIV-和/或 AIDS-相关的消瘦

进程性的，无意识的体重的损失是 HIV 的常见的并发症，后者经常产生导致消瘦和极端消瘦的营养不良。尽管该疾病可在 HIV 进程中任意时刻发生，严重的体重损失通常发生于疾病的晚期(Cianfrocca, M. and Von Roenn, J. H., 1997, AIDS Patient Care and STDs 11:259-267)。严重的体重减轻可以定义为“深度无意识的体重减轻超过基线体重的10%，并且伴随有久泄不止、慢性虚弱或有记载的发烧其中任一项，并且不存在可以解释这些现象的其它同时发生的疾病或病症”(Centers for Disease Control, MMWR, 1987, 36: 3S-15S)。体重的减轻超过了理想体重的某一比例时，AIDS 患者非常容易死亡，因此，人们建立了存活率和体细胞消耗程度之间的关系(Chlebowski, R. T., 1989, Am. J. Gastroenterol. 84:1288)。紧接着，治疗或预防 HIV-和/或 AIDS-相关的消瘦能增加预期寿命并提高生活质量。然而，常规的做法被证明是很困难的，并且营养补充的结果也很差，而体重增加的结果也是脂肪和水，而不是非脂肪组织(Chang, H. R., 1999, Nutrition 14:853-863)。

与体重减轻和 HIV 相关的机体组成的区别在于饥饿的结果的不同，与体重减轻有关的饥饿的特点是脂肪的代谢分解增加，与 HIV-相关的消瘦中非脂肪机体组织消瘦的情况相反，HIV-相关的消瘦的特点是显著的非脂肪机体重量的减少(Cahill G. S., N. Eng. J. of Med. 282: 668-691)。非脂肪机体重量的减少部分的主要与继发性感染有关

(Kotler, D. P. et al. Am. J. Clin. Nutr. 42:1255-1265)。此外,营养不良对免疫功能还具有有害作用,包括引起细胞免疫、中性粒细胞和补充功能的变化(Chandra R. K., 1983, Lancet 1:688-691)。

- 5 与 HIV 相关的异常细胞因子环境以及与之相关的并发症都牵涉到 AIDS-相关的消瘦的发病机理(Cianfrocca, M. and Von Roenn, J. H., 1997, AIDS Patient Care and STDs 11:259-267)。细胞因子-介导的在宿主-代谢中的修饰可能在 HIV-相关的厌食症和极端消瘦在扮演了重要的治疗学角色。用炎性细胞因子诸如肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1(IL-1)或干扰素(IFN)进行体内或体外的试验性的处置可以产生惊人的厌食症(Tracey, K. J. and Cerami, A., 1994, Ann. Rev. Med. 45:491:503; Hellerstein, M. K. et al., 1989, J. Clin. Invest. 84:228-235; Spiegel, R. J., 1987, Sem. Oncol. 14:1-12)。进而,向试验动物给予 TNF 和 IL-1 后发现可产生骨骼肌分解代谢,此结果被发现为与半饥饿疗法的结果是相互独立的并且是附加性的
- 10 (Ling, P. R. et al., 1996, Am. J. Physiol. 270:E305; Ling P. R., et al., 1997, Am. J. Physiol. 272:E333)。此外,由抗-TNF 抗体引起的 TNF 生产的干扰在体内阻断了肌肉蛋白质分解
- 15 (Costelli, P., 1993, J. Clin. Invest. 92:2783)。

- 20 现行的用于治疗 HIV-和/或 AIDS-相关的消瘦的预防性和治疗性方法包括基线营养测定(baseline nutritional assessment)、营养不良的早期诊断以及足够营养摄入的保证、早期诊断以及预防机会性感染、食欲刺激剂和同化激素疗法。然而,上述方法没有一项能显示可治疗或预防 HIV-和/或 AIDS-相关的消瘦。

25

2.2.4 慢性疾病-相关的消瘦

- 机体消瘦是严重慢性疾病的常见特点(Pichard C, Kyle U. G., 1998, Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 1:357-61)。除上文中所述的以外,与消瘦相关的慢性疾病是结核病(Schwenk, A., 2000, Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 3:285-91)、慢性阻塞性肺疾病(Farber, M. O., 2000, Neurol. Clin. 18:245-62)、慢性心脏病(Franssen F. M., 2002, Clin. Nutr. 21:1-14)、类风
- 30

湿性关节炎、慢性炎症性疾病(例如,硬皮病或混合性结缔组织疾病)和慢性传染病(例如,骨关节炎和细菌性心内膜炎)。

相应的,在本领域需要可用于治疗或预防与疾病相关的消瘦的化合物。此外,还需要可用于治疗或预防与疾病相关的消瘦的药物组合
5 物和方法。本发明满足了这些需要,并且进一步提供了相关的优点。

在本申请第 2 章节中的任何引用和参考都不意味着承认这些参考内容是本申请的现有技术。

3. 发明概述

10 本发明提供了用于治疗或预防患者的与疾病相关的消瘦的方法,包括向由此需要的患者给予有效量的 JNK 抑制剂。在一项具体实施方式中,该疾病是 HIV。在另一项具体实施方式中,该疾病是 AIDS。在另一项具体实施方式中,疾病指的是癌症。在另一项具体实施方式中,疾病指的是末期肾脏疾病。在另一项具体实施方式中,疾病指的是肾
15 衰竭。在另一项具体实施方式中,疾病指的是慢性心脏病。在另一项具体实施方式中,疾病指的是阻塞性肺疾病。在另一项具体实施方式中,疾病指的是结核病。在另一项具体实施方式中,疾病指的是类风湿性关节炎。在另一项具体实施方式中,疾病指的是慢性炎症性疾病,包括但不限于,硬皮病和混合性结缔组织病。在另一项具体实施方式
20 中,疾病指的是慢性传染病,包括但不限于,骨关节炎和细菌性心内膜炎。

本发明还提供了可用于治疗或预防患者的与疾病相关的消瘦,包括向由此需要的患者给予有效量的 JNK 抑制剂将有效量的治疗性或预防性试剂。治疗性或预防性试剂包括但不限于,那些可用于治疗或预
25 防 HIV、AIDS、癌症类风湿性关节炎、慢性感染(例如,结核病,骨关节炎和细菌性心内膜炎)、慢性炎症性疾病(例如,硬皮病和混合性结缔组织病)、末期肾脏疾病、肾衰竭、慢性心脏病或阻塞性肺疾病。所述方法和疗法可以包括并行的、连续的、同步的或交替的/循环的给予 JNK 抑制剂和治疗或预防试剂。

30

3.1 定义

如此文中所使用的,术语“患者”指的是动物(例如,奶牛、马、

绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔子或豚鼠), 优选的是哺乳动物诸如非-灵长类和灵长类(例如, 猴子和人类), 最优选的是人类。

“烷基”指的是具有 1-10 个碳原子的饱和的直链或支链非环状碳氢化合物。 “低级烷基”指的是具有 1-4 个碳原子的如上所述的烷基。 有代表性的饱和直链烷基包括-甲基、-乙基、-正-丙基、正-丁基、正-戊基、正-己基、正-庚基、正-辛基、正-壬基和正-癸基; 而饱和的支链烷基包括-异丙基、-仲-丁基、-异丁基、-叔-丁基、-异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2, 3-二甲基丁基、2, 3-二甲基戊基、2, 4-二甲基戊基、2, 3-二甲基己基、2, 4-二甲基己基、2, 5-二甲基己基、2, 2-二甲基戊基、2, 2-二甲基己基、3, 3-二甲基戊基、3, 3-二甲基己基、4, 4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2, 2-二乙基戊基、3, 3-二乙基己基、2, 2-二乙基己基、3, 3-二乙基己基等等。

“烯基”或“亚烷基”指的是具有 2-10 个碳原子的并且包括至少一个碳-碳双键的直链或支链非-环状碳氢化合物。 有代表性的直链和支链 (C_2-C_{10}) 链烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2, 3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、-2-己烯基、-3-己烯基、-1-庚烯基、-2-庚烯基、-3-庚烯基、-1-辛烯基、-2-辛烯基、-3-辛烯基、-1-壬烯基、-2-壬烯基、-3-壬烯基、-1-癸烯基、-2-癸烯基、-3-癸烯基等等。 烯基可以是未被取代或者是被取代的。 “环状亚烷基”是一种具有 3-8 个碳原子并包括至少一个碳-碳双键的环状结构, 其中的环可以具有 1-3 个杂原子。

“炔基”指的是具有 2-10 个碳原子的并且包括至少一个碳-碳三键的直链或支链非-环状碳氢化合物。 代表性的直链和支链- (C_2-C_{10}) 炔基, 包括-乙炔基、-丙炔基、-1-丁炔基、-2-丁炔基、-1-戊炔基、-2-戊炔基、-3-甲基-1-丁炔基、-4-戊炔基、-1-己炔基、-2-己炔基、-5-己炔基、-1-庚炔基、-2-庚炔基、-6-庚炔基、-1-辛炔基、-2-辛

炔基、-7-辛炔基、-1-壬炔基、-2-壬炔基、-8-壬炔基、-1-癸炔基、-2-癸炔基、-9-癸炔基等等。炔基可以是未被取代的或者是被取代的。

术语“卤素”或“卤代”指的是氟、氯、溴或碘。

“卤烷基”指的是如上所定义的烷基被一个或多个卤素原子取代而得的烷基。

“酮”指的是羰基(即 $C=O$)。

“酰基”指的是 $-C(O)$ 烷基基团, 其中的烷基如上文所定义, 包括 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_4CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_5CH_3$ 等等。

“酰氧基”指的是 $-OC(O)$ 烷基基团, 其中的烷基如上文所定义, 该基团包括 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_3CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_4CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_5CH_3$ 等等。

“酯”指的是 $-C(O)O$ 烷基基团, 其中的烷基如上文所定义, 该基团包括 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_4CH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_5CH_3$ 等等。

“烷氧基”指的是 $-O-(\text{烷基})$ 。其中的烷基如上文所定义的, 该基团包括 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-O(CH_2)_4CH_3$ 、 $-O(CH_2)_5CH_3$ 等等。“低级烷氧基”指的是 $-O-(\text{低级烷基})$, 其中的低级烷基如上文所定义的。

“烷氧基烷氧基”指的是 $-O-(\text{烷基})-O-(\text{烷基})$, 其中的每种烷基都独立的为如上文所定义的烷基, 该基团包括 $-OCH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 等等。

“烷氧基羰基”表示 $-C(=O)O-(\text{烷基})$, 其中的烷基如上文所定义的, 包括 $-C(=O)O-CH_3$ 、 $-C(=O)O-CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)O-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-C(=O)O-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(=O)O-(CH_2)_4CH_3$ 、 $-C(=O)O-(CH_2)_5CH_3$ 等等。

“烷氧基羰基烷基”指的是 $-(\text{烷基})-C(=O)O-(\text{烷基})$, 其中的每种烷基都独立的为如上文所定义, 该基团包括 $-CH_2-C(=O)O-CH_3$ 、 $-CH_2-C(=O)O-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-C(=O)O-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2-C(=O)O-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2-C(=O)O-(CH_2)_4CH_3$ 、 $-CH_2-C(=O)O-(CH_2)_5CH_3$ 等等。

“烷氧基烷基”指的是 $-(\text{烷基})-O-(\text{烷基})$, 其中的每种烷基都独立的为如上文所定义的烷基, 包括 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ 等等。

“芳香基”指的是含有 5-10 个成环原子的碳环的芳香基团。代表性的例子包括但不限于，苯基、甲基苯基、萘基、苊基、茚基、甘菊环烃基 (azuleny1)、吡啶基和萘基以及苯-稠合的碳环基团，包括 5, 6, 7, 8-四氢萘基。碳环状芳香基团可以是未被取代基或被取代的。

5 在一项具体实施方式中，碳环芳香基团是苯基。

“芳氧基”指的是-O-芳香基团，其中的芳香基如上文所定义。芳氧基可以是未被取代的或被取代的。在一项具体实施方式中，芳氧基中的芳环是苯基。

“芳烷基”指的是-(烷基)-(芳香基)，其中的烷基和芳香基如上文所定义，该基团包括-(CH₂)₁苯基、-(CH₂)₂苯基、-(CH₂)₃苯基、-CH(苯基)₂、-CH(苯基)₃、-(CH₂)₁甲基苯基、-(CH₂)₁萘基、-(CH₂)₁苊基、-(CH₂)₁茚基、-(CH₂)₁甘菊环烃基 (azuleny1)、-(CH₂)₁吡啶基、-(CH₂)₁萘基等等。

“芳烷基氧基”指的是-O-(烷基)-(芳基)，其中的烷基和芳香基如上文所定义，该基团包括-O-(CH₂)₁苯基、-O-(CH₂)₂苯基、-O-CH(苯基)₂、-O-CH(苯基)₃、-O-(CH₂)₁甲基苯基、-O-(CH₂)₁萘基、-O-(CH₂)₁苊基、-O-(CH₂)₁茚基、-O-(CH₂)₁甘菊环烃基 (azuleny1)、-O-(CH₂)₁吡啶基、-O-(CH₂)₁萘基等等。

“芳氧基烷基”指的是-(烷基)-O-(芳基)，其中的烷基和芳香基如上文所定义，该基团包括-CH₂-O-(苯基)、-(CH₂)₂-O-苯基、-(CH₂)₃-O-苯基、-(CH₂)₁-O-甲基苯基、-(CH₂)₁-O-萘基、-(CH₂)₁-O-苊基、-(CH₂)₁-O-茚基、-(CH₂)₁-O-甘菊环烃基 (azuleny1)、-(CH₂)₁-O-吡啶基、-(CH₂)₁-O-萘基等等。

“环烷基”指的是具有碳和氢原子，并且不含有碳-碳多重键的单环或多环的饱和环。环烷基的例子包括但不限于，(C₃-C₇) 环烷基；包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基以及饱和的环状和二环状萜类。环烷基可以是未被取代的或被取代的。在一项具体实施方式中，环烷基是单环或二环。

“环烷基氧基”指的是-O-(环烷基)，其中的环烷基如上文所定义，包括-O-环丙基、-O-环丁基、-O-环戊基、-O-环己基、-O-环庚基等等。

“环烷基烷氧基”指的是-O-(烷基)-(环烷基)，其中的环烷基和

烷基如上文所定义的, 包括-0-CH₂-环丙基、-0-(CH₂)₂-环丙基、-0-(CH₂)₃-环丙基、-0-(CH₂)₄-环丙基、0-CH₂-环丁基、0-CH₂-环戊基、0-CH₂-环己基、0-CH₂-环庚基等等。

“氨基烷氧基”指的是-0-(烷基)-NH₂, 其中的烷基如上文所定义的, 诸如-0-CH₂-NH₂、-0-(CH₂)₂-NH₂、-0-(CH₂)₃-NH₂、-0-(CH₂)₄-NH₂、-0-(CH₂)₅-NH₂等等。

“单-烷氨基”指的是-NH(烷基), 其中的烷基如上文所定义的, 诸如-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH(CH₂)₂CH₃、-NH(CH₂)₃CH₃、-NH(CH₂)₄CH₃、-NH(CH₂)₅CH₃等等。

“二-烷氨基”指的是-N(烷基)(烷基), 其中的每种烷基都独立的为如上文所定义的烷基, 包括-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N((CH₂)₂CH₃)₂、-N(CH₃)(CH₂CH₃)等等。

“单-烷氨基烷氧基”指的是-0-(烷基)-NH(烷基), 其中的每种烷基都独立的为如上文所定义的烷基, 包括-0-(CH₂)-NHCH₃、-0-(CH₂)-NHCH₂CH₃、-0-(CH₂)-NH(CH₂)₂CH₃、-0-(CH₂)-NH(CH₂)₃CH₃、-0-(CH₂)-NH(CH₂)₄CH₃、-0-(CH₂)-NH(CH₂)₅CH₃、-0-(CH₂)₂-NHCH₃等等。

“二-烷氨基烷氧基”指的是-0-(烷基)-N(烷基)(烷基), 其中的每种烷基都独立的为如上文所定义的烷基, 该基团, 包括-0-(CH₂)-N(CH₃)₂、-0-(CH₂)-N(CH₂CH₃)₂、-0-(CH₂)-N((CH₂)₂CH₃)₂、-0-(CH₂)-N(CH₃)(CH₂CH₃)等等。

“芳氨基”指的是-NH(芳香基), 其中的芳香基如上文所定义, 该基团包括-NH(苯基)、-NH(甲苯基)、-NH(萘基)、-NH(蒽基)、-NH(茚基)、-NH(azuleny1)、-NH(吡啶基)、-NH(萘基)等等。

“芳烷基氨基”指的是-NH-(烷基)-(芳香基), 其中的烷基和芳香基如上文所定义, 包括-NH-CH₂-(苯基)、-NH-CH₂-(甲苯基)、-NH-CH₂-(萘基)、-NH-CH₂-(蒽基)、-NH-CH₂-(茚基)、-NH-CH₂-(azuleny1)、-NH-CH₂-(吡啶基)、-NH-CH₂-(萘基)、-NH-(CH₂)₂-(苯基)等等。

“烷氨基”指的是如上文所述的单-烷氨基或二-烷氨基, 诸如-N(烷基)(烷基), 其中的每种烷基都独立的为如上文所定义的烷基, 包括-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N((CH₂)₂CH₃)₂、-N(CH₃)(CH₂CH₃)和-N(烷基)(烷基), 其中的每种烷基都独立的为如上文所定义的烷基, 包括-

$N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N((CH_2)_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 等等。

“环烷基氨基”指的是 $-NH-(\text{环烷基})$ ，其中的环烷基如上文所定义，该基团包括 $-NH-$ 环丙基、 $-NH-$ 环丁基、 $-NH-$ 环戊基、 $-NH-$ 环己基、 $-NH-$ 环庚基等等。

5 “羧基”指的是 $-COOH$ 。

“环烷基烷基”指的是 $-NH-(\text{烷基})-(\text{环烷基})$ ，其中的烷基和环烷基如上文所定义，该基团包括 $-NH-CH_2-$ 环丙基、 $-NH-CH_2-$ 环丁基、 $-NH-CH_2-$ 环戊基、 $-NH-CH_2-$ 环己基、 $-NH-CH_2-$ 环庚基、 $-NH-(CH_2)_2-$ 环丙基等等。

10 “氨基”指的是 $-(\text{烷基})-NH_2$ ，其中的烷基如上文所定义，该基团包括 CH_2-NH_2 、 $-(CH_2)_2-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3-NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_5-NH_2$ 等等。

