



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(51) . Int. Cl.

*A61K 31/416* (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0124610

*A61K 31/522* (2006.01)

(43) 공개일자 2006년12월05일

*A61K 31/4035* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7011021

(22) 출원일자 2006년06월05일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년06월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/037084

(87) 국제공개번호 WO 2005/046594

국제출원일자 2004년11월04일

국제공개일자 2005년05월26일

(30) 우선권주장 60/518,601 2003년11월06일 미국(US)

(71) 출원인 셀진 코포레이션  
미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴 86

(72) 발명자 젤디스, 제롬, 비.  
미국 08540 뉴저지주 프린스톤 크리스토퍼 드라이브 157

(74) 대리인 장수길  
김영

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료 및 관리하기 위하여 J N K 억제제를 사용하는 방법 및 이 물질을 포함하는 조성물

**(57) 요약**

본 발명은 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 기술하고 있다. 특정의 구체에는 JNK 억제제, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접체 또는 프로드럭을 단독으로 또는 제 2 활성 약제 및(또는) 화학요법, 수술 또는 방사선요법과 함께 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한, 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합한 약제학적 조성물, 단일 단위 투약형 및 키트를 기술하고 있다.

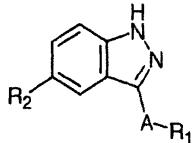
**특허청구의 범위**

**청구항 1.**

석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 것이 필요한 환자에게 유효량의 JNK 억제제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에게서 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법.

## 청구항 2.

석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 것이 필요한 환자에게 유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에게서 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법.



상기 식에서,

A는 직접결합,  $-(CH_2)_a-$ ,  $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$  또는  $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이며;

R<sub>1</sub>은 각각 R<sub>3</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된, 아릴, 헤테로아릴, 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

R<sub>2</sub>는  $-R_3$ ,  $-R_4$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ ,  $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ ,  $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ ,  $-(CH_2)_bNR_5R_6$ ,  $-(CH_2)_bOR_5$ ,  $-(CH_2)_bSO_dR_5$  또는  $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이며;

a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 독립적으로 선택되고;

d는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이며;

R<sub>3</sub>는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 설피닐알킬, 설포닐알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클, 헤테로사이클로알킬,  $-C(=O)OR_8$ ,  $-OC(=O)R_8$ ,  $-C(=O)NR_8R_9$ ,  $-C(=O)NR_8OR_9$ ,  $-SO_2NR_8R_9$ ,  $-NR_8SO_2R_9$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(=O)R_9$ ,  $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ ,  $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ ,  $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ , 또는 페닐에 융합된 헤�테로사이클이고;

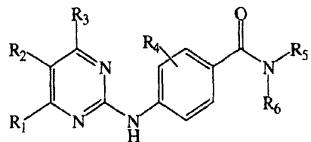
R<sub>4</sub>는 각각 R<sub>3</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이거나, 또는 R<sub>4</sub>는 할로젠 또는 하이드록시이며;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 동일하거나 상이하고, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이며, 여기에서 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 각각 R<sub>3</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환되고;

R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이거나, 또는 R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤�테로사이클을 형성하고, 여기에서 R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, 및 함께 헤�테로사이클을 형성한 R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각 R<sub>3</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된다.

## 청구항 3.

석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 것이 필요한 환자에게 유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에게서 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법.



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 R<sub>7</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R<sub>2</sub>는 수소이며;

R<sub>3</sub>는 수소 또는 저급 알킬이고;

R<sub>4</sub>는 1 내지 4개의 임의의 치환체이며, 여기에서 각각의 치환체는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬 및 저급 알콕시로부터 선택되며;

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 -R<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)R<sub>9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>C(=O)R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>NR<sub>11</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>OR<sub>9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>SO<sub>c</sub>R<sub>9</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>이거나, 또는

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>이 이들이 부착된 질소원자와 함께 헤테로사이클 또는 치환된 헤�테로사이클을 형성하며;

R<sub>7</sub>은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 시아노, 니트로, 카복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 설피닐알킬, 설포닐알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, -C(=O)OR<sub>8</sub>, -OC(=O)R<sub>8</sub>, -C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>8</sub>OR<sub>9</sub>, -SO<sub>c</sub>R<sub>8</sub>, -SO<sub>c</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>SO<sub>c</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>R<sub>9</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, 또는 페닐에 융합된 헤�테로사이클이고;

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이거나, 또는

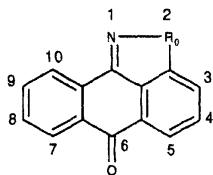
R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 이들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 헤�테로사이클을 형성하고;

a 및 b는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되고;

c는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이다.

#### 청구항 4.

석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 것이 필요한 환자에게 유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에게서 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법.

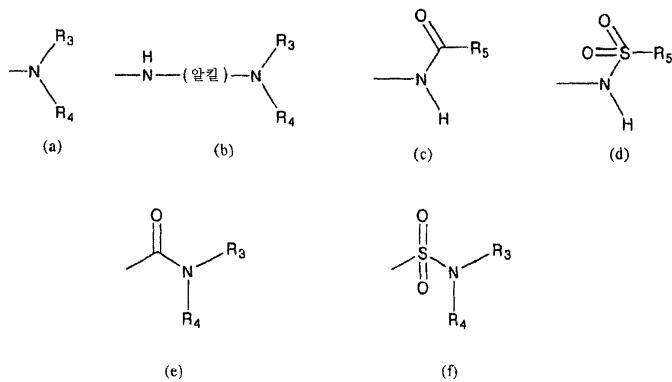


상기 식에서,

$R_0$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $NH$  또는  $-CH_2-$ 이며;

상기 화합물은 (i) 비치환되거나, (ii) 일치환되며 제 1 치환체를 갖거나, 또는 (iii) 이치환되며 제 1 치환체 및 제 2 치환체를 가지고;

제 1 또는 2 치환체는 존재하는 경우에, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10 위치에 존재하며, 제 1 및 2 치환체는 존재하는 경우에 독립적으로 알킬, 하이드록시, 할로겐, 니트로, 트리플루오로메틸, 설포닐, 카복실, 알콕시카보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬옥시, 사이클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 구조로 표시되는 그룹이고,



여기에서,  $R_3$  및  $R_4$ 는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 사이클릭 알킬리덴이거나, 또는  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이며;

$R_5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이다.

## 청구항 5.

제 2 항에 있어서, A가 직접결합인 방법.

## 청구항 6.

제 2 항에 있어서, A가  $-(CH_2)_a-$ 인 방법.

## 청구항 7.

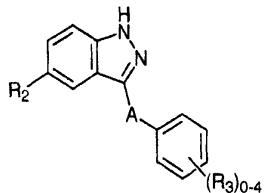
제 2 항에 있어서, A가  $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 인 방법.

### 청구항 8.

제 2 항에 있어서, A가  $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 인 방법.

### 청구항 9.

제 2 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.



상기 식에서,

A는 직접결합,  $-(CH_2)_a-$ ,  $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$  또는  $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이며;

$R_1$ 은 각각  $R_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된, 아릴, 헤테로아릴, 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

$R_2$ 는  $-R_3$ ,  $-R_4$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ ,  $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ ,  $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ ,  $-(CH_2)_bNR_5R_6$ ,  $-(CH_2)_bOR_5$ ,  $-(CH_2)_bSO_dR_5$  또는  $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이며;

$a$ 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

$b$  및  $c$ 는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 독립적으로 선택되고;

$d$ 는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이며;

$R_3$ 은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 카복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 설피닐알킬, 설피닐알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤�테로사이클로알킬,  $-C(=O)OR_8$ ,  $-OC(=O)R_8$ ,  $-C(=O)NR_8R_9$ ,  $-C(=O)NR_8OR_9$ ,  $-SO_2NR_8R_9$ ,  $-NR_8SO_2R_9$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(=O)R_9$ ,  $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ ,  $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ ,  $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ , 또는 페닐에 융합된 헤�테로사이클이고;

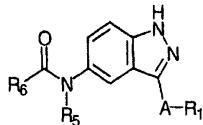
$R_4$ 는 각각  $R_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이거나, 또는  $R_4$ 는 할로겐 또는 하이드록시이며;

$R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 동일하거나 상이하고, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이며, 여기에서  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각  $R_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환되고;

$R_8$  및  $R_9$ 는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는  $R_8$  및  $R_9$ 는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤�테로사이클을 형성하고, 여기에서  $R_8$ ,  $R_9$ , 및 함께 헤�테로사이클을 형성한  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각  $R_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된다.