“单-烷氨基烷基”指的是 $-(\text{烷基})-NH(\text{烷基})$ ，其中的每种烷基都独立的为如上文所定义的烷基，该基团包括 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-$
15 $NHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2-NH(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2-NH(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2-NH(CH_2)_4CH_3$ 、 $-CH_2-NH(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-NH-CH_3$ 等等。

“二-烷氨基烷基”指的是 $-(\text{烷基})-N(\text{烷基})(\text{烷基})$ ，其中的每种烷基都独立的为如上文所定义的烷基，包括 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-$
20 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N((CH_2)_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 等等。

“杂芳基”指的是 5-10 个成环原子的并且至少有一个选自氮、氧和硫的杂原子并且至少一个为碳原子的芳香族杂环，该基团包括单-和
25 二环体系。代表性的杂芳基是三唑基、四唑基、噁二唑基、吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基、硫代苯基、苯并硫代苯基、噻啉基、吡咯基、吲哚基、噁唑基、苯并噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、邻二氮杂萘基、酞嗪基、噻唑啉基、嘧啶基、环氧丙烷基(oxetanyl)、
氮杂茛基、哌嗪基、吗啉基、二噁烷基、thietanyl 和噁唑基。

“杂芳烷基”指的是 $-(\text{烷基})-(\text{杂芳基})$ ，其中的烷基和杂芳基如
30 上文所定义，该基团包括 $-CH_2-$ 三唑基、 $-CH_2-$ 四唑基、 $-CH_2-$ 噁二唑基、 $-CH_2-$ 吡啶基、 $-CH_2-$ 咪唑基、 $-CH_2-$ 苯并咪唑基、 $-CH_2-$ 硫代苯基、 $-CH_2-$ 苯并硫代苯基、 $-CH_2-$ 噻啉基、 $-CH_2-$ 吡咯基、 $-CH_2-$ 吲哚基、 $-CH_2-$ 噁唑

基、-CH₂-苯噁唑基、-CH₂-咪唑基、-CH₂-苯并咪唑基、-CH₂-噻唑基、
 -CH₂-苯并噻唑基、-CH₂-异噁唑基、-CH₂-吡唑基、-CH₂-异噻唑基、
 -CH₂-哒嗪基、-CH₂-嘧啶基、-CH₂-吡嗪基、-CH₂-三嗪基、-CH₂-邻二
 氮杂萘基、-CH₂-酞嗪基、-CH₂-喹唑啉基、-CH₂-嘧啶基、-CH₂-环氧丙
 5 烷基(oxetanyl)、-CH₂-氮杂茛基、-CH₂-哌嗪基、-CH₂-吗啉基、-CH₂-
 二噁烷基、-CH₂-thietanyl、-CH₂-噁唑基、-(CH₂)₁-三唑基等等。

“杂环”指的是饱和或不饱和的 5-至 7-个成环原子组成的单环，
 或者是 7-至 10-个成环原子组成的二环、杂环，其中可含有 1 至 4 个
 独立选自氮、氧和硫的杂原子，其中的氮和硫杂原子可以任选的被氧
 10 化，氮杂原子可以任选的被季铵(胺)化，该基团包括上述任一杂环稠
 合到苯环上而形成的二环。杂环可以通过任意杂原子或碳原子相连
 接。杂环包括上文所定义的杂芳基。代表性的杂环包括吗啉基、吡咯
 烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、hydantoinyl、戊内酰胺基、环氧乙烷基
 (oxiranyl)、环氧丙烷基(oxetanyl)、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡
 15 啶基、四氢primidiny1、四氢硫代苯基、四氢硫代吡喃基、四氢嘧啶
 基、四氢硫代苯基、四氢硫代吡喃基等等。

“稠合到苯基上的杂环”指的是一种如上文所定义的杂环，其连
 接到苯环的两个相邻的碳原子上。

“杂环烷基”指的是-(烷基)-(杂环)，其中的烷基和杂环如上文
 20 所定义，该基团包括-CH₂-吗啉基、-CH₂-吡咯烷酮基、-CH₂-吡咯烷基、
 -CH₂-哌啶基、-CH₂-hydantoinyl、-CH₂-戊内酰胺基、-CH₂-环氧乙烷
 基(oxiranyl)、-CH₂-环氧丙烷基(oxetanyl)、-CH₂-四氢呋喃、-CH₂-
 四氢吡喃、-CH₂-四氢吡啶基、-CH₂-四氢primidiny1、-CH₂-四氢硫代
 苯基、-CH₂-四氢硫代吡喃基、-CH₂-四氢嘧啶基、-CH₂-四氢硫代苯基、
 25 -CH₂-四氢硫代吡喃基等等。

上文所使用的术语“取代的”指的是上述任意的基团(也即，芳香
 基、芳烷基、杂环和杂环烷基)，其可被取代的基团中的至少一个氢原
 子被取代基所代替。在一项具体实施方式中，可被取代的基团的每个
 碳原子被不超过两个取代基取代。在另一项具体实施方式中，可被取
 30 代的基团的每个碳原子被不超过一个取代基取代。对于酮取代基的情
 况，两个氢原子被一个氧替换，该氧原子通过双键与碳相连。取代基
 包括卤素、羟基、烷基、卤代烷基、单-或二-取代的氮烷基、烷氧基

烷基、芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷基、 $-\text{NR}_1\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_1\text{C}(=\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_1\text{C}(=\text{O})\text{NR}_1\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_1\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{NR}_1\text{SO}_2\text{R}_6$ 、 $-\text{OR}_1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_1\text{C}(=\text{O})\text{OR}_1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_1\text{R}_6$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_1$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_1$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_1\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_1\text{SO}_2\text{R}_6$ ；或者为通式 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}_1$ ，其中的Y是烷二基(alkanediyl)或者直接的一个键，Z是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-$ 或者直接的一个键，其中的 R_1 和 R_6 可以是相同也可以是不同的并且独立的为氢、氨、烷基、卤代烷基、芳香基、芳烷基、杂环或杂环烷基，或者其中的 R_1 和 R_6 与氮原子一起相连接形成一个杂环。

10 “卤代烷基”指的是含有一个或多个被卤素替代的氢原子的烷基，其中的烷基如上文所定义，其中的卤素如上文所定义，该基团包括 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、
15 $-\text{CH}_2-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$ 等等。

“羟烷基”指的是一个或多个氢原子被羟基代替的烷基，其中的烷基如上文所定义，该基团包括 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 等等。

20 “羟基”指的是 $-\text{OH}$ 。

“磺酰基”指的是 $-\text{SO}_2\text{H}$ 。

“磺酰基烷基”指的是 $-\text{SO}_2-(\text{烷基})$ ，其中的烷基如上文所定义的，该基团包括 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等等。

25 “亚磺酰基烷基”指的是 $-\text{SO}-(\text{烷基})$ ，其中的烷基如上文所定义的，该基团包括 $-\text{SO}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等等。

“磺氨烷基”指的是 $-\text{NHSO}_2-(\text{烷基})$ ，其中的烷基如上文所定义，包括 $-\text{NHSO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、
30 $-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等等。

“硫代烷基”指的是 $-\text{S}-(\text{烷基})$ ，其中的烷基如上文所定义的，包括 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、

-S-(CH₂)₅CH₃ 等等。

如此文中所使用的，术语“JNK 抑制剂”指的是一种能在体内或体外抑制 JNK 活性的化合物。JNK 抑制剂可以其药学可接受盐、游离碱、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物或前药的形式存在。所述抑制活性可由本领域非常公知的包括在第 5 章中所述的测试方法或动物模型来确定。在一项具体实施方式中，JNK 抑制剂是结构(I)-(III)的化合物。

“JNK”指的是由 JNK 1、JNK 2 或 JNK 3 基因表达的蛋白质或其异构体(Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A. J., Cavanagh, J., Sluss, H. K., Derijard, B. and Davis, R. J. The EMBO J. 15: 2760-2770, 1996)。

如此文中所使用的，词组“有效量”当与 JNK 抑制剂一通使用时，指的是可用于治疗或预防与疾病相关的消瘦的量的 JNK 抑制剂。

如此文中所使用的，词组“有效量”当与治疗性或预防性试剂一通使用时，指的是在给药时，以及在 JNK 抑制剂发挥其活性时，可用于治疗或预防与疾病相关的消瘦的量的治疗性或预防性试剂抑制剂。

如此文中所使用的，术语“药学可接受的盐”指的是由药学科接受的非-毒性酸或碱，包括无机酸和碱以及有机酸和碱制备而来的盐。JNK 抑制剂的适宜的药学可接受的碱加成盐包括但不限于，由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制得的金属盐或者由赖氨酸、N,N'-二苄乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、(N-甲葡糖胺)葡甲胺和普鲁卡因制得的有机盐。适宜的非-毒性酸包括但不限于，诸如醋酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、ethene sulfonic、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、杏仁酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸和对-甲苯磺酸等有机酸和无机酸。特定的非-毒性酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。特定酸的例子包括盐酸盐和甲磺酸盐。其它本领域公知的盐可参见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton Pa. (1990)或者 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack

Publishing, Easton Pa. (1995).

如此文中所使用的，除非另有指明，术语“多晶型”指的是 JNK 抑制剂的一种特定的晶体排列。各种多晶型可以通过使用不同的后处理条件和/或溶剂来获得。特别的，各种多晶型可以通过 JNK 抑制剂在
5 特定溶剂之中的重结晶来制备。

如此文中所使用的，除非另有指明，术语“前药”指的是一种 JNK 抑制剂衍生物，该衍生物可在生物学条件下(体内或体外)水解、氧化或发生其它反应以形成活性化合物，特别是 JNK 抑制剂。前药的例子包括但不限于，包含有生物可水解基团，诸如生物可水解的酰氨、生物可水解的酯、生物可水解的氨基甲酸酯、生物可水解的碳酸盐、生物可水解的酰胺、生物可水解的磷酸盐类似物的 JNK 抑制剂的衍生物和代谢物。优选的，化合物的带有羧基官能团的前药是羧酸的低级烷基酯。羧基化的酯通常是通过将分子中的任一羧基基团酯化而形成的。可以典型的通过使用公知的方法，诸如那些记载于 Burger's
10 Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6thed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)和 Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)的方法制备前药。
15

如此文中所使用的，除非另有指明，术语“光学纯”或“立体异构纯”指的是在化合物的一种立体异构体中基本上不含其它的立体异构体。例如，具有一个手性中心的立体异构纯的化合物将基本上不含该化合物的对映异构体。一种具有两个手性中心的立体异构纯的化合物将基本上不含化合物的其它非对映体。典型的立体异构纯化合物含有大于约 80%以重量计的化合物的一种立体异构体，并含有少于约 20%
20 以重量计的化合物的其它立体异构体，更优选的含有大于约 90%以重量计的化合物的一种立体异构体且含少于约 10%以重量计的化合物的其它立体异构体，更为优选的含有大于约 95%以重量计的化合物的一种立体异构体且含少于约 5%以重量计的化合物的其它立体异构体，最为优选的是含有大于约 97%以重量计的化合物的一种立体异构体且含少于
25 3%以重量计的化合物的其它立体异构体。
30

“JNK 通道的组分”指的是任一种对 JNK 活性具有直接或间接的效果的生物学分子。

如此文中所使用的，“HIV 治疗”或“AIDS 治疗”指的是用于治疗 HIV 或 AIDS 或 HIV/AIDS 相关症状的治疗方案，包括给予可用于治疗 HIV 或 AIDS 的试剂，该试剂包括但不限于，逆转录酶抑制剂和/或蛋白酶抑制剂。在某些具体实施方式中，AIDS 治疗剂是蛋白酶抑制剂，
5 包括但不限于，安泼那韦(以商品名为 AGNERASE 的制剂出售)；那非那韦(以商品名为 VIRACEPT 的制剂出售)；沙奎那韦(以商品名为 FORTOVASE 的制剂出售)；印地那韦(以商品名为 CRIXIVAN 的制剂出售)；沙奎那韦(以商品名为 INVIRASE 的制剂出售)；洛匹那韦(以商品名为 KALETRA 的制剂出售)；利托那韦(以商品名为 NORVIR 的制剂出售)
10 或者 GW433908。在其它的某些具体实施方式中，AIDS 治疗剂是逆转录酶抑制剂，包括但不限于，含 3TC 和拉米夫定的组合物(以商品名为 EPIVIR 的制剂出售)；含 ddC 和扎西他滨的组合物(以商品名为 HIVID 的制剂出售)；地拉夫定(以商品名为 RESCRIPTOR 的制剂出售)；齐多夫定(以商品名为 RETROVIR 的制剂出售)；依法韦仑(以商品名为 SUSTIVA 的制剂出售)；含阿巴卡韦、齐多夫定和拉米夫定的组合物(以商品名为 TRIZIVIR 的制剂出售)；含 ddI 和去羟肌苷的组合物(以商品名为 VIDEX 的制剂出售)；奈韦拉平(以商品名为 VIRAMUNE 的制剂出售)；延胡索酸替诺福韦 disoproxil(以商品名为 VIREAD 的制剂出售)；含 d4t 和司他夫定的组合物(以商品名为 ZERIT 的制剂出售)；或者阿巴卡韦(以商品名为 ZIAGEN 的制剂出售)。
15 20

如此文中所使用的，与术语“治疗试剂”联合使用的术语“治疗有效量”包括足以延缓或减轻与疾病-相关的消瘦相关联的症状的量。治疗有效量还包括在治疗或控制疾病-相关的消瘦中可提供治疗学有益效果的量。

25 如此文中所使用的，术语“预防性试剂”包括任一种用于预防一种疾病(如，HIV、AIDS、癌症、末期肾脏疾病、肾衰竭、慢性心脏病、阻塞性肺疾病、结核病、类风湿性关节炎、慢性炎症性疾病、硬皮病、混合性结缔组织病、慢性传染病、骨关节炎或细菌性心内膜炎)的试剂。

30 如此文中所使用的，术语“治疗性试剂”包括任一种可用于治疗疾病(如，HIV、AIDS、癌症、末期肾脏疾病、肾衰竭、慢性心脏病、阻塞性肺疾病、结核病、类风湿性关节炎、慢性炎症性疾病、硬皮病、

混合性结缔组织病、慢性传染病、骨关节炎或细菌性心内膜炎)的试剂。

在一项具体实施方式中,疾病指的是 HIV 或 AIDS,预防性或治疗性试剂包括安波那韦(以商品名为 AGNERASE 的制剂出售);那非那韦
5 (以商品名为 VIRACEPT 的制剂出售);沙奎那韦(以商品名为 FORTOVASE 的制剂出售);印地那韦(以商品名为 CRIXIVAN 的制剂出售);沙奎那韦(以商品名为 INVIRASE 的制剂出售);洛匹那韦(以商品名为 KALETRA 的制剂出售);利托那韦(以商品名为 NORVIR 的制剂出售);或 GW433908。在其它的某些具体实施方式中,AIDS 治疗试剂是逆转录酶
10 抑制剂,包括但不限于,含 3TC 和拉米夫定的组合物(以商品名为 EPIVIR 的制剂出售);含 ddC 和扎西他滨的组合物(以商品名为 HIVID 的制剂出售);地拉夫定(以商品名为 RESCRIPTOR 的制剂出售);齐多夫定(以商品名为 RETROVIR 的制剂出售);依法韦仑(以商品名为 SUSTIVA 的制剂出售);含阿巴卡韦、齐多夫定和拉米夫定的组合物(以
15 商品名为 TRIZIVIR 的制剂出售);含 ddI 和去羟肌苷的组合物(以商品名为 VIDEX 的制剂出售);奈韦拉平(以商品名为 VIRAMUNE 的制剂出售);延胡索酸替诺福韦 disoproxil(以商品名为 VIREAD 的制剂出售);含 d4t 和司他夫定的组合物(以商品名为 ZERIT 的制剂出售);或阿巴卡韦(以商品名为 ZIAGEN 的制剂出售)。

20 在一项具体实施方式中,疾病是末期肾病,预防性或治疗性试剂包括血管紧张素 II、顺铂、透析(dialysis)和赖诺普利。

在一项具体实施方式中,疾病指的是肾衰竭,预防性或治疗性试剂包括血管紧张素 II、顺铂、透析(dialysis)和赖诺普利。

在一项具体实施方式中,疾病指的是癌症,预防性或治疗性试剂
25 包括紫杉醇、依立替康、喜树碱、环磷酰胺、5-氟尿嘧啶、顺铂、卡铂、甲氨喋呤、曲美沙特、erbitux、沙利度胺、actimid 和 revimid。

在一项具体实施方式中,疾病指的是慢性心脏病,预防性或治疗性试剂包括培哚普利。

在一项具体实施方式中,疾病指的是阻塞性肺疾病,预防性或治疗性试剂包括布地奈德、泼尼松龙、 $\beta(2)$ -激动剂、异丙托溴铵和口服
30 抗生素。

在一项具体实施方式中,疾病指的是慢性传染病。

在一项具体实施方式中，疾病指的是慢性炎性疾病。

在一项具体实施方式中，疾病指的是结核病，预防性或治疗性试剂包括英夫利昔单抗、利福平和链霉素。

如此文中所使用的，术语“非-敏感性/顽固性”用于描述进行现
5 行 HIV、AIDS、末期肾脏疾病、肾衰竭、癌症、慢性心脏病、阻塞性肺疾病、慢性传染病(例如，骨关节炎和细菌性心内膜炎)、慢性炎性疾病(例如，硬皮病和混合性结缔组织病)或结核病疗法的患者的症状，其中疗法无法在临床上足以治疗患者，例如，患者对疗法不敏感，从而导致这些患者需要附加的有效疗法。该语句包括患者对疗法产生
10 副作用时的痛苦情况。

如此文中所使用的，术语“低耐受性”指的是患者被治疗中的副作用所折磨，以至于患者不能从疗法中获益和/或不能继续疗法。

如此文中所使用的，术语“潜在性(potentiate)”指的是在治疗试剂的常规或认可剂量中的功效的增强。

如此文中所使用的，术语“副作用”预防性或治疗性试剂的人们
15 所不希望的不良作用。不良作用通常是人们所不希望的，但是人们不希望的反应并不一定是不良的。预防性或治疗性试剂的不良作用可能是有害的或不舒服的或者是危险的。很多不良反应描述于 Physicians' Desk Reference(56thed. 2002)。

如此文中所使用的，与疾病或病况联用的术语“控制”指的是向
20 被给予预防性或治疗性试剂的患者提供有益效果，但没有治愈疾病。在某些具体实施方式中，患者被给予一种或多种预防性或治疗性试剂以控制疾病，用以预防疾病加深或恶化。

如此文中所使用的，术语“预防”包括防止疾病-相关的消瘦的复
25 发、传播或发生。

如此文中所使用的，术语“治疗”包括根除、除去、改变、控制或操控与疾病-相关的消瘦。

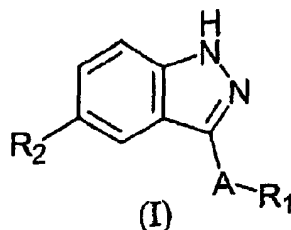
4. 发明详述

30 4.1 用于举例说明的 JNK 抑制剂

如上文中所提到的，本发明涉及到可用于治疗或预防患者的与疾病-相关的消瘦的方法，该方法包括给予有效量的 JNK 抑制剂。用于举

例说明的 JNK 抑制剂将在下文中详述。

在一项具体实施方式中，JNK 抑制剂具有一下结构式 (I)：



5 其中：

A 是一个直接的键、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 或者 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ ；

R_1 是芳香基、杂芳基或稠合到苯基上的杂环，每种情况都可任选的被 1 至 4 个独立的选自 R_3 的取代基所取代；

10 R_2 是 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_2R_5$ 或 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ ；

a 是 1、2、3、4、5 或 6；

15 b 和 c 是相同或不同的，在每种情况下，都可独立的选自 0、1、2、3 或 4；

d 在每种情况种都是 0、1 或 2；

20 R_3 在每种情况下都独立的为卤素、羟基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟基烷基、芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 或者是稠合到苯环上的杂环；

25 R_4 是烷基、芳香基、芳烷基、杂环或杂环烷基，每种基团都可任选的被 1 至 4 种独立的选自 R_3 的取代基取代，或者 R_4 是卤素或羟基；

R_5 、 R_6 和 R_7 可以是相同或不同的，在每种情况中都可独立的为氢、烷基、芳香基、芳烷基、杂环或杂环烷基，其中 R_5 、 R_6 和 R_7 中每一项

都可任选的被 1 至 4 个独立的选自 R_3 的取代基取代；并且

- R_1 和 R_2 是相同或不同的，在每种情况中独立的为氢、烷基、芳香基、芳烷基、杂环或杂环烷基，或者 R_1 和 R_2 与其它与之连接的原子一起形成杂环；其中， R_1 、 R_2 ，以及 R_1 和 R_2 一起形成的杂环都可任选的
- 5 被 1 至 4 个独立的选自 R_3 的取代基所取代。

在一项具体实施方式中， $-A-R_1$ 是苯基，任选的被 1 至 4 个独立选自卤素、烷氧基、 $-NR_3C(=O)R_9$ 、 $-C(=O)NR_3R_9$ 和 $-O(CH_2)_bNR_3R_9$ 的基团所取代，其中的 b 是 2 或 3，并且其中的 R_1 和 R_2 如上文所定义。

- 在另一项具体实施方式中， R_2 是 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_2R_5$ 或 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ ，且 b 是 0-4 的整数。
- 10

- 在另一项具体实施方式中， R_2 是 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、3-三唑基或 5-四唑基，其中的 b 是 0 且其中的 R_1 和 R_2 如上文所定义。
- 15

在另一项具体实施方式中， R_2 是 3-三唑基或 5-四唑基。

在另一项具体实施方式中：

- (a) $-A-R_1$ 是苯基，任选的被 1 至 4 个独立选自卤素、烷氧基、 $-NR_3C(=O)R_9$ 、 $-C(=O)NR_3R_9$ 和 $-O(CH_2)_bNR_3R_9$ 的取代基所取代，其中的 b 是 2 或 3；
- 20

(b) R_2 是 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、3-三唑基或 5-四唑基，其中的 b 是 0 且其中的 R_1 和 R_2 如上文所定义。

在另一项具体实施方式中：

- (a) $-A-R_1$ 是苯基，任选的被 1 至 4 个独立的选自卤素、烷氧基、 $-NR_3C(=O)R_9$ 、 $-C(=O)NR_3R_9$ 和 $-O(CH_2)_bNR_3R_9$ 的取代基取代，其中的 b 是 2 或 3；并且
- 25

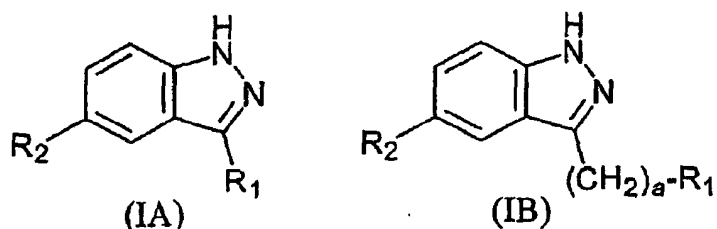
(b) R_2 是 3-三唑基或 5-四唑基。

在另一项具体实施方式中， R_2 是 R_4 ，且 R_4 是 3-三唑基，其任选的在 5-号位被以下基团取代：

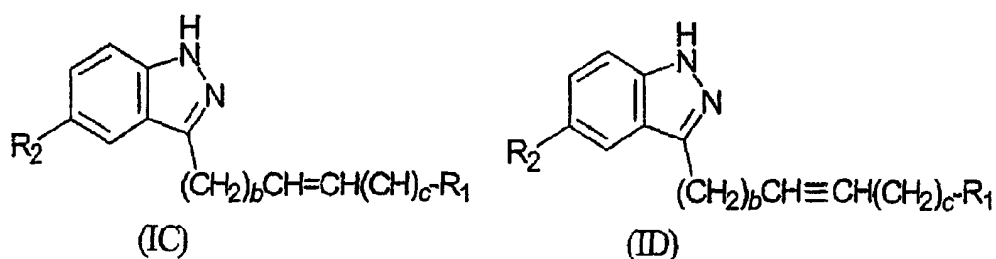
- (a) 任选的被羟基、甲氨基、二甲氨基或 1-吡咯烷基取代的 C_1-C_4 直链或支链烷基基团；或者
- 30
- (b) 2-吡咯烷基。

在另一项具体实施方式中, R_2 是 R_4 , R_4 是 3-三唑基, 并且任选的在 5-号位置被以下基团取代: 甲基、正-丙基、异丙基、1-羟乙基、3-羟丙基、甲氨基甲基、二甲氨基甲基、1-(二甲基氨基)乙基、1-吡咯烷基甲基或 2-吡咯烷基。

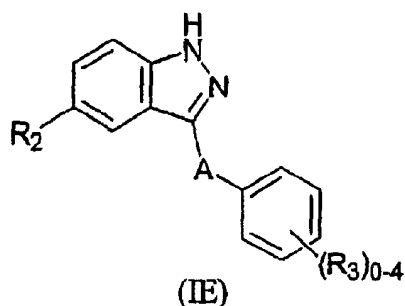
- 5 在另一项具体实施方式中, 当 A 是一个直接的键时, 结构式 (I) 的化合物具有 (IA) 的结构, 当 A 是 $-(CH_2)_a-$ 时, 结构式 (I) 的化合物具有 (IB) 的结构:



- 10 在另外的具体实施方式中, 当 A 是 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$, 结构式 (I) 的化合物具有 (IC) 的结构, 当 A 是 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 时, 结构式 (I) 的化合物具有 (ID) 的结构:

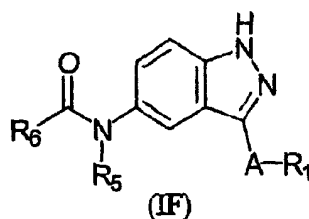


- 15 在本发明进一步的具体实施方式中, 结构式 (I) 的 R_1 是芳香基或取代的芳香基, 诸如苯基或取代的苯基, 如以下结构式 (IE) 所表示的:



在另一项具体实施方式中, 结构式(I)的 R_2 是 $-(CH_2)_bNR_4(C=O)R_5$ 。在此具体实施方式的一个方面, $b=0$ 且化合物具有以下 (IF) 的结构式:

5



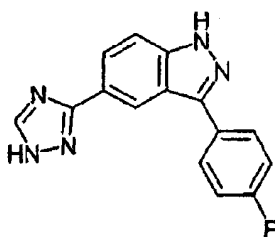
结构式(I)的化合物的代表性的 R_2 基团包括烷基(诸如甲基和乙基)、卤素(诸如氯和氟)、卤代烷基(诸如三氟甲基)、羟基、烷氧基(诸如甲氧基和乙氧基)、氨基、芳烷氧基(诸如苯甲氧基)、单-或二-烷基胺(诸如 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-NHCH_2CH_3$)、 $-NHC(=O)R_4$, 其中的 R_6 是取代的或未被取代的苯基或杂芳基(诸如被羟基、羧基、氨基、酯、烷氧基、烷基、芳香基、卤代烷基、卤素、 $-CONH_2$ 和 $-CONH$ 烷基取代的苯基或杂芳基)、 $-NH$ (杂芳烷基)(诸如 $-NHCH_2$ (3-吡啶基)、 $-NHCH_2$ (4-吡啶基)、杂芳基(诸如吡唑基、三唑基和四唑基)、 $-C(=O)NHR_6$, 其中的 R_6 是氢、烷基、或上文所定义(诸如 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ (H-羧基苯基)、 $-C(=O)N(CH_3)_2$)、芳基烯基(诸如苯基乙烯基、3-氟苯基乙烯基、4-羧基苯基乙烯基)、杂芳基烯基(诸如 2-吡啶基乙烯基、4-吡啶基乙烯基)。

结构式(I)的化合物的代表性的 R_3 基团包括卤素(诸如氯和氟)、烷基(诸如甲基、乙基和异丙基)、卤代烷基(诸如三氟甲基)、羟基、烷氧基(诸如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基和异丁氧基)、氨基、单-或二-烷氨基(诸如二甲胺)、芳香基(诸如苯基)、羧基、硝基、氰基、亚磺

酰基烷基(诸如甲基亚磺酰基)、磺酰基烷基(诸如甲基磺酰基)、磺氨基烷基(诸如 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{NR}_1\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_6\text{OR}_2$ (诸如 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$)、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_3$ (诸如 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})(2\text{-呋喃基})$)以及 $-\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{NR}_4\text{R}_5$ (诸如 $-\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{CH}_3)_2$)。

- 5 结构式(I)的化合物可以通过本领域技术人员公知的有机合成工艺以及描述于2002年2月7日出版的国际专利号W0 02/10137(特别是35页中第1行至396页第12行实施例1-430的内容)中的方法获得,此文以其整体在此作为参考引入。进而,这些化合物的特定的实施例可在此出版物中找到。

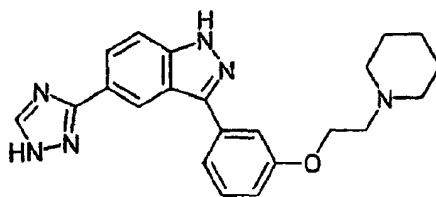
- 10 结构式(I)的JNK抑制剂的阐述性的例子是:



3-(4-氟-苯基)-5-(1H-[1,2,4]

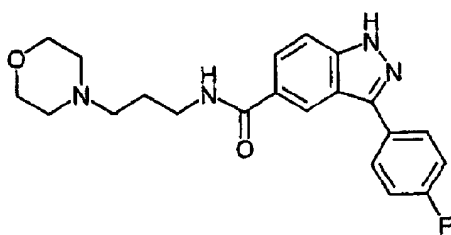
三唑-3-基)-1H-吡唑;

15

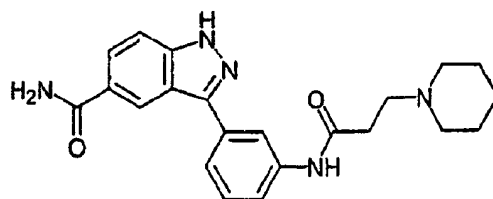


3-[3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5-

(1H-[1,2,4]三唑-3-基)-1H-吡唑;

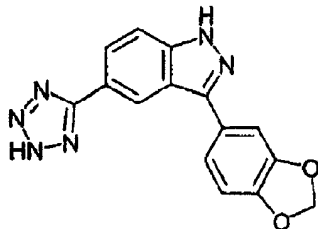


3-(4-氟-苯基)-1H-吡唑-5-羧酸
(3-吗啉-4-基-丙基)-酰胺;



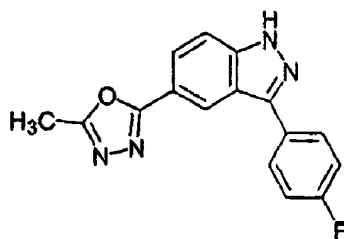
5

3-[3-(3-吡啶-1-基-丙酰氨基)-苯基]
-1H-吡唑-5-羧酸酰胺;



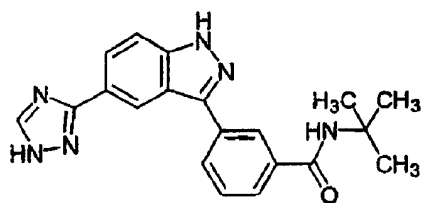
10

3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基
-5-(2H-四唑-5-基)-1H-吡唑;



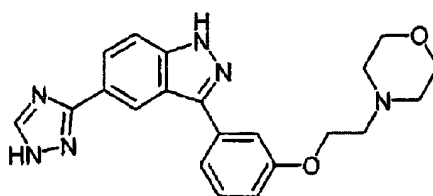
15

3-(4-氟-苯基)-5-(5-甲基-[1,3,4]
噁二唑-2-基)-1H-吡唑;

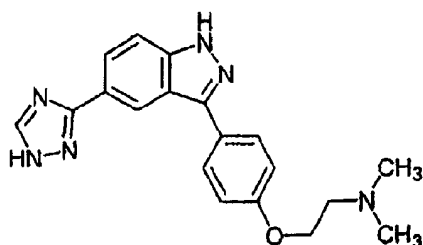


N-叔-丁基-3-[5-(1H-[1,2,4]三唑-3-基)
-1H-吲唑-3-基]-苯甲酰胺;

5

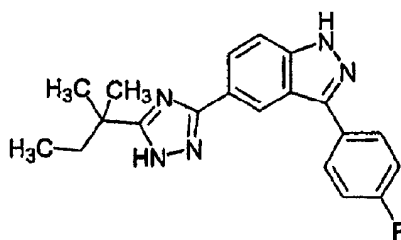


3-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-5-
(1H-[1,2,4]三唑-3-基)-1H-吲唑;



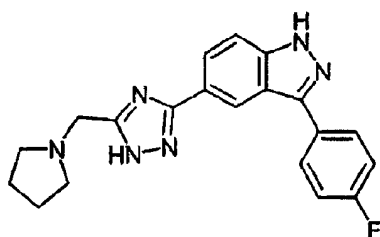
10

二甲基-(2-(4-[5-(1H-[1,2,4]三唑-3-基)
-1H-吲唑-3-基]-苯氧基)-乙基)-胺;



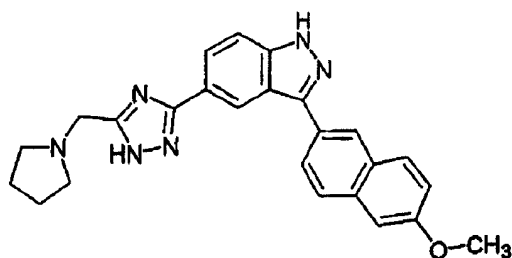
15

5-[5-(1,1-二甲基-丙基)-1H-[1,2,4]三唑基-3-基]
-3-(4-氟-苯基)-1H-吲唑;

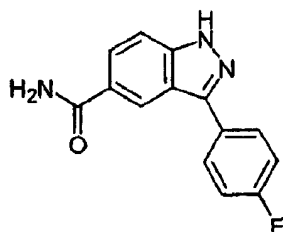


3-(4-氟-苯基)-5-(5-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-
[1,2,4]三唑-3-基)-1H-吡唑;

5



3-(6-甲氧基-苯-2-基)-5-(5-(吡咯烷-1-基甲基
-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-1H-吡唑;

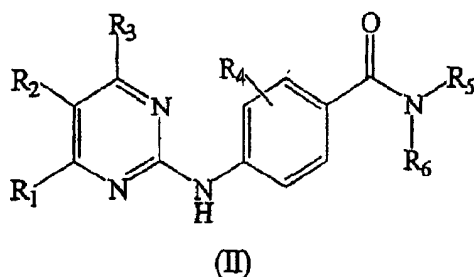


10

3-(4-氟-苯基)-1H-吡唑-5-羧酸酰胺;

以及它们的药学可接受的盐类。

在另一项具体实施方式中，JNK 抑制剂具有以下的结构式(II)：



其中:

R_1 是任意的被 1 至 4 个独立的选自 R_7 的取代基取代的芳香基或杂
5 芳基;

R_2 是氢;

R_3 是氢或低级烷基;

R_4 代表 1 至 4 个任选可存在的取代基, 其中每一取代基可以相同
或不同的独立的选自卤素、羟基、低级烷基和低级烷氧基;

10 R_5 和 R_6 是相同或不同的独立的为 $-R_8$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)R_9$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_bC(=O)R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_aNR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aOR_9$ 、 $-(CH_2)_aSO_cR_9$ 或 $-(CH_2)_aSO_2NR_9R_{10}$;

或者, R_5 和 R_6 和与之相连的氮原子一起组成杂环或被取代的杂环;

15 R_7 在每种情况下都独立的为卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟烷基、芳香基、芳烷基、杂环、取代的杂环、杂环烷基、
 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_cR_8$ 、 $-SO_cNR_8R_9$ 、
 $-NR_8SO_cR_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、
20 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 或者与苯基稠合的杂环;

R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 是相同或不同的。在每种情况下独立的为氢、烷基、芳香基、芳烷基、杂环、杂环烷基;

或者, R_8 和 R_9 与与之相连的原子一起组成杂环;

a 和 b 是相同或不同的, 且每种情况中都独立的选自 0、1、2、3
25 或 4; 以及

c 在每种情况中为 0、1 或 2。

在一项具体实施方式中， R_1 是取代的或未被取代的芳香基或杂芳基。当 R_1 被取代时，其被以下一种或多种取代基所取代。在一项具体实施方式中，如果被取代， R_1 被卤素、 $-\text{SO}_2\text{R}_8$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_8\text{R}_9$ 所取代。

在另一项具体实施方式中， R_1 是被取代的或未被取代的芳香基、
5 呋喃基、苯并呋喃基、硫代苯基、苯并硫代苯基、噻啉基、吡咯基、
吲哚基、噁唑基、苯噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑
基、异噻唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、
邻二氮杂萘基、酞嗪基或噻唑啉基。