## 청구항 10.

제 2 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.



상기 식에서,

$A$ 는 직접결합,  $-(\text{CH}_2)_a-$ ,  $-(\text{CH}_2)_b\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_c-$  또는  $-(\text{CH}_2)_b\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_c-$ 이며;

$R_1$ 은 각각  $R_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된, 아릴, 헤테로아릴, 또는 페닐에 융합된 헤�테로사이클이고;

$R_2$ 는  $-\text{R}_3$ ,  $-\text{R}_4$ ,  $-(\text{CH}_2)_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ ,  $-(\text{CH}_2)_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ ,  $-(\text{CH}_2)_b\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_b\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5(\text{CH}_2)_c\text{C}(=\text{O})\text{R}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_b\text{NR}_5\text{C}(=\text{O})\text{R}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_b\text{NR}_5\text{C}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  $-(\text{CH}_2)_b\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_b\text{OR}_5$ ,  $-(\text{CH}_2)_b\text{SO}_d\text{R}_5$  또는  $-(\text{CH}_2)_b\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ 이며;

$a$ 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

$b$  및  $c$ 는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 독립적으로 선택되고;

$d$ 는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이며;

$R_3$ 은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 카복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 설피닐알킬, 설피닐알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클, 헤�테로사이클로알킬,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{OR}_9$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_b\text{OR}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_b\text{R}_9$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{NR}_8\text{R}_9$ , 또는 페닐에 융합된 헤�테로사이클이고;

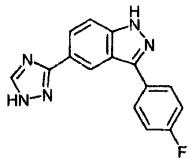
$R_4$ 는 각각  $R_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이거나, 또는  $R_4$ 는 할로겐 또는 하이드록시이며;

$R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 동일하거나 상이하고, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이며, 여기에서  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각  $R_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환되고;

$R_8$  및  $R_9$ 는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이거나, 또는  $R_8$  및  $R_9$ 는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤�테로사이클을 형성하고, 여기에서  $R_8$ ,  $R_9$ , 및 함께 헤�테로사이클을 형성한  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각  $R_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된다.

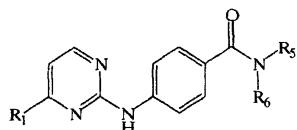
## 청구항 11.

제 2 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.



## 청구항 12.

제 3 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 R<sub>7</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R<sub>2</sub>는 수소이며;

R<sub>3</sub>는 수소 또는 저급 알킬이고;

R<sub>4</sub>는 1 내지 4개의 임의의 치환체이며, 여기에서 각각의 치환체는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬 및 저급 알콕시로부터 선택되며;

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 -R<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)R<sub>9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>C(=O)R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>NR<sub>11</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>OR<sub>9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>SO<sub>c</sub>R<sub>9</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>이거나, 또는

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>이 이들이 부착된 질소원자와 함께 헤테로사이클 또는 치환된 헤�테로사이클을 형성하며;

R<sub>7</sub>은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 시아노, 니트로, 카복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 설피닐알킬, 설포닐알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, -C(=O)OR<sub>8</sub>, -OC(=O)R<sub>8</sub>, -C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>8</sub>OR<sub>9</sub>, -SO<sub>c</sub>R<sub>8</sub>, -SO<sub>c</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>SO<sub>c</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>R<sub>9</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, 또는 페닐에 융합된 헤�테로사이클이고;

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이거나, 또는

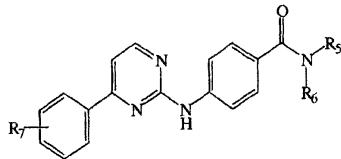
R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 이들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 헤�테로사이클을 형성하고;

a 및 b는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되고;

c는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이다.