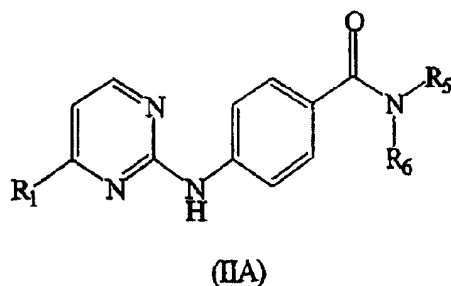
在另一项具体实施方式中， R_1 是取代的或未被取代的芳香基或杂
10 芳基。当 R_1 被取代时，其被一种或多种以下的取代基所取代。在一项
具体实施方式中，当其被取代时， R_1 被卤素、 $-\text{SO}_2\text{R}_8$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_8\text{R}_9$ 所取代。

在另一项具体实施方式中， R_1 是取代的或未被取代的芳香基，优
选为苯基。当 R_1 是被取代的芳香基时，其取代基如下文所定义。在一
项具体实施方式中， R_1 被卤素、 $-\text{SO}_2\text{R}_8$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_8\text{R}_9$ 取代。

15 在另一项具体实施方式中， R_5 和 R_6 一起同与之相连的氮原子组成
取代的或未被取代的含氮的非-芳香杂环，在一项具体实施方式中，为
哌嗪基、哌啶基或吗啉基。

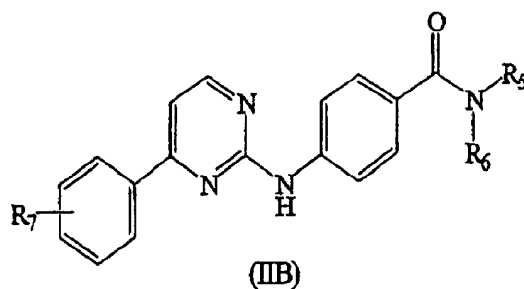
当 R_5 和 R_6 与与之相连的氮原子一起形成被取代的哌嗪基、哌啶基
piperadiny1 或吗啉基时，该哌嗪基、piperadiny1 或吗啉基被一种
20 或多种以下定义的取代基所取代。在一项具体实施方式中，当被取代
时，取代基是烷基、氨基、烷氨基、烷氧基烷基、酰基、吡咯烷基或
哌啶基。

在一项具体实施方式中， R_3 是氢和 R_4 不存在，所得 JNK 抑制剂具有
以下结构式 (IIA)：



以及其药学可接受的盐。

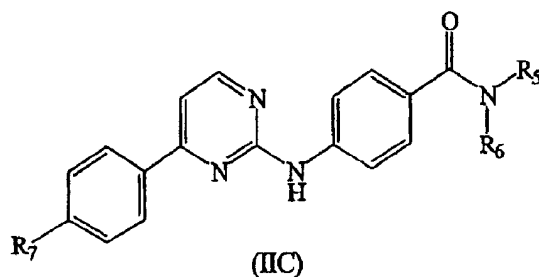
在一项更为特定的具体实施方式中， R_1 是任选被 R_7 取代的苯基，且化合物具有以下结构式 (IIB)：



5

以及其药学可接受的盐。

在更进一步的一项具体实施方式中， R_7 相对于嘧啶而言，处于苯基的对位，化合物的结构为以下结构式 (IIC)：



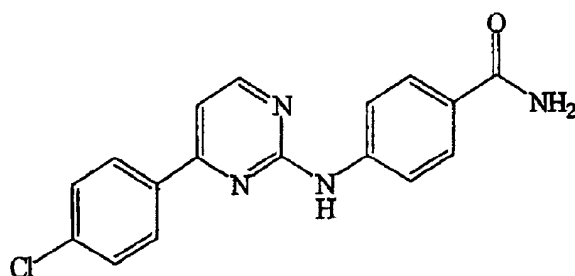
10

以及其药学可接受的盐。

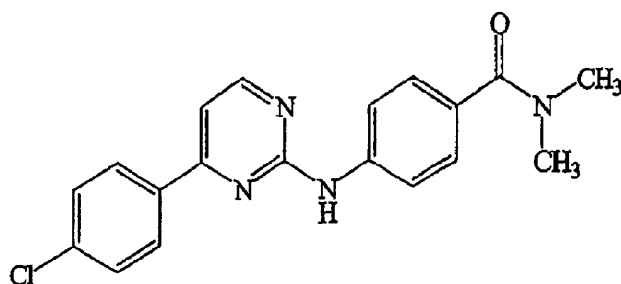
结构式 (II) 的 JNK 抑制剂可以通过本领域技术人员公知的有机合成工艺以及描述于 2002 年 6 月 13 日出版的国际专利号 W0 02/46170 (特别是 23 页中第 5 行至 183 页第 25 行实施例 1-27 的内容) 中的方法获得，此文以其整体在此作为参考引入。进而，这些化合物的特定的例子都可在出版物中找到。

15

结构 (II) 的 JNK 抑制剂的阐述性的例子为：

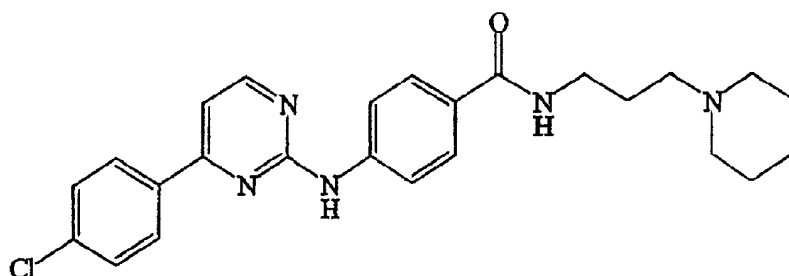


4-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酰胺;



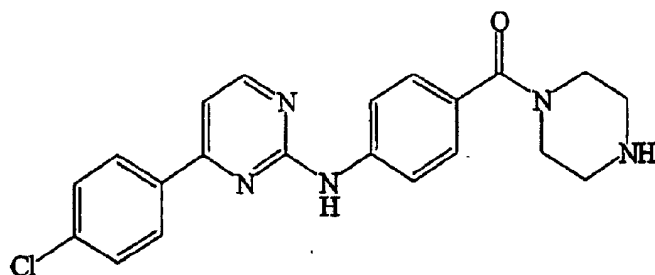
5

4-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基氨基]
-N,N-二甲基-苯甲酰胺;



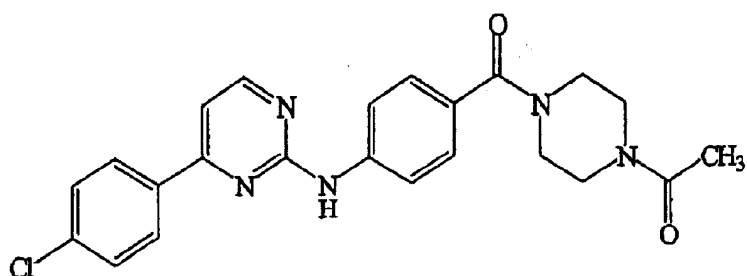
4-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-N-
(3-哌啶-1-基-丙基)-苯甲酰胺;

10



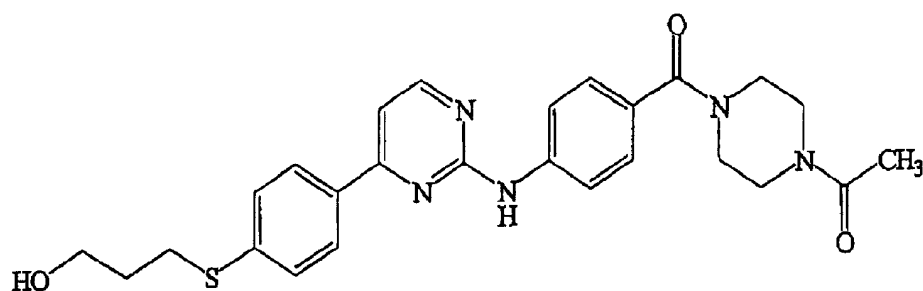
**{4-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基氨基]
-苯基}-哌嗪-1-基-甲酮;**

5

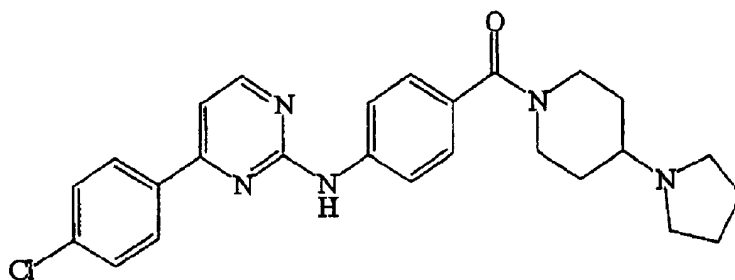


**1-(4-{4-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基氨基]
-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮;**

10



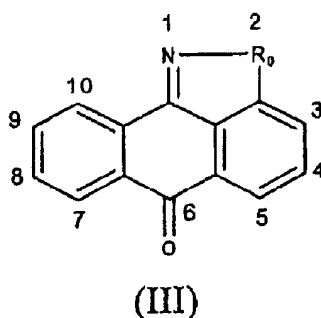
**1-[4-(4-{4-[4-(3-羟基-丙基烷硫基)-苯基]
-嘧啶-2-基氨基}-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-乙酮;**



{4-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-
(4-吡咯烷-1-基-吡啶-1-基)-甲酮;

5 以及它们的药学可接受的盐。

在另一项具体实施方式中，JNK 抑制剂具有以下结构式(III)：

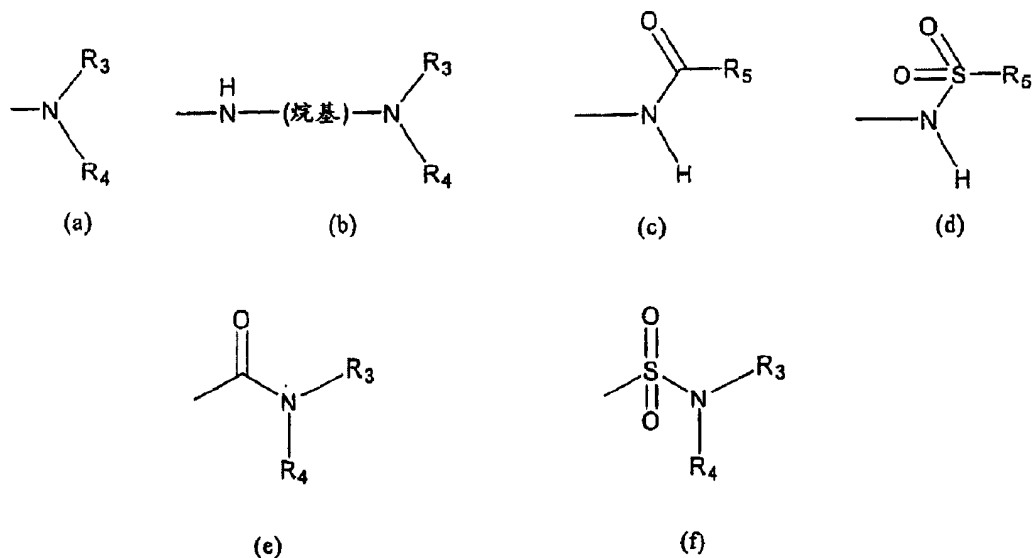


其中的 R_0 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 NH 或 $-CH_2-$ ；

10 结构式(III)的化合物是：(i)未取代的、(ii)单取代的且含有第一取代基，或者(iii)二取代的且具有第一和第二取代基；

当存在第一或第二取代基时，其存在于 3、4、5、7、8、9 或 10 号位置，其中的第一和第二取代基各自独立的为烷基、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳香基、芳氧基、芳烷氧基、芳烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨基烷氧基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基或者是由(a)、(b)、(c)、(d)、(e)或(f)代表的基团：

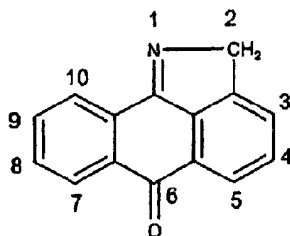
15



其中, R_3 和 R_4 一起代表亚烷基或含-杂原子的环状亚烷基, 或者 R_3 和 R_4 各自独立的为氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基; 以及

R_5 是氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳氨基、芳烷基氨基、环烷基氨基、环烷基烷氨基、氨基、单-烷氨基烷基或二-烷氨基烷基。

在另一项具体实施方式中, JNK 抑制剂具有以下结构式 (IIIA):



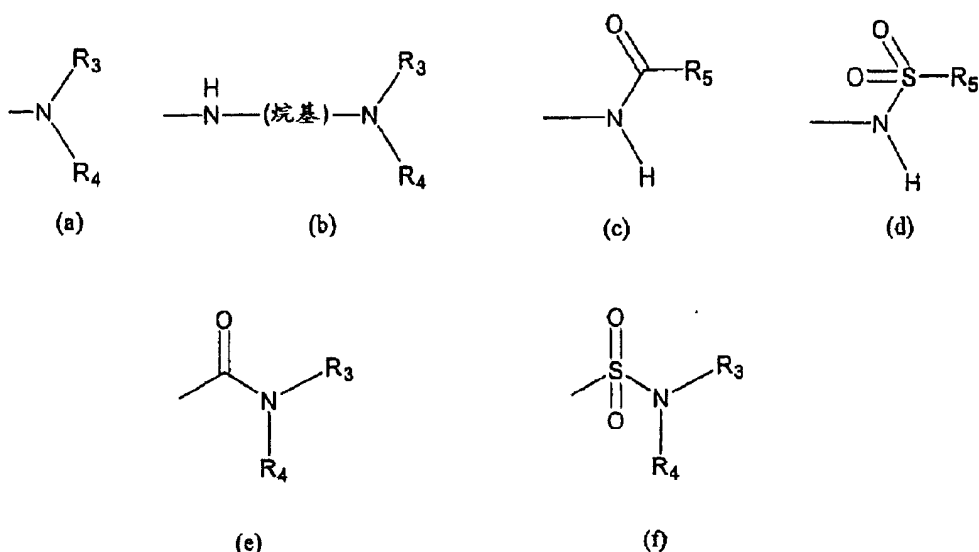
2H-二苯并[cd, g]吲哚-6-酮
(IIIA)

结构式 (IIIA) 的化合物是: (i) 未取代的、(ii) 单取代的且含有第

一取代基, 或者 (iii) 二取代的且具有第一和第二取代基;

第一和第二取代基存在时, 其位置为 3、4、5、7、8、9 或 10 号位置;

- 5 当存在第一和第二取代基时, 它们独立的为烷基、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳香基、芳氧基、芳烷基、芳烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨烷基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或者是结构 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) 或 (f) 所代表的基团:



10

其中, R_3 和 R_4 一起代表亚烷基或含-杂原子的环状亚烷基, 或者 R_3 和 R_4 各自独立的为氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨烷基、单-烷氨基烷基、二-烷氨基烷基; 以及

- 15 R_5 是氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳氨基、芳烷基氨基、环烷基氨基、环烷基烷氨基、氨烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

20 结构式 (IIIA) 的亚类为第一或第二取代基位于 5、7 或 9 号位置的化合物。在一项具体实施方式中, 第一或第二取代基位于 5 或 7 号位置。

结构 (IIIA) 的第二种亚类是其中第一或第二取代基位于 5、7 或 9

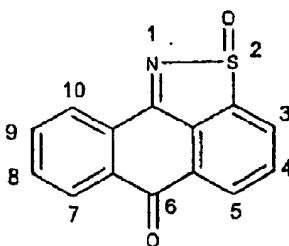
号位置的化合物;

第一或第二取代基独立的为烷氧基、芳氧基、氨烷基、单-烷氨基烷基、二-烷氨基烷基、或者是结构(a)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团;

- 5 R_3 和 R_4 独立的为氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、或环烷基烷基; 以及

R_5 是氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、或环烷基烷基。

在另一项具体实施方式中, JNK 抑制剂具有以下结构式(IIIB):



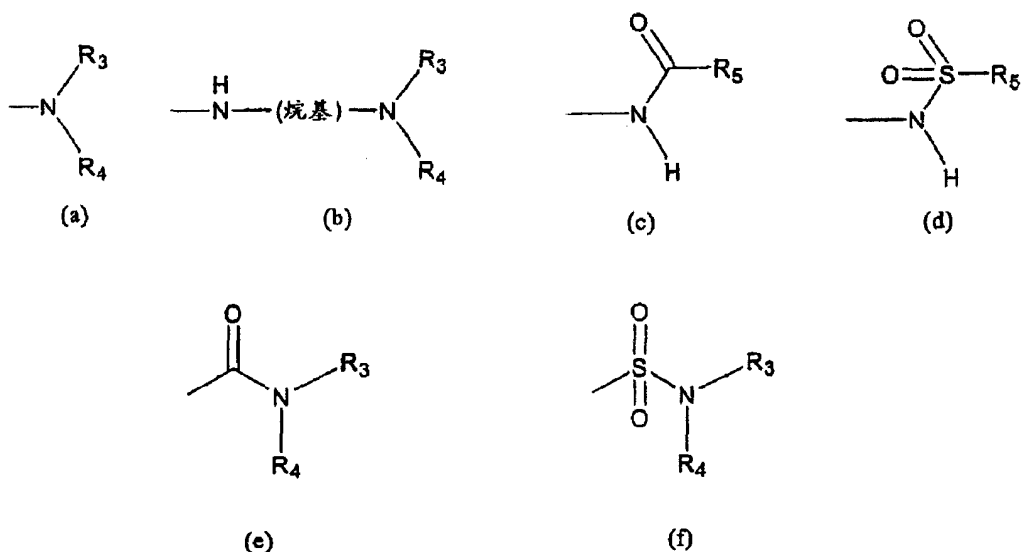
10

2-氧-2H-21'-苊[9,1-cd]异噻唑-6-酮
(IIIB)

- 结构式(IIIB)的化合物是: (i) 未取代的、(ii) 单取代的且含有第一取代基, 或者 (iii) 二取代的且具有第一和第二取代基;

当存在第一或第二取代基时, 其存在于 3、4、5、7、8、9 或 10 号位置;

- 其中, 当存在第一和第二取代基, 它们独立的为烷基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳香基、芳氧基、芳烷氧基、芳烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨烷氧基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、结构(a)、(b)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团;



其中, R_3 和 R_4 一起代表亚烷基或含-杂原子的环状亚烷基或 R_3 和 R_4 各自独立的为氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基、单-烷氨基或二-烷氨基; 以及

R_5 是氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳氨基、芳烷基氨基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、氨基、单-烷氨基、或二-烷氨基。

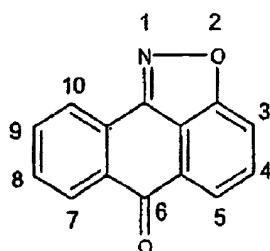
结构式(IIIB)的亚类为第一或第二取代基位于 5、7 或 9 号位置的化合物。在一项具体实施方式中, 第一或第二取代基位于 5 或 7 号位置。

结构式(IIIB)的化合物的第二亚类是当其中的第一或第二取代基独立的为烷氧基、芳氧基、或者是结构(a)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团;

R_3 和 R_4 各自独立的为氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、或环烷基烷基; 和

R_5 是氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、或环烷基烷基。

在另一项具体实施方式中, JNK 抑制剂具有以下结构式(IIIC):



2-氧杂-1-氮杂-aceanthrylen-6-酮
(IIIC)

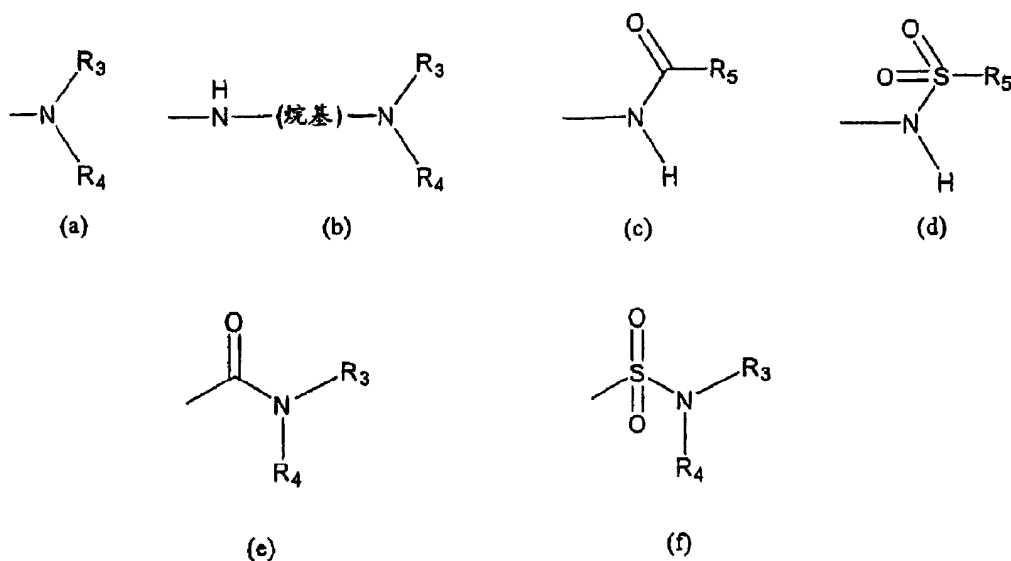
5

结构式(IIIC)的化合物是：(i)单取代的且含有第一取代基，或者(ii)二取代的且具有第一和第二取代基；

第一或第二取代基如果存在，则位于3、4、5、7、8、9或10号位置；

10 其中，第一和第二取代基如果存在，则各自独立的为烷基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳香基、芳氧基、芳烷氧基、芳烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨烷氧基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或者是结构(a)、(b)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团：

15



其中， R_3 和 R_4 一起代表亚烷基或含-杂原子的环状亚烷基，或者 R_3

和 R_4 各自独立的为氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基；以及

- 5 R_5 是氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳氧基、芳烷基氨基、环烷基氨基、环烷基烷氨基、氨基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

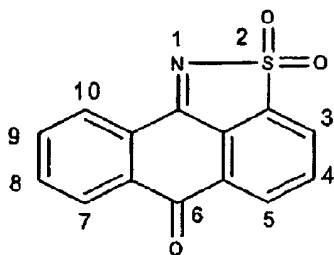
10 结构式 (IIIC) 的亚类为第一或第二取代基位于 5、7 或 9 号位置的化合物。在一项具体实施方式中，第一或第二取代基位于 5 或 7 号位置。

结构式 (IIIC) 的第二类亚类是，其中的第一或第二取代基各自独立的为烷氧基、芳氧基、氨基、单-烷氨基烷基、二-烷氨基烷基、或者是结构 (a)、(c)、(d)、(e) 或 (f) 所代表的基团；

- 15 R_3 和 R_4 各自独立的为氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基或环烷基烷基；以及

R_5 是氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、或环烷基烷基。

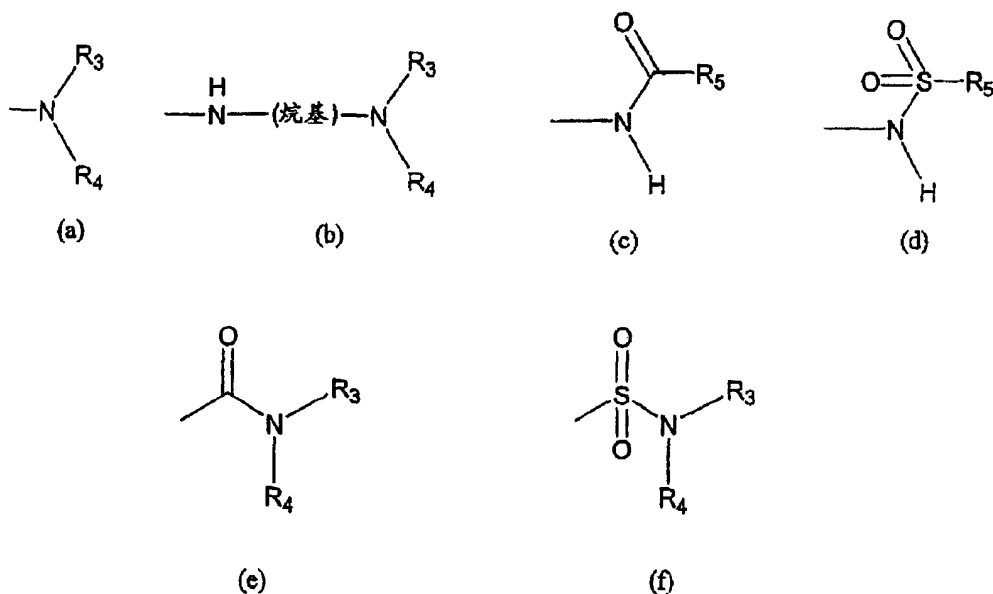
在另一项具体实施方式中，JNK 抑制剂具有以下结构 (IIID)：



- 20 2, 2-二氧杂-2H-21'-苊-[9, 1-cd] 异噻唑-6-酮
(IIID)

- 25 该结构式为 (i) 单取代的且在 5、7 或 9 号位置具有第一取代基、
(ii) 二取代的且在 5 号位置具有第一取代基并在 7 号位置具有第二取代基、
(iii) 二取代的且在 5 号位置具有第一取代基并在 9 号位置具有第二取代基、或者是 (iv) 二取代的且在 7 号位置具有第一取代基并在 9 号位置具有第二取代基；

其中, 如果存在第一和第二取代基, 则独立的为烷基、卤素、羧基、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳香基、芳氧基、芳烷基、芳烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨烷基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或者是结构(a)、(b)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团:



其中, R_3 和 R_4 一起代表亚烷基或含-杂原子的环状亚烷基, 或者 R_3 和 R_4 独立的为氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基; 并且

R_5 是氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳氨基、芳烷基氨基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、氨烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

结构(IIID)的化合物的亚类是其中的第一或第二取代基位于 5 或 7 位置的化合物。

结构(IIID)的化合物的第二个亚类是其中第一或第二取代基独立的为烷基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳香基、芳氧基、芳烷基、芳烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨烷基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或

者是(a)、(c)、(d)、(e)或(f)代表的基团的化合物。

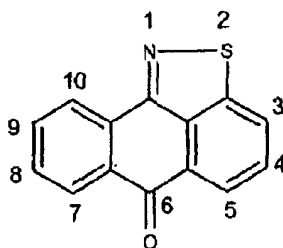
结构(IIID)的化合物的另一个亚类是其中的第一和第二取代基独立的为烷氧基、芳氧基、或者是结构(a)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团的化合物。

- 5 R_3 和 R_4 独立的为氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、或环烷基烷基；并且

R_5 是氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、烷氧基羰基、或环烷基烷基。

在另一项具体实施方式中，JNK 抑制剂具有以下的结构式(IIIE)：

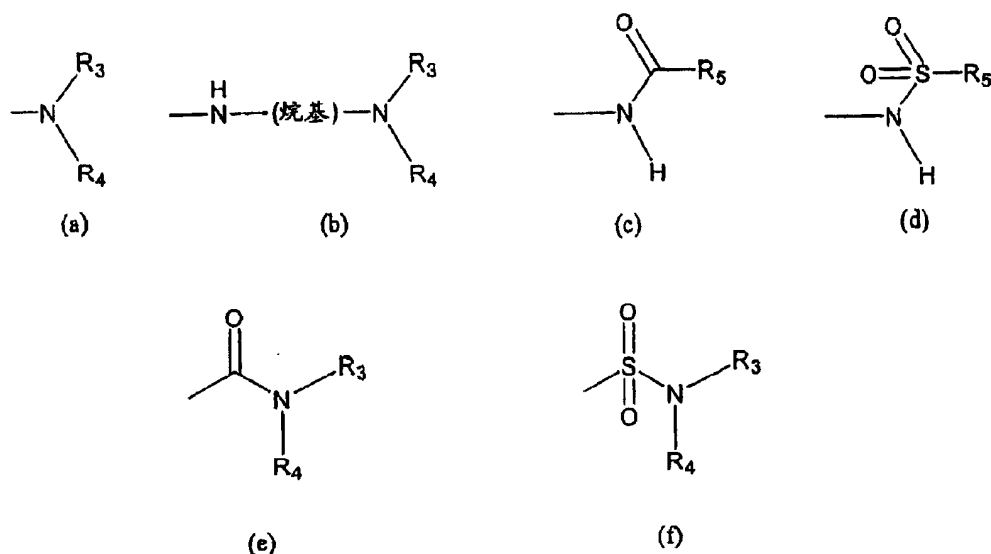
10



蒽[9,1-cd]异噻唑-6-酮
(IIIE)

- 15 该化合物为(i)单取代的且在5、7或9号位置具有第一取代基、(ii)二取代的且在5号位置具有第一取代基并在9号位置具有第二取代基、(iii)二取代的且在7号位置具有第一取代基并在9号位置具有第二取代基、或者是(iv)二取代的且在5号位置具有第一取代基并在7号位置具有第二取代基；

- 20 其中的第一和第二取代基如果存在，则独立的为烷基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳香基、芳氧基、芳烷氧基、芳烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨烷氧基、单-烷氧基烷氧基、二-烷氧基烷氧基、或者是结构(a)、(b)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团：



其中, R_3 和 R_4 一起代表亚烷基或含-杂原子的环状亚烷基, 或者 R_3 和 R_4 独立的为氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基、单-烷氨基、或二-烷氨基; 以及

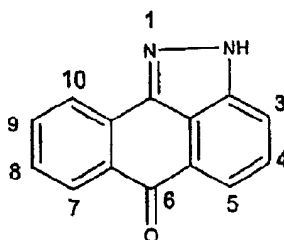
R_5 是氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳氨基、芳烷基氨基、环烷基氨基、环烷基烷氨基、氨基、单-烷氨基、或二-烷氨基。

结构 (IIIE) 的化合物的亚类是其中的第一或第二取代基位于 5 或 7 位置的化合物。

结构 (IIIE) 的化合物的第二个亚类是其中的化合物是二取代的, 并且至少一个取代基是 (d) 或 (f) 所代表的基团。

结构 (IIIE) 的化合物的另一个亚类是单取代的情况。结构 (IIIE) 的化合物的另一种亚类是化合物在 5 或 7 号位置被 (e) 或 (f) 结构所取代的情况。

在另一项具体实施方式中, JNK 抑制剂具有以下结构 (IIIF):



2H-二苯并[cd, g]呔唑-6-酮
(IIIF)

5

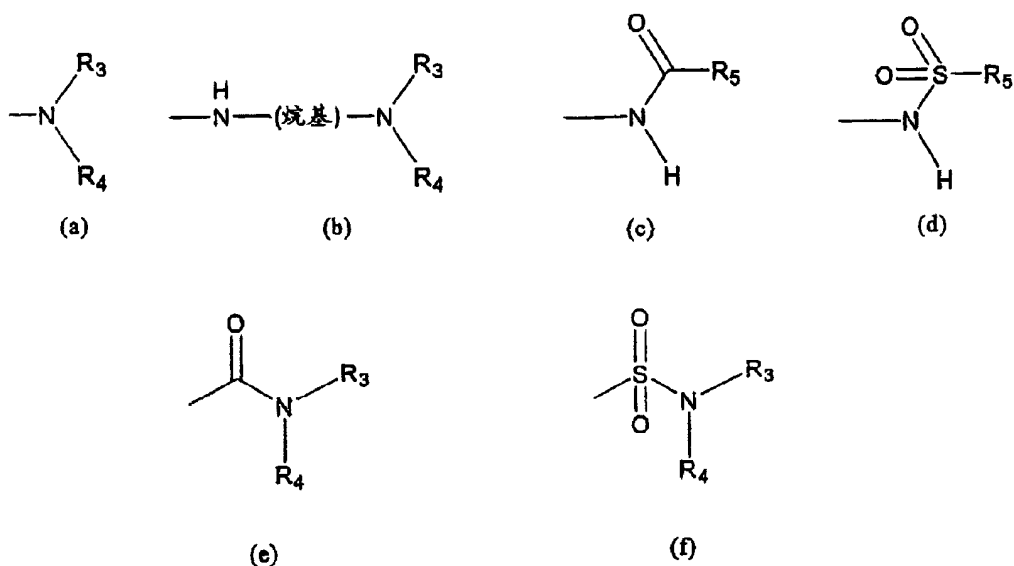
该化合物是：(i)未取代的、(ii)单取代的且含有第一取代基，或者(iii)二取代的且具有第一和第二取代基；

第一或第二取代基如果存在，则位于 3、4、5、7、8、9 或 10 号位置；

10

其中，第一和第二取代基如果存在，则各自独立的为烷基、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳香基、芳氧基、芳烷氧基、芳烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨烷氧基、单-烷氧基烷氧基、二-烷氧基烷氧基、或者是结构(a)、(b)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团：

15



其中的 R_3 和 R_4 一起代表亚烷基或含杂原子的环状亚烷基，或者 R_3

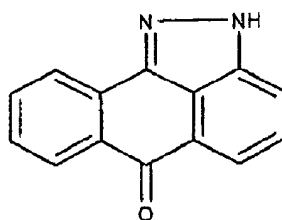
和 R_4 独立的为氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基；并且

- 5 R_5 是氢、烷基、环烷基、芳香基、芳烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳氨基、芳烷基氨基、环烷基氨基、环烷基烷氨基、氨基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

在一项具体实施方式中，结构 (IIIF) 的化合物或其药学可接受的盐在 3、4、5、7、8、9 或 10 号位置上被取代。

- 10 结构式 (III) 的 JNK 抑制剂可以通过本领域技术人员公知的有机合成工艺以及描述于 2001 年 2 月 22 日出版的国际专利号 WO 01/12609 (特别是 24 页中第 6 行至 49 页第 16 行实施例 1-7 的内容) 以及描述于 2002 年 8 月 29 日出版的国际专利号 WO 02/066450 (特别是第 59-108 页的化合物 AA-HG) 中的方法获得，每一文章都以其整体在此作为参考引入。进
- 15 而，这些化合物的特定的例子都可在出版物中找到。

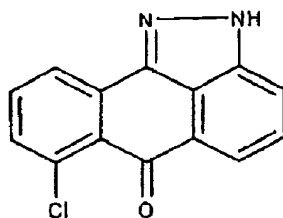
结构 (III) 的 JNK 抑制剂的阐述性的例子为：



2H-二苯并[cd, g]

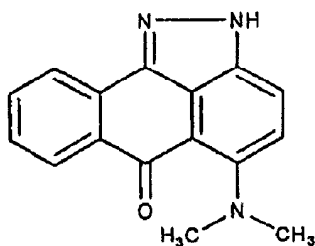
吡唑-6-酮；

20



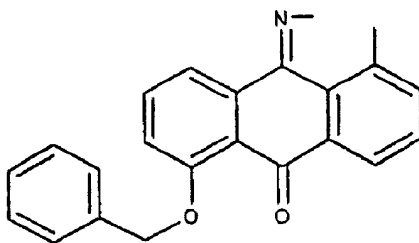
7-氯-2H-二苯并[cd, g]

吡唑-6-酮；

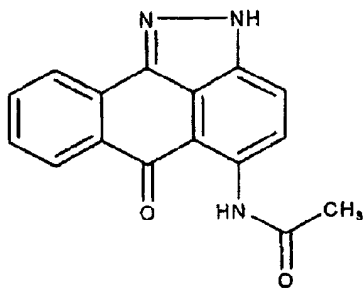


5-二甲氨基-2H-二苯并[cd, g]
吡唑-6-酮;

5

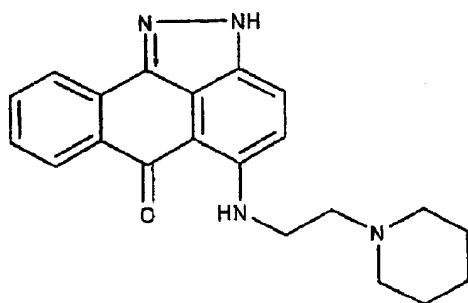


7-苄氧基-2H-二苯并[cd, g]
吡唑-6-酮;



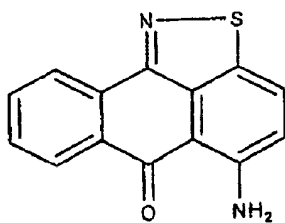
10

N-(6-氧杂-2, 6-二氢-二苯并[cd, g]
吡唑-5-基)-乙酰胺;

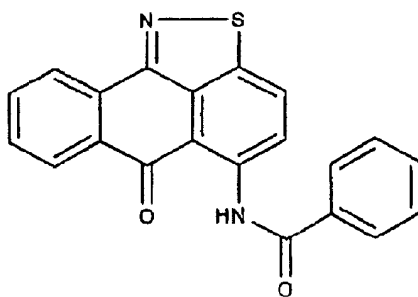


5-(2-哌啶-1-基-乙氨基)-2H-
二苯并[cd, g]噻唑-6-酮;

5

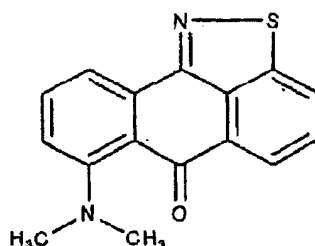


5-氨基-蒽[9, 1-cd]
异噻唑-6-酮;