### 청구항 13.

제 3 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 R<sub>7</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R<sub>2</sub>는 수소이며;

R<sub>3</sub>는 수소 또는 저급 알킬이고;

R<sub>4</sub>는 1 내지 4개의 임의의 치환체이며, 여기에서 각각의 치환체는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬 및 저급 알콕시로부터 선택되며;

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 -R<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)R<sub>9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>C(=O)R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>NR<sub>11</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>OR<sub>9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>SO<sub>c</sub>R<sub>9</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>이거나, 또는

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>이 이들이 부착된 질소원자와 함께 헤테로사이클 또는 치환된 헤�테로사이클을 형성하며;

R<sub>7</sub>은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 시아노, 니트로, 카복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 살피닐알킬, 살포닐알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, -C(=O)OR<sub>8</sub>, -OC(=O)R<sub>8</sub>, -C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>8</sub>OR<sub>9</sub>, -SO<sub>c</sub>R<sub>8</sub>, -SO<sub>c</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>SO<sub>c</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>R<sub>9</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, 또는 폐닐에 융합된 헤�테로사이클이고;

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는

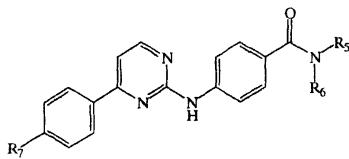
R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 이들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 헤�테로사이클을 형성하고;

a 및 b는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되고;

c는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이다.

### 청구항 14.

제 3 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 R<sub>7</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R<sub>2</sub>는 수소이며;

R<sub>3</sub>는 수소 또는 저급 알킬이고;

R<sub>4</sub>는 1 내지 4개의 임의의 치환체이며, 여기에서 각각의 치환체는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬 및 저급 알콕시로부터 선택되며;

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 -R<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)R<sub>9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>C(=O)R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>NR<sub>11</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>OR<sub>9</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>SO<sub>c</sub>R<sub>9</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>이거나, 또는

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>이 이들이 부착된 질소원자와 함께 헤테로사이클을 형성하며;

R<sub>7</sub>은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 시아노, 니트로, 카복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 설피닐알킬, 설포닐알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, -C(=O)OR<sub>8</sub>, -OC(=O)R<sub>8</sub>, -C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>8</sub>OR<sub>9</sub>, -SO<sub>c</sub>R<sub>8</sub>, -SO<sub>c</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>SO<sub>c</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>R<sub>9</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, 또는 폐닐에 융합된 헤테로사이클이고;

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이거나, 또는

R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 이들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 헤�테로사이클을 형성하고;

a 및 b는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되고;

c는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이다.

## 청구항 15.

제 4 항에 있어서, R<sub>0</sub>가 -O-인 방법.

## 청구항 16.

제 4 항에 있어서, R<sub>0</sub>가 -S-인 방법.

### 청구항 17.

제 4 항에 있어서,  $R_0$ 가  $-S(O)$ -인 방법.

### 청구항 18.

제 4 항에 있어서,  $R_0$ 가  $-S(O)_2-$ 인 방법.

### 청구항 19.

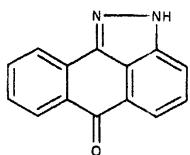
제 4 항에 있어서,  $R_0$ 가 NH인 방법.

### 청구항 20.

제 4 항에 있어서,  $R_0$ 가  $CH_2$ -인 방법.

### 청구항 21.

제 4 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.



## 청구항 22.

제 1 항에 있어서, 제 2 활성약제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

### 청구항 23.

제 2 항에 있어서, 제 2 활성약제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

## 청구항 24.

제 3 항에 있어서, 제 2 활성약제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 25.

제 4 항에 있어서, 제 2 활성약제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

## 청구항 26.

제 22 항에 있어서, 제 2 활성약제가 항암제, 항생제, 소염제, 스테로이드, 면역조절제, 사이토킨, 면역억제제, IMid(등록상표), SelCID(등록상표) 또는 이들의 배합물인 방법.