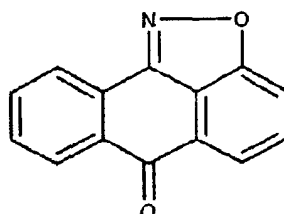
10

N-(6-氧代-6H-蒽[9, 1-cd]
异噻唑-5-基)-苯甲酰胺;



7-二甲基氨基-蒽
[9,1-cd]异噻唑-6-酮;

5



2-氧代-1-氮杂-
aceanthrylen-6-酮;

以及其药学可接受的盐类。

- 10 可用于本发明方法中的其它 JNK 抑制剂包括但不限于, 公开于国际专利公开号 WO 00/39101 (特别是第 2 页第 10 行至第 6 页第 12 行); 国际公开号 WO 01/14375 (特别是第 2 页第 4 行至第 4 页第 4 行); 国际公开号 WO 00/56738 (特别是在第 3 页第 25 行至第 6 页第 13 行); 国际公开号 WO 01/27089 (特别是在第 3 页第 7 行至第 5 页第 29 行);
- 15 国际公开号 WO 00/12468 (特别是在第 2 页第 10 行至第 4 页第 14 行); 欧洲专利公开号 EP 1 110 957 (特别是在第 19 页第 52 行至第 21 页第 9 行); 国际公开号 WO 00/75118 (特别是在第 8 页第 10 行至第 11 页第 26 行); 国际公开号 WO 01/12621 (特别是在第 8 页第 10 行至第 10 页第 7 行); 国际公开号 WO 00/64872 (特别是在第 9 页第 1 行至第 106
- 20 第 2 行); 国际公开号 WO 01/23378 (特别是在第 90 页第 1 行至第 91 页第 11 行); 国际公开号 WO 02/16359 (特别是在第 163 页第 1 行至第 164 页第 25 行); 美国专利号 US6, 288, 089 (特别在第 22 栏第 25 行至第 25 栏第 35 行); 美国专利号 US6, 307, 056 (特别是在第 63 栏第 29

行至第 66 栏第 12 行); 国际公开号 W0 00/35921 (特别是在第 23 页第 5 行至第 26 页第 14 行); 国际公开号 W0 01/91749 (特别是在第 29 页第 1-22 行); 国际公开号 W0 01/56993 (特别是在第 43 页至第 45 页); 以及国际公开号 W0 01/58448 (特别是在第 39 页), 其中每项都以其整体引入作为参考。

包括本发明剂型的药物组合物, 其含有有效量的可用于本发明方法中的 JNK 抑制剂。

4.2 使用方法

10 本发明提供了可用于治疗或预防与患者体内与疾病-相关的消瘦的方法, 包括给予有效量的 JNK 抑制剂。

在一项具体实施方式中, 疾病指的是 HIV。

在另一项具体实施方式中, 疾病指的是 AIDS。

在另一项具体实施方式中, 疾病指的是癌症。

15 在另一项具体实施方式中, 疾病指的是末期肾脏疾病。

在另一项具体实施方式中, 疾病指的是肾衰竭。

在另一项具体实施方式中, 疾病指的是慢性心脏病。

在另一项具体实施方式中, 疾病指的是阻塞性肺疾病。

在另一项具体实施方式中, 疾病指的是结核病。

20 在另一项具体实施方式中, 疾病指的是类风湿性关节炎。

在另一项具体实施方式中, 疾病指的是慢性炎性疾病, 包括但不限于, 硬皮病和混合性结缔组织病。

在另一项具体实施方式中, 疾病指的是慢性传染病包括但不限于, 骨关节炎和细菌性心内膜炎。

25 本发明还提供了可有效用于治疗或预防患者中与疾病-相关的消瘦的方法, 包括向所需患者提供有效量的 JNK 抑制剂和预防性或治疗性试剂。

在一项具体实施方式中, 预防性或治疗性试剂可用于治疗或预防 HIV 或 AIDS。可用于治疗或预防 HIV 或 AIDS 的试剂包括但不限于, 安泼那韦 (以商品名为 AGNERASE 的制剂出售); 那非那韦 (以商品名为 VIRACEPT 的制剂出售); 沙奎那韦 (以商品名为 FORTOVASE 的制剂出售); 印地那韦 (以商品名为 CRIXIVAN 的制剂出售); 沙奎那韦 (以商品

30

名为 INVIRASE 的制剂出售);洛匹那韦(以商品名为 KALETRA 的制剂出售);利托那韦(以商品名为 NORVIR 的制剂出售);或者 GW433908。在其它的某些具体实施方式中,AIDS 治疗试剂是逆转录酶抑制剂,包括但不限于,3TC/拉米夫定(以商品名为 EPIVIR 的制剂出售);ddc/扎西他滨(以商品名为 HIVID 的制剂出售);地拉夫定(以商品名为 RESCRIPTOR 的制剂出售);齐多夫定(以商品名为 RETROVIR)的制剂出售;依法韦仑(以商品名为 SUSTIVA 的制剂出售);阿巴卡韦、齐多夫定和拉米夫定的联合体(以商品名为 TRIZIVIR 的制剂出售);ddI/去羟肌苷(以商品名为 VIDEX 的制剂出售);奈韦拉平(以商品名为 VIRAMUNE 的制剂出售);延胡索酸替诺福韦 disoproxil(以商品名为 VIREAD 的制剂出售);d4t/司他夫定(以商品名为 ZERIT 的制剂出售)或阿巴卡韦(以商品名为 ZIAGEN 的制剂出售)。

在另外的具体实施方式中,预防性或治疗性试剂可用于治疗或预防末期肾脏疾病。可用于治疗或预防末期肾病的试剂包括但不限于,血管紧张素 II、顺铂、透析(dialysis)或赖诺普利。

在另外的具体实施方式中,预防性或治疗性试剂可用于治疗或预防肾衰竭。可用于治疗或预防肾衰竭的试剂包括但不限于,血管紧张素 II、顺铂、透析(dialysis)或赖诺普利。

在另外的具体实施方式中,预防性或治疗性试剂可用于治疗或预防慢性心脏病。可用于治疗或预防慢性心脏病的试剂包括但不限于,培哚普利。

在另外的具体实施方式中,预防性或治疗性试剂可用于治疗或预防阻塞性肺疾病。可用于预防或治疗阻塞性肺疾病的试剂包括但不限于,诸如布地奈德,泼尼松龙, $\beta(2)$ -激动剂,异丙托溴铵或口服抗生素。

在另外的具体实施方式中,预防性或治疗性试剂可用于治疗或预防癌症。可用于治疗或预防癌症的试剂包括但不限于,阿西维辛、阿柔比星、盐酸阿考达唑、阿克罗宁、阿多来新、阿地白介素、六甲密胺、安波霉素、醋酸阿美萸醌、氮鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、安曲霉素、门冬酰胺酶、曲林霉素、阿扎胞苷、阿扎替啶、阿佐霉素、巴马司他、苯佐替啶、比卡鲁胺、盐酸比生群、双奈法德二甲磺酸酯、比折来新、硫酸博来霉素、布隆那钠、溴匹立明、白消安、放线菌素 C、

卡普睾酮、卡酯胺、卡贝替姆、卡铂、卡莫斯汀、盐酸卡柔比星、卡折来新、西地芬戈、苯丁酸氮芥、西罗霉素、顺铂、克拉屈滨、克立那托甲磺酸酯、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、盐酸柔红霉素、地西他滨、右奥马铂、地扎胍宁、地扎胍宁甲磺酸酯、地吡醌、多西紫杉醇、多柔比星、盐酸多柔比星、屈洛昔芬、柠檬酸屈洛昔芬、屈他雄酮、达佐霉素、伊达曲沙、盐酸依氟鸟氨酸、依沙芦星、恩洛铂、恩普氨酯、依匹哌啉、盐酸表柔比星、erbitux、厄布洛唑、盐酸依索比星、雌氮芥、雌氮芥磷酸钠、依他硝唑、依托泊苷、磷酸依托泊苷、氮苯乙密胺、盐酸法罗唑啉、法扎拉滨、芬维 A 胺、氟尿嘧啶、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟西他滨、磷嗪酮、福司曲星钠、吉西他滨、盐酸吉西他滨、羟基脲、盐酸依达比星、异环磷酰胺、伊莫福新、白介素 II (包括白介素 II 或 rIL2 的结合)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -1a、干扰素 γ -1b、异丙铂、盐酸依立替康、醋酸兰瑞肽、来曲唑、醋酸亮丙瑞林、盐酸利阿唑、洛美曲索钠、洛莫司汀、盐酸洛索恩醌、马索罗酚、cantansine、氮芥、醋酸甲地孕酮、醋酸美仑孕酮、美法仑、美诺立尔、琉嘌呤、甲氧喋呤、甲氧喋呤钠、美妥替啶、米丁度胺、mitocarcin、丝裂红素、米托洁林、米托马星、丝裂霉素、米托司培、米托坦、盐酸米托蒽醌、麦考酚酸、诺考达唑、诺拉霉素、奥马铂、奥昔舒仑、紫杉醇、培门冬酶、培利霉素、戊氮芥、硫酸匹来霉素、培磷酰胺、哌泊溴烷、哌泊舒凡、盐酸吡罗蒽醌、普卡霉素、普洛美坦、吡吩姆钠、泊非霉素、泼尼莫司汀、盐酸甲基苄肼、嘌呤霉素、盐酸嘌呤霉素、吡唑呋喃菌素、利波腺苷、罗谷亚胺、沙芬戈、盐酸沙芬戈、司莫司汀、辛曲嗪、磷乙酰天冬氨酸钠、司帕霉素、盐酸螺旋锳、螺莫司汀、顺螺铂、链黑霉素、链唑霉素、磺氮苯脲、他利霉素、替可加兰钠、替加氟、盐酸替洛蒽醌、替莫泊芬、替尼泊苷、替罗普隆、睾内酯、硫咪嘌呤、硫代鸟嘌呤、噻替啶、噻唑呋林、替拉扎明、柠檬酸托瑞米芬、醋酸 7-甲诺酮、磷酸曲西立滨、曲美沙特、曲美沙特葡萄糖醛酸酯、曲普瑞林、盐酸妥布霉素、尿嘧啶氮芥、乌瑞替啶、伐普肽、维替泊芬、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、长春地辛、硫酸长春地辛、硫酸长春匹、硫酸长春甘酯、硫酸环氧长春碱、酒石酸长春瑞滨、硫酸异长春碱、硫酸长春利定、伏氟唑、折尼铂、净司他丁、盐

酸佐柔比星。

- 其它的抗癌症药物包括但不限于, 20-epi-1, 25 二羟维生素 D3; 5-ethynyluracil; 阿比特龙; 阿柔比星; 酰基富烯; adecypenol; 阿多来新; 阿地白介素; ALL-TK 拮抗剂; 六甲密胺; 氮莫司汀; 磺胺
- 5 异噁唑; 氮磷汀; 氨基乙酰丙酸; 氮柔比星; 安吡啶; 阿那格雷; 阿那曲唑; 穿心莲内酯; 血管生成抑制剂; 拮抗剂 D; 拮抗剂 G; 安雷利克斯; 抗-dorsalizing 形成蛋白-1; 抗雄激素, 前列腺癌; 抗雌激素; 抗癌物; 反义核苷酸; 甘氨酸阿非迪霉素; 凋亡基因调节剂; 凋亡调节剂; 无嘌呤核酸; ara-CDP-DL-PTBA; 精氨酸脱氨基酶; asulacrine;
- 10 阿他美坦; 阿莫司汀; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; 阿扎司琼; 阿扎霉素; 重氮酪氨酸; 聚果赤霉素 III 衍生物; balanol; 巴马司他; BCR/ABL 拮抗剂; 苯并二氢扑酚 (benzochlorins); 苯并十字胞碱 (benzoylstauroporine); β -内酰胺衍生物; β -alethine; β clamycin B; 桦木酸; bFGF 抑制剂; 比卡
- 15 鲁胺; 比生群; 二氮丙定基精胺; 双奈法德; bistratene A; 比折来新; breflate; 溴匹立明; 布度钛; 丁硫氨酸亚砷胺; 卡泊三醇; calphostin C; 喜树碱衍生物; 金丝雀痘 IL-2; 卡培他滨; 氮甲酰-氨基-三唑; 羧甲酰三唑; CaRest M3; CARN 700; 衍生自软骨的抑制剂; 卡折来新酪蛋白激酶抑制剂 (ICOS); 溴粟精胺; 天蚕抗菌肽 B;
- 20 西曲瑞克; chlorins; 氯代喹噁啉氮苯磺胺; 西卡前列素; 顺式-朴琳; 克拉屈滨; 氮米芬类似物; 克霉唑; collismycin A; collismycin B; 考布他汀 A4、考布他汀类似物; conagenin; crambescidin 816; 克立那托; cryptophycin 8; cryptophycin A 衍生物; curacin A; 环戊噻酮; cycloplatan; cypemycin; 阿糖胞苷 ocfosfate; 细胞溶解
- 25 因子; 磷酸己烷雌酚; 达昔单抗; 地西他滨; 脱氢代代宁 B; 地洛瑞林; 地塞米松; 右异环磷酰胺; 右雷佐生; 右维拉帕米; 地吡酮; 代代宁 B; didox; 二乙基 norspermine; 二氢-5-阿扎胞苷; 二氢紫杉醇, 9-;
- 30 dioxamycin; 二苯基螺莫司汀; 多西紫杉醇; 二十二烷醇; 多拉司琼; 取样氟尿苷; 屈洛昔芬; 屈大麻酚; duocarmycin SA; 依布硒; 依考莫司汀; 依地福新; 依绝洛单抗; 依氟鸟氨酸; 榄香烯; 乙密替氟; 表柔比星; 依立雄胺; 雌氮芥类似物; 雌激素激动剂; 雌激素拮抗剂; 依他硝唑; 磷酸依托泊苷; 依西美坦; 法倔唑; 法扎拉滨; 芬维 A 胺;

非格司亭; 非那雄胺; flavopiridol; 氟卓斯汀; fluasterone; 氟达拉滨; 盐酸 fluorodaunorubicin; 福酚美克; 福美坦; 福司曲星; 福莫司汀; gadolinium texaphyrin; 硝酸镓; 加洛他滨; 加尼瑞克; 明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制剂; hepsulfam; heregulin;

5 六甲撑二乙酰胺; 金丝桃素; 依班膦酸; 柔红霉素; 艾多昔芬; 依决孟酮; 伊莫福新; 伊洛马司他; 咪唑并吡啶酮; 咪喹莫特; 免疫促进剂肽; 胰岛素-样生长因子-1 受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白介素 s; 碘苄胍; 碘代多柔比星; 甘薯苦醇; 4-; 伊罗普拉; 伊索拉定; isobengazole; isohomohalicondrin B; 伊他司琼; jasplakinolide;

10 kahalalide F; 三醋酸 lamellarin-N; 兰瑞肽; leinamycin; 来格司亭; 硫酸香菇多糖; leptolstatin; 来曲唑; 白血球过多抑制因子; 白细胞 α 干扰素; 醋酸亮丙瑞林+雌激素+黄体酮; 亮丙瑞林; 左旋咪唑; 利阿唑; 线性多胺类似物; 亲脂性二糖肽; 亲脂性铂化合物; lissoclinamide 7; 洛铂; 蚯蚓磷脂; 洛美曲索; 氟尼达明; 洛索萸

15 醌; 洛伐他丁; 洛索立滨; 勒托昔康; lutetium texaphyrin; lysofylline; 溶解肽; 美坦新; mannostatin A; 马立马司他; 马索罗酚; maspin; 基质溶解因子抑制剂; 基质金属蛋白酶抑制剂; 美诺立尔; merbarone; 美替瑞林; 甲硫氨酸酶; 甲氧氟普胺; MIF 抑制剂; 米非司酮; 米替福新; 米立司亭; 错配双链 RNA; 米托胍脲; 二溴卫矛

20 醇; 丝裂霉素类似物 s; 米托蒽胺; mitotoxin 纤维母细胞生长因子-皂草素; 米托萸醌; 莫法罗汀; 莫拉司亭; 单克隆抗体; 人绒毛膜促性腺激素; 单磷酸类脂 A+myobacterium 细胞壁 sk; 莫哌达醇; 多重抗药性基因抑制剂; 多瘤抑制基因 1-为基础的疗法; 烷化抗癌剂; mycaperoxide B; 分枝杆菌细胞壁提取物; myriaporone; N-乙酰地

25 那林; N-取代的苯酰胺类; 那法瑞林; nagrestip; 纳洛酮+喷他佐新; napavin; naphterpin; 那托司亭; 奈达铂; 奈莫柔比星; 奈立磷酸; 中心肽链内切酶; 尼鲁米特; nisamycin; 氧化亚氮调节剂; 一氧化二氮抗氧化剂; nitrullyn; 06-苄基鸟嘌呤; 奥曲肽; okicenone; 寡核苷酸; 奥那司酮; 昂丹司琼; 昂丹司琼; oracin; 口服细胞因子诱

30 导剂; 奥马铂; 奥沙特隆; 奥沙利铂; oxaunomycin; 紫杉醇; 紫杉醇类似物 s; 紫杉醇衍生物; palauamine; 棕榈酰根霉素; 帕米磷酸; 人参三醇; 帕诺米芬; parabactin; 帕折普汀; 培门冬酶; 培得星;

戊聚糖多硫化钠; 喷司他丁; pentrozone; 潘氟隆; 培磷酰胺; perillyl alcohol; phenazinomycin; 醋酸苯酯; 磷酸酶抑制剂; 溶链菌素; 盐酸毛果芸香碱; 吡柔比星; 吡曲克辛; placetin A; placetin B; 纤溶酶原活化因子抑制剂; 铂复合物; 铂化合物; 铂-三胺复合物; 吡吩姆钠; 泊非霉素; 泼尼松; 丙基二-吡啶酮; 前列腺素 J2; 蛋白酶体抑制剂; 蛋白 A-为基础的免疫调节剂; 蛋白激酶 C 抑制剂; 蛋白激酶 C 抑制剂; microalgal; 蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂; 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂; 红紫素; 吡唑基吡啶; 吡醇羟乙酯血红蛋白聚氧乙烯共轭物; raf 拮抗剂; 雷替曲塞; 雷莫司琼; ras 法呢基蛋白转移酶抑制剂; ras 抑制剂; ras-GAP 抑制剂; 去甲瑞替普汀; 铼 Re 186 1-羟基-亚乙基-1,1-二膦酸; 根霉素; 核酶; RII retinamide; 罗谷亚胺; rohitukine; 罗莫肽; 罗喹美克; rubiginone B1; ruboxyl; 沙芬戈; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; 沙格司亭; Sdi 1 模拟物; 司莫司汀; 衰老衍生的抑制剂 1; 正义寡核苷酸; 信号转导抑制剂; 信号转导调节剂; 单链抗原结合蛋白; 西佐喃; 索布佐生; borocaptate 钠; 醋酸苯酯钠; solverol; 生长介素结合蛋白; 索纳明; 脾门冬酸; spicamycin D; 螺莫司汀; splenopentin; spongistatin 1; 角鲨胺; 干细胞抑制剂; 干细胞分化抑制剂; stipiamide; 基质降解酶因子抑制剂; sulfinosine; 强效肠道血管活性肽拮抗剂; suradista; 苏拉灭; 苦马豆碱; 合成氨基葡聚糖; 他莫司汀; 他莫昔芬 methiodide; 牛磺莫司汀; 他扎罗汀; 替可加兰钠; 替加氟; tellurapyrylium; 端区酶抑制剂; 替莫泊芬; 替莫唑胺; 替尼泊苷; 四氯 decaoxide; tetrazomine; thaliblastine; 噻可拉林; 促血小板生成素; 促血小板生成素模拟物; 胸腺法新; 胸腺喷丁受体激动剂; 胸腺曲南; 促甲状腺激素; tin 本紫红素乙酯; 替拉扎明; 环戊二烯肽; topsentin; 托瑞米芬; 全能干细胞因子; 转译抑制剂; 维甲酸; triacetyluridine; 曲西立滨; 曲美沙特; 曲普瑞林; 烷托司琼; 妥罗雄脲; 酪氨酸激酶抑制剂; tyrphostins; UBC 抑制剂; 乌苯美司; 泌尿生殖窦-衍生的生长抑制性因子; 尿激酶受体拮抗剂; 伐普肽; variolin B; 向量系统; 红血球基因疗法; 维拉雷琐; 葎芦明; verdins; 维替泊芬; 长春瑞滨; vinxaltine; vitaxin; 伏氟唑; 扎诺特隆; 折尼泊; 亚苻维; 和净司他丁苯马聚合物。

在另外的具体实施方式中，预防性或治疗性试剂可用于治疗或预防结核病。可用于治疗或预防结核病的试剂包括但不限于，英夫利昔单抗、利福平或链霉素。

- 5 在另外的具体实施方式中，预防性或治疗性试剂可用于治疗或预防类风湿性关节炎。可用于治疗或预防类风湿性关节炎的试剂包括但不限于，羟基氯喹、NSAIDs(例如，阿司匹林、布洛芬和萘普生)、arava、enbrel、remicade、kineret、柳氮磺吡啶(azulfidene)和氯喹。

- 10 在另外的具体实施方式中，预防性或治疗性试剂可用于治疗或预防慢性炎性疾病：包括但不限于，硬皮病和混合性结缔组织病。可用于治疗或预防慢性炎性疾病的试剂包括但不限于，NSAIDs(例如，阿司匹林、布洛芬和萘普生)、arava、enbrel、remicade、kineret、柳氮磺吡啶(azulfidene)和氯喹。

- 15 在另外的具体实施方式中，预防性或治疗性试剂可用于治疗或预防慢性传染病包括但不限于，骨关节炎和细菌性心内膜炎。可用于治疗或预防慢性传染病的试剂包括但不限于，对乙酰氨基酚和 NSAIDs(例如，阿司匹林、布洛芬和萘普生)。

在另一项具体实施方式中，疾病-相关的消瘦与体重减轻量大于 5% 基线体重的体重减轻相关，该疾病任选的伴随着慢性腹泻、慢性虚弱或发烧。

- 20 本发明方法和组合物不仅仅可用于治疗未经历过治疗的患者，也可用于治疗对现行的标准以及试验性疾病-相关的消瘦疗法，包括但不限于食欲刺激、激素疗法和/或生物学疗法/免疫疗法具有部分或完全抗药性的患者。

- 25 进而，本发明的方法允许使用较低剂量或/较少频率的食欲刺激、激素疗法、和/或生物学疗法/免疫疗法以治疗疾病-相关的消瘦，从而减少由给予现行/常规试剂而引起的不希望或不良副作用的发生，同时能维持或促进治疗的功效。在本发明的另一项具体实施方式中，较低剂量和/或较少频率的 JNK 抑制剂可用于治疗和/或预防与疾病-相关的消瘦。

- 30 在一项具体实施方式中，JNK 抑制剂和预防或治疗性试剂在一段时间间隔内顺次给予动物，优选的为哺乳动物，更优选的为人类，这样 JNK 抑制剂可与其它的试剂一起提供更好的治疗效果(相对于它们以其

它方式给予)。例如,每种预防或治疗性试剂可以任何顺序在任何时间点同时的给药,如果不能在同一时间给药,它们的给药时间必须足够的接近以提供所需的治疗性或预防性效果。在一项具体实施方式中, JNK 抑制剂和预防性和治疗性试剂在重叠时间段内发挥了它们的效果。5 每种预防或治疗性试剂也可以任何适宜的形式通过任何适宜的路径分开的给予。在另外的具体实施方式中, JNK 抑制剂在治疗性或预防性试剂的给药之前、之时或之后给予。手术也可以作为一种缓解疼痛的手段而施行。

在各种具体实施方式中, JNK 抑制剂和预防或治疗性试剂的给药间隔为: 不超过约 1 小时、约 1 小时、约 1-2 小时、约 2-3 小时、约 3-10 4 小时、约 4-5 小时、约 5-6 小时、约 6-7 小时、约 7-8 小时、约 8-9 小时、约 9-10 小时、约 10-11 小时、约 11-12 小时、不超过 24 小时、或不超过 48 小时的间隔。在另外的具体实施方式中, JNK 抑制剂和预防或治疗性试剂同时给药。

15 在另外的具体实施方式中, JNK 抑制剂和预防或治疗性试剂的给药间隔为约 2-4 天、约 4-6 天、约 1 周、约 1-2 周或不超过 2 周的间隔。在优选的具体实施方式中, 预防性或治疗性试剂在一个时帧中给药, 在此时帧中, 所有的试剂都仍具有活性。本领域技术人员可以通过所给予的试剂的半衰期来确定所述时帧。

20 在某些具体实施方式中, JNK 抑制剂和任选的预防性或治疗性试剂循环给予患者。循环治疗涉及现给予患者一段时间的第一试剂、再给予一段时间的第二和/或第三试剂, 并根据该给药顺序重复给药。循环疗法可减少对一种或多种疗法的抗药性、可以避免或减少其中一种疗法的副作用、和/或提供治疗的共享。

25 在某些具体实施方式中, JNK 抑制剂和任选的预防性或治疗性试剂以一个不超过约 3 周、约每 2 周一次、约每 10 天一次或约每周一次的循环给药。一项循环可包含每个循环约 90 分钟、每个循环约 1 小时、每个循环约 45 分钟给予 JNK 抑制剂和任选的治疗性或预防性试剂。每一循环中可含有至少 1 周、至少 2 周、或至少 3 周的停药时间。所给予循环的数量可以为约 1-约 12 个, 更典型的为约 2 至约 10 个, 更典型的为约 2 至约 8 个循环。

30 在另一项具体实施方式中, 可以通过不延长停药时段的连续输注

或频繁给药,使 JNK 抑制剂以节拍式(metronomic)给药。所述节拍式给药可以连续的间隔给药而没有停药期。典型的,JNK 抑制剂需在较低剂量使用。所述给药方案包括慢性每日给予相对较低剂量的化合物,持续较长的一段时间。在优选的具体实施方式中,低剂量的使用可减少毒副作用并消除休息期。在某些具体实施方式中,JNK 抑制剂通过慢性低剂量或连续输注法给药,给药时间持续约从 24 小时至约 2 天、至约 1 周、至约 2 周、至约 3 周、至约 1 月至约 2 月、至约 3 月、至约 4 月、至约 5 月、至约 6 月。所述给予方案的时间安排可以由本领域技术人员进行优化。

在另外的具体实施方式中,同时给予患者疗程的治疗,也即,在一个时间间隔内给予单个剂量的治疗或预防性试剂,由此 JNK 抑制剂可与治疗或预防性试剂一同起作用。例如,一种组分可与每两周或每三周给药一次的其它组分相联合的每周给药一次。换句话说,即使治疗不能同时给予或不能在同一天内给予,仍能同时的施行治疗方案。

预防和/或治疗试剂可对 JNK 抑制剂产生加成性的,或更为优选的,协同性的作用。在一项具体实施方式中,JNK 抑制剂与一种或多种治疗或预防性试剂存在于同一药物组合物种,并同时给药。在另一项具体实施方式中,JNK 抑制剂与一种或多种治疗或预防性试剂存在于相互分离的药物组合物种,并同时给药。在另一项具体实施方式中,在给予治疗或预防性试剂之前或之后给予 JNK 抑制剂。本发明考虑了通过相同或不同的途径,例如口服或非肠道的途径给予 JNK 抑制剂和预防或治疗性试剂。在某些具体实施方式中,当 JNK 抑制剂与易引起不良副作用(包括但不限于,毒性)的预防或治疗性试剂同时给药时,预防性和治疗性试剂可在不引起副作用的阈值以下的剂量给药。

4.3 药物组合物

含有 JNK 抑制剂的组合物包括可用于制备药物组合物的大批原料药物组合物(例如,不纯的或未灭菌的组合物)以及可用于制备单位剂型的药物组合物(也即,适于给予患者的组合物)。所述组合物任选的含有此文所记载的预防或治疗有效量的预防和/或治疗试剂,或任选的含有这些试剂与药学可接受的载体的联合形式。优选的,本发明组合物含有预防或治疗有效量的 JNK 抑制剂和另一种治疗或预防性试剂、

以及药学可接受的载体。

在一个特定具体实施方式中，术语“药学可接受的”指的是被联邦或州政府的管理部門认可的、或列在美国药典或其它被认可的适于指导动物特别是人类使用的药典中。术语“载体”指的是与 JNK 抑制剂一同给药的稀释剂、辅剂、赋型剂或载体。所述药学载体可以是诸如水和油类的液体，包括那些来源于石油、动物、植物或人工合成的诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等等油类。药学载体可以是盐水、阿拉伯胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体硅石、尿素等等。此外，还可使用辅剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。当向患者给药时，该药学可接受的载体优选是无菌消毒的。当 JNK 抑制剂为静脉给药时，水可以作为载体。盐水溶液和水性葡萄糖以及甘油溶液也可用作液体载体，尤其是用作可注射溶液中。适宜的药学载体还包括赋型剂诸如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等等。如果需要，本发明组合物还可含有微量的湿润剂或乳化剂、或 pH 缓冲剂。

本发明可以溶液、混悬液、乳液、片剂、丸剂、小丸、胶囊、含液体胶囊、粉末、缓释制剂、栓剂、乳剂、气溶胶、喷雾剂、混悬液或其它适于使用的形式存在。在一项具体实施方式中，药学可接受的载体是胶囊(参见，例如，美国专利号 5,698,155)。其它的合适的药学的载体的例子记载于 E. W. Martin. 的“Remington's Pharmaceutical Sciences”之中。

在一项优选的具体实施方式中，JNK 抑制剂和任选的治疗或预防性试剂根据常规操作方法制成适于静脉给予人类的药物组合物。典型的，用于静脉给予的 JNK 抑制剂溶于无菌的等渗水性缓冲液之中。如有需要，组合物中还可含有增溶剂。用于静脉给药的组合物可任选的含有局麻药诸如利多卡因以缓解注射位点的疼痛。通常，成分可以分离的或混合的形式掺入单位剂型中，例如，以冻干粉末或无水浓缩物的形式置于熔封容器诸如能指示活性成分含量的安瓿或小袋之中。当 JNK 抑制剂是通过输注给予患者时，该化合物可以进行稀释分散，例如，稀释分散于含有无菌药用级别的水或盐水的输注瓶中。当 JNK 抑制剂是通过注射形式给药时，需要使用一安瓿的无菌注射用水或盐水

以使成分能在给药前进行混合。

用于口服给药的组合物可以示例性的制成片剂、锭剂、水性或油性混悬液、颗粒、粉末、乳液、糖浆或酞剂。口服给药的组合物可含有一种或多种任选的试剂，例如，甜味剂诸如果糖、阿司巴坦或糖精；
5 矫味剂诸如薄荷、冬青油、或樱桃；着色剂和防腐剂，以提供药学可口的制剂。进而，当为片剂或丸剂的形式时，组合物可以进行包衣以延缓在胃肠道中的崩解和吸收，由此可获得在一段延长时间内的持续作用。选择性渗透膜包围在渗透压活性调控的化合物(driving compound)周围，是适于JNK抑制剂的口服给药的。在这些以后的形式
10 中，来自胶囊周围环境中的液体被调控化合物吸收，后者溶胀并从小孔中释放出试剂或试剂组合物。与速释制剂的粗短形状的释放曲线相反，这些给药方式可以提供0级释放性质。也可使用延时材料诸如单硬脂酸甘油或硬脂酸甘油酯。口服组合物还可包括标准载体诸如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等等。所述载体
15 体优选是药用级别的。

进而，可以通过适当的制剂使JNK抑制剂延迟或延长释放。例如，JNK抑制剂的缓慢溶解的小丸可以制备并掺入到片剂或胶囊之中。通过制备几种不同溶解速率的小丸并将小丸混合物填充到胶囊中而改进制备工艺。片剂或胶囊可以用在一段时间内不会溶解的薄膜包。通过将
20 化合物溶解或混悬在油性或乳化后的载体中，从而使得化合物只在血清中缓慢分散的方法，可以将非经肠制剂制成长效制剂。

4.4 制剂

用于本发明的药物组合物可以使用一种或多种药学可接受的载体
25 或赋型剂通过常规方式制备。

由此，JNK抑制剂和任选的治疗性或预防性试剂及其药学可接受的盐和溶剂化物可制成通过吸入或吹入(可以通过嘴巴或鼻子)或口服、非经肠或粘膜(诸如颊腔、阴道、直肠或舌下)给药的方式。在一项具体实施方式中，使用局部或系统性非经肠制剂。

30 对于口服给药，药物组合物可用药学可接受的赋型剂诸如粘合剂(例如，预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)；填充剂(例如，乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙)；润滑剂(例如，硬脂酸镁、

滑石或硅石);崩解剂(例如,马铃薯淀粉或羟乙酸淀粉钠);湿润剂(例如,十二烷基硫酸钠)通过常规方法制成例如片剂或胶囊。片剂可以通过本领域公知的技术进行包衣。用于口服的液体制剂可以制成例如,溶液、糖浆或混悬液的形式,或者制成用于与水或其它适宜载体在使用前混合的干燥产品的形式。所述液体制剂可与药学可接受的添加剂诸如混悬剂(例如,山梨醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪);乳化剂(例如,卵磷脂或阿拉伯胶);非水载体(例如,杏仁油、油性酯、乙醇或分馏的植物油);和防腐剂(例如,对-苯甲酸甲基酯或丙基酯或山梨酸)一起,通过常规方法制备。该制剂也可含有适量的缓冲盐、调味剂、着色剂和甜味剂。

口服给药制剂可适宜的制备以提供活性化合物的控制释放。

为了颊腔给药,药物组合物可控制成常规方法制成片剂或锭剂的形式。

对于通过吸入给药的药物组合物,用于本发明的药物组合物可便利的以加压包装或 nebuliser 中的喷雾剂的形式,并使用适宜的推进剂,例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟甲烷、二氧化碳或适宜的气体给药。当为加压气溶剂时,剂量单位可以通过一个阀门以给予给定量来确定。用在吸入器或吹入器中的胶囊或药筒(例如明胶性的)可以制成含有化合物和适宜的粉末基质诸如乳糖或淀粉的粉末混合物的形式。

药物组合物可制备成通过注射,例如,通过弹丸注射或连续输注的非经肠给药的形式。注射制剂可与后加的防腐剂一起,存在于单位剂型,例如,存在于安瓿或多-剂量容器之中。药物组合物可制成诸如油性或水性载体中的混悬剂、溶液或乳液的形式,并且可含有配制剂诸如混悬剂、稳定剂和/或分散剂。另外的,活性成分可以粉末的形式与适宜载体例如,无菌的无热原水在使用之前混合制成制剂。

药物组合物还可制成直肠组合物,诸如栓剂或保留灌肠剂,例如,含有常规栓剂基质诸如可可豆脂和其它甘油酯。

除了前述制剂,药物组合物还可制成贮库制剂。所述长效制剂可以通过植入(例如,皮下的或肌内的)或肌内注射给药。由此,例如,药物组合物可与适宜的聚合性或疏水性材料(例如,作为在可接受油中的乳剂形式)或例子交换树脂一起制备、或制成溶溶衍生物,例如,略

溶盐。

本发明还提供了包装于熔封容器诸如标示了剂量的安瓿或小袋中的药物组合物。在一项具体实施方式中，药物组合物以存在于熔封容器中的干燥无菌粉末或不含水的浓缩物的形式提供，并且是可以重新配制的，例如，与水或盐水混合至适于患者给药的浓度。

在本发明的另一项具体实施方式中，放疗试剂诸如放射性同位素可以胶囊中的液体或饮料的形式口服给予。放射性同位素也可制成适于静脉注射的制剂。肿瘤专家可以确定优选的制剂形式和给药路径。

如有需要，药物组合物可装在含有一个或多个含活性成分的单位剂型的包装或分散装置中。所述包装可，例如，含有金属或塑料泡罩。包装或分散装置可附有给药说明书。

在某一优选的具体实施方式中，包装或分散装置含有一个或多个含有不超过推荐剂量的制剂的单位剂型，该推荐剂量按照Physician's Desk Reference (56th ed, 2002, 此处整体引入作为参考)来确定。

4.5 给药路径

给予 JNK 抑制剂和任选的治疗或预防性试剂的方法包括但不限于，非经肠给药(例如，皮内、肌内、腹膜内、静脉和皮下)、硬膜外和粘膜(例如，鼻内、直肠、阴道、舌下、颊腔或经口路径)。在一个特定具体实施方式中，JNK 抑制剂和任选的预防性或治疗性试剂通过肌内、静脉或皮下路径给药。JNK 抑制剂和任选的预防性和治疗性试剂也可通过输注或弹丸注射给药，并且可与其它生物活性试剂一同给药。给药可以是局部的或全身性的。JNK 抑制剂和任选的预防性和治疗性试剂及其药学可接受的盐和溶剂化物可以通过吸入或出入(可以是经嘴也可以是经鼻)方式给药。在一项优选的具体实施方式中，使用局部或全身性的非经肠给药方式。

在一项具体实施方式中，人们希望将 JNK 抑制剂局部的给予由此治疗需要的区域中。这可以例如但不限于通过手术期间的局部输注、局部使用(例如，与术后创伤敷料向结合)、注射、导管、栓剂、或通过植入剂(所述植入剂是多孔的、非-多孔的、或凝胶状材料(包括膜，诸如塑料膜)或纤维的)而实现。在一项具体实施方式中，给药可以直接通过注射在粥样硬化斑块组织的位点(或前一位点)来实现。

肺部给药也是可以使用的,例如,通过使用吸入器或喷雾器、用雾化试剂制备、或通过灌注在碳氟化合物或合成的肺表面活性物质中而实现。在某些具体实施方式中,JNK抑制剂可与常规粘合剂和载体诸如甘油三酯一起制成栓剂。

- 5 在另一项具体实施方式中,JNK抑制剂可在一种囊室中,特别是脂质体中传递(参见, Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; see
10 generally *ibid.*).

- 在另一项具体实施方式中,JNK抑制剂可在控释系统中传递。在一项具体实施方式中,可使用一种泵(参见 Langer, *supra*; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507 Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med.
15 321:574)。在另一项具体实施方式中,可使用聚合性材料(see Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas,
20 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; see also Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105)。在另一项具体实施方式中,接近JNK抑制剂的靶位的位置(例如,肝脏)可设置控释系统,由此只需要全身性剂量的一小部分(参见,例如,
25 Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, pp. 115-138 (1984))。可使用讨论于 review by Langer, 1990, Science 249:1527-1533)中的其它的控释系统。

4.6 剂量

- 30 有效治疗或预防与疾病-相关的消瘦的JNK抑制剂的量可以通过标准的研究技术来确定。例如,有效治疗或预防疾病-相关的消瘦的JNK抑制剂的剂量可以通过将JNK抑制剂给予一个动物模型,诸如,例如,

本领域技术人员公知的动物模型而确定。此外，可任选的进行体外测试以辅助确定最有利的剂量范围。

特别有效的剂量的选择可以由熟练技术人员根据本领域公知的几个因素来确定(例如，通过临床试验)。所述因子包括需要治疗或预防的疾病、涉及的症状、患者体重、患者的免疫状况以及其它技术人员公知的因子。

制剂中所使用的精确剂量根据给药路径、与疾病-相关的消瘦的严重程度来确定，并且根据医生的判断和每一患者的环境来确定。有效剂量可以从由体外测试或动物模型中得到的剂量-应答曲线来推定。

给予患者，诸如人类的 JNK 抑制剂的剂量可以有很大的变化范围，并且可以根据独立的判断来确定。通常的做法是在一天的不同小时内给予 JNK 抑制剂的每日剂量。然而，在任一给定的情况下，所给予的 JNK 抑制剂的量可根据一些因素诸如活性成分的溶解度、所使用的制剂、患者状况(诸如体重)和/或给药途径来确定。

单独或者与预防性和治疗性试剂(s)结合使用的有效量的 JNK 抑制剂的通常范围为约 0.001 mg/天至约 1000 mg/天，更优选的为约 0.001 mg/天至 750 mg/天，更优选的约 0.001 mg/天至 500 mg/天，更优选的约 0.001 mg/天至 250 mg/天，更优选的约 0.001 mg/天至 100 mg/天，更优选的约 0.001 mg/天至 75 mg/天，更优选的约 0.001 mg/天至 50 mg/天，更优选的约 0.001 mg/天至 25 mg/天，更优选的约 0.001 mg/天至 10 mg/天，更优选的约 0.001 mg/天至 1 mg/天。当然，通常的做法是在一天中的不同小时内分部分的给予化合物的每日剂量。然而，在任何给定的情况下，所给化合物的量决定于一些因素诸如活性成分的溶解度、所使用的制剂、注射情况(诸如体重)和/或给药途径。

对于抗体而言，给予患者的量典型的为 0.1 mg/kg 至 100 mg/kg 患者体重。优选的，给予患者的剂量在 0.1 mg/kg 和 20 mg/kg 患者体重之间，更优选的在 1 mg/kg 至 10 mg/kg 患者体重。通常，对外源性多肽的免疫应答的作用，人类和人化抗体在体内比其它种类的抗体具有更长的半衰期。由此，通常可能的情况是给予低剂量的人类抗体和进行较低频率的给药。

本发明提供了任一种给予更低剂量(与之前使用的相比)的已知试

剂(例如,食欲刺激)的方法,该方法可用于预防或治疗疾病-相关的消瘦。

4.7 试剂盒

- 5 本发明提供了一种含一个或多个含有 JNK 抑制剂和任选的一种或多种可用于治疗 HIV、AIDS、癌症、末期肾脏疾病、肾衰竭、慢性心脏病、阻塞性肺疾病、慢性传染病(例如,骨关节炎和细菌性心内膜炎)、慢性炎性疾病(例如,硬皮病和混合性结缔组织病)或结核病的预防性或治疗性试剂的容器的药物包装或试剂盒。本发明还包括一种含
- 10 有一个或多个含一种或多种药物组合物的成分的容器的药物包装或试剂盒。任选的,所述容器可以有按照主管药物或生物制品的制备、使用或销售的部门所要求的指示,该指示反映主管制备、使用或销售的部门对于人类给药的许可,或者还可含有指导化合物使用的说明书。

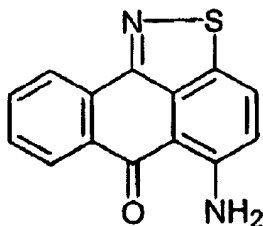
- 15 本发明提供了可用于上述方法中的试剂盒。在一项具体实施方式中,一个试剂盒中含有存在于一个或多个容器中的 JNK 抑制剂,和,任选的存在于一个或多个容器中的一种或多种可用于治疗 HIV、AIDS、癌症、末期肾脏疾病、肾衰竭、慢性心脏病、阻塞性肺疾病、慢性传染病(例如,骨关节炎和细菌性心内膜炎)、慢性炎性疾病(例如,硬皮病和混合性结缔组织病)或结核病的预防性或治疗性试剂。

20

5. JNK 抑制剂的活性测试

可以通过一种或多种以下的测试来证实 JNK 抑制剂的抑制 JNK 的能力,以及相应的,用于治疗或预防与疾病-相关的消瘦的能力。

25 5.1 实施例: 5-氨基-蒽(9,1-CD)异噻唑-6-酮的生物活性



JNK Assay

含有溶于水中的 20 mM HEPES (pH 7.6)、0.1 mM EDTA、2.5 mM 氯化镁、0.004% Triton×100、2 µg/mL 亮肽素、20 mM β-甘油磷酸酯、0.1 mM 钒酸钠、和 2 mM DTT 的 20% DMSO/80% 稀释缓冲液中溶解

5 10µL 的 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮中加入加入溶于相同稀释缓冲液中的 30 µL 的 50-200 ng His6-JNK1、JNK2 或 JNK3。所得混合物在室温下先预-培养 30 分钟。加入溶于测试缓冲液(由 20 mM HEPES (pH 7.6)、50 mM 氯化钠、0.1 mM EDTA、24 mM 氯化镁、1 mM DTT、

10 25 mM PNPP、0.05% Triton×100、11 µM ATP 和 0.5 µCi γ-32P ATP 溶于水中组成)中的 60 微升的 10 µg GST-c-Jun(1-79)，然后所得反应液在室温下反应 1 小时。通过加入 150 µL 的 12.5% 三氯乙酸来确定 c-Jun 磷酸化程度。30 分钟之后，在过滤平板上收集沉淀，用 50 µL 的闪烁液稀释，并用计数器定量化。在 c-Jun 磷酸化程度降低到对照值的 50% 时，根据 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的浓度来计算 IC₅₀ 的值。

15 在此测试中，抑制 JNK 的化合物优选的具有的 IC₅₀ 的值的范围在 0.01-10 µM。根据该测试，5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮对 JNK2 的 IC₅₀ 为 1µM，对于 JNK3 为 400 nM。然而，在上述测试中所测定的 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的 IC₅₀ 的值可能具有一些偏差，这是由于 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮在水性介质中的溶解度有限性问题所造成的。忽略这些偏差，该测试始终显示 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮能抑制 JNK。该测试证明，5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮，一种说明性的 JNK 抑制剂，能抑制 JNK2 和 JNK3，且相应的，可用于治疗或预防疾病-相关的消瘦。

20

25 JNK 的选择性:

测试 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮对抗几种蛋白激酶的抑制活性，结果示于下文，使用本领域公知的技术(参见，例如，Protein Phosphorylation, Sefton & Hunter, Eds., Academic Press, pp. 97-367, 1998)。得到了以下 IC₅₀ 值:

酶	IC ₅₀
p38-2	>30000 nM
MEK6	>30000 nM

LKK1	>30000 nM
IKK2	>30000 nM

该测试显示, 5-氨基-蒽(9, 1-cd)异噻唑-6-酮, 一种说明性的 JNK 抑制剂, 与其它的蛋白激酶相比, 能选择性的抑制 JNK, 因此相应的, 是一种选择性的 JNK 抑制剂。因此, 5-氨基-蒽(9, 1-cd)异噻唑-6-酮, 一种说明性的 JNK 抑制剂可用于选择性的治疗或预防疾病-相关的消瘦。

Jurkat T-细胞 IL-2 增殖测试:

Jurkat T-细胞(clone E6-1)购自 American Type Culture Collection of Manassas, VA, 并保存在生长介质(由含 2 mM L-谷酰胺(购自 Mediatech Inc. of Hemdon, Va.)和 10%胎牛血清(购自 Hyclone Laboratories Inc. of Omaha, Nebr.)和青霉素/链霉素的 RPMI 1640 的介质组成)之中。所有细胞在 37℃下在 95%空气和 5%CO₂ 条件下培养。细胞在平板中的接种密度为在 200 μL 介质中为 0.2 × 10⁶ 细胞/孔。化合物原料(20 mM)用生长介质稀释, 并将 10×浓缩液以 25 μL 的体积加入到每一孔中, 混合, 并与细胞预培养 30 分钟。化合物载体(二甲亚砜)在所有样本中以最终浓度 0.5%保存。30 分钟之后, 细胞用 PMA (豆蔻酸-佛波醇-乙酸酯, 最终浓度 50 ng/mL)和 PHA (植物血凝素, 最终浓度 2 μg/mL)激活。PMA 和 PHA 以 10×浓缩液加入以制备生长介质, 并以 25 μl/孔的体积加入。细胞平板培养 10 小时。细胞通过离心分离除去介质, 并储存在-20℃。根据制备指示(Endogen Inc. of Woburn, Mass.), 在 IL-2 存在的情况下, 通过 sandwich ELISA 分析介质部分。当 IL-2 的产生降低到对照值的 50%时, 以 5-氨基-蒽(9, 1-cd)异噻唑-6-酮的浓度计算 IC₅₀。在该测试中, 能抑制 JNK 的化合物优选的具有的 IC₅₀ 值在 0.1-30 μM 之间。5-氨基-蒽(9, 1-cd)异噻唑-6-酮的 IC₅₀ 为 30 μM。然而, 如上文的测定方法, 所测定的 5-氨基-蒽(9, 1-cd)异噻唑-6-酮的 IC₅₀ 值具有某些偏差, 这是由于 5-氨基-蒽(9, 1-cd)异噻唑-6-酮在水性介质中有限的溶解度所引起的。然而, 忽略这些偏差不计, 该测试一致性的显示了 5-氨基-蒽(9, 1-cd)异噻唑-6-酮能抑制 JNK。

本测试显示, 5-氨基-蒽(9, 1-cd)异噻唑-6-酮, 一种说明性的 JNK 抑制剂, 能抑制 Jurkat T-细胞中 IL-2 的生成, 并且, 相应的抑制 JNK。因此, 5-氨基-蒽(9, 1-cd)异噻唑-6-酮, 一种说明性的 JNK 抑制剂, 可用于治疗或预防与疾病-相关的消瘦。

5

[³H]多巴胺细胞培养测试:

根据 Raymon and Leslie(J. Neurochem. 62:1015-1024, 1994)所记载的操作方法的修饰体, 制备多巴胺能神经元的培养株。在怀孕第 14-15 天(坐高 11-12 mm)处死 Time-mated 怀孕大鼠, 并剖腹取出
10 胚胎。从每一胚胎中切除出含多巴胺能神经元的腹侧中脑。从 48 个胚胎中获得的组织切片混合并用酶和机械方法分离。记录从所得细胞混悬液中得到部分, 并在含 10%胎牛血清的高葡萄糖 DMEM/F12 培养介质中以 1×10^5 细胞/孔的密度培养在 Biocoat 聚-D-赖氨酸-涂抹的 96-孔平板上。接种后的那天被认为是体外第 1 天(DIV)。细胞下在 37℃、
15 95%湿度和 5% CO₂ 的稳定环境下保存。在第 3 天改变部分介质。在第 7 天, 细胞在 5-氨基-蒽(9, 1-cd)异噻唑-6-酮存在或不存在的条件下用神经毒素, 6-羟基多巴胺(6-OHDA, 30 μM)处置。22 小时后, 培养物进行处理以 [³H]多巴胺摄取操作。

[³H]多巴胺摄取被用作测定培养物中多巴胺能神经元的健康和完整程度的方法(Prochiantz et al., PNAS 76: 5387-5391, 1979)。在该研究中用于监控暴露在神经毒素 6-OHDA 之后的多巴胺能神经元生命活力。6-OHDA 显示能在体内或体外破坏多巴胺能神经元并用于模拟帕金森疾病中观察到的细胞死亡现象(Ungerstedt, U., Eur. J. Pharm., 5 (1968) 107-110 and Hefti et al., Brain Res., 195 (1980)
20 123-137)。简单的说, 在暴露于 6-OHDA 22 小时之后, 在 5-氨基-蒽(9, 1-cd)异噻唑-6-酮存在或不存在的条件下用 6-OHDA 处理的细胞进行摄取测试。除去培养介质, 并代之以温暖的含钙、镁、10 μM 帕吉林、1 mM 抗坏血酸和 50 nM [³H]多巴胺的磷酸盐缓冲盐水(PBS)。培养物在 37℃下培养 20 分钟。除去放射性, 并将培养物用冰冷的 PBS
25 冲洗三次。为了测定 [³H]多巴胺的细胞内蓄积情况, 细胞用 M-PER 清洁剂溶解, 并且取出一部分用于液体闪烁计数。然而, 如上述测试中所测定的, 5-氨基-蒽(9, 1-cd)异噻唑-6-酮对 [³H]多巴胺的细胞内蓄

- 积的测定的效果有一定的偏差,这是由 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮在水性介质中有限的溶解度所造成的。忽略这些偏差,该测试始终显示 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮能保护大鼠腹侧中脑神经元免受 6-OHDA 的毒性影响。相应的, 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮,
- 5 一种说明性的 JNK 抑制剂,可用于治疗或预防疾病-相关的消瘦。

体内 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的脑-血浆分布

- 通过静脉途径向 Sprague-Dawley 大鼠的静脉中给予 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮(10 mg/kg)。2 小时之后,从动物中获得血样,并将它们的脉管系统用大约 100 mL 的盐水灌注以除去它们脑中的血除去动物的脑,称量,在含 10 当量的(w/v)甲醇/盐水(1:1)的 50 mL 锥形试管中使用 Tissue Tearer(Fischer Scientific)匀化。匀化后的物料再通过向 250 μ L 的脑组织匀浆中加入 600 μ L 冷甲醇而提取,搅拌 30 秒后离心 5 分钟。离心后,600 μ L 的所得上清液转移至洁净试
- 10 管中,并在室温及减压条件下蒸发获得片状沉淀物。所得片状沉淀物再次用 250 μ L 的 30%的水性甲醇重新溶解,获得脑组织匀浆测试样本。血浆分析样本的获得方法和前述脑组织匀浆分析样本的获得方法相似,除了用血浆代替脑组织匀浆。通过向 250 μ L 对照性大鼠血浆(Bioreclamation of Hicksville, N.Y.)或对照性脑组织匀浆中加入
- 15 5 μ L 的连续稀释(50:1)的 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮刚刚溶于乙醇中的溶液,来制备含已知的 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的标准血浆样本和标准脑组织匀浆样本。标准血浆样本和标准脑组织匀浆样本通过同样蛋白沉淀方法提取,离心,蒸发,并用上述脑组织匀浆中用到的方法重新溶解以获得脑组织匀浆标准分析样本和血浆标准分
- 20 析样本。通过向 5 μ m C-18 Luna 柱(4.6 mm $\times$ 150 mm,商业购自 Phenomenex of Torrance, Calif.)中加入 100 μ L 样本,并用 1mL/min 的线性梯度法(含 0.1%三氟醋酸的 30%乙腈水溶液——含 0.1%三氟醋酸的 90%乙腈水溶液洗脱超过 8 分钟,然后稳定的用含 0.1%三氟醋酸 90%乙腈水溶液洗脱 3 分钟)洗脱的方式,使用 HPLC 来分析和比较脑组
- 25 织匀浆分析样本、血浆分析样本、和标准分析样本,吸收测定波长为 450 nm。5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的回收率分别为 $56 \pm 5.7\%$ (对于血浆而言)和 $42 \pm 6.2\%$ (对于大脑)。通过将脑组织匀浆分析样本和
- 30

血浆分析样本中得到的 HPLC 色谱图，分别与脑组织匀浆标准分析样本和血浆标准分析样本的分析中获得标准曲线相比较，确定 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮在大脑和血浆中的浓度。该研究的结果显示，5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮在静脉给药之后，很大程度的通过血脑屏障。特别的，在给药后 2 小时，脑-药物浓度约为 65 nmole/g 而血浆浓度约为 7 μ M，使得脑-血浆的浓度比例约为 9-倍(假定 1 g 脑组织相当于 1 mL 的血浆)。实施例显示，5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮，一种说明性的 JNK 抑制剂，具有增强的穿透血脑屏障的能力。此外，该实施例显示，当向患者给予 JNK 抑制剂特别是 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮时，这些药物能够穿透血脑屏障。

可以理解，尽管在此描述了本发明特定的具体实施方式用以阐明本发明，本文中所记载和要求保护的方面内容并不限于这些特定的具体实施方式。这些具体实施方式只是用于阐述本发明的某些方面而已。事实上，在这些已经展示并且描述的实施方式之外存在着多种变体形式，通过前述的说明内容，这些变体对于本领域技术人员来说是显而易见的。因此所述变体也落入本发明权利要求的范围之内。

本发明引用了众多参考文献，这些文献的全部公开内容以其整体引入作为参考。