## 청구항 27.

제 23 항에 있어서, 제 2 활성약제가 안트라사이클린, 백금, 알킬화제, 인터페론, 오블리메르센, 시스플라티늄, 사이클로포스파마이드, 이리노테칸, 토포테칸, 테모졸로미드, 테모다르, 카르보플라틴, 프로카르바진, 글리아델, 타목시펜, 메토트렉세이트, 탁소테레, 카페시타빈, 시스플라틴, 티오태파, 플루다라빈, 리포좀성 다우노루비신, 사이타라빈, 독세탁술, 파클리탁셀, 빈블라스틴, GM-CSF, IL-2, 다카르바진, 비노렐빈, 콜레드론산, 팔미트로네이트, 바이악신, 부설판, 프레드니손, 비스포스포네이트, 삼산화비소, 빙크리스틴, 독소루비신, 파클리탁셀, 간시클로비르, 아드리아마이신, 블레오마이신, 히알루로니다제, 미토마이신 C, 메파크린, 티오태파, 테트라사이클린, 탈리도마이드 또는 쟈시타빈인 방법.

## 청구항 28.

제 1 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 중피종, 석면침착증, 흉막 삼출, 흉막 플라크, 흉막 석회화, 미만성 흉막 비후, 원형 무기폐 또는 기관지원성 암종인 방법.

## 청구항 29.

화학요법, 광역학적요법, 수술, 방사선요법, 유전자요법 또는 면역요법의 전, 중 또는 후에, 석면-관련된 질환 또는 장애의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 유효량의 JNK 억제제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

### 명세서

#### 기술분야

##### 1. 발명의 분야

본 발명은 JNK 억제제를 단독으로 또는 공지의 치료제와 병용하여 투여하는 것을 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 약제학적 조성물 및 투약 레지멘 (dosing regimen)에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 수술 또는 방사선 요법 및(또는) 석면 중독과 연관된 질환에 대한 그 밖의 다른 표준 치료법과 병용하는 JNK 억제제의 용도를 포함한다.

#### 배경기술

##### 2. 발명의 배경

###### 2.1. 석면-관련된 질환 또는 장애

세계적으로 수백만 명의 사람들이 광석의 채광 또는 석면 제품의 제조 및 사용시에 석면에 노출되었다 (D. R. Aberle, *Seminars in Roentgenology*, 24(2): 118, 1991). 석면의 다수의 병리학적 결과의 발현에 대한 긴 잠복기를 가정하면, 석면-관련된 질환은 얼마 동안 직업적 및 환경적 질환의 우위를 접할 것 같다. 양성 석면-관련된 질환 및 장애에는 석면침착증, 흉막 삼출, 흉막 플라크, 미만성 흉막 비후, 및 원형 무기폐 (rounded atelectasis)가 포함된다 (C. A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30(6): 1191, 1992). 악성 석면-관련된 질환에는 악성 흉막 삼출, 흉막 또는 복막 중피종, 및 기관지원성 암종이 포함된다 (Merck Index, 1999 (17<sup>th</sup> ed.), 645 및 651).

석면침착증 (간질 섬유증 (interstitial fibrosis))은 석면 섬유의 흡입에 기인한 미만성 폐 섬유증으로 정의된다 (C. A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30(6): 1195, 1992). 이것은 직업적으로 관련된 폐 손상의 주된 원인들 중의 하나이다 (Merck Index, 1999 (17<sup>th</sup> ed.), 622). 석면침착증은 특징적으로 노출이 중지된 후에도 질환이 진행하여 15-20년의 잠복기 후에 나타나지만, 흉막 플라크의 부재 하에서는 거의 나타나지 않는다 (C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 425, 2000). 섬유증은 우선, 하엽에서 폐의 흉막하 부분을 주로 하여 호흡세기관지 주위에서 나타난 다음에, 중앙으로 진행한다 (C. A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30(6): 1195, 1992). 석면침착증은 마른 기침 이외에도 진행성 호흡곤란의 잠행성 발현을 야기할 수 있다. 폐암의 발생빈도는 석면침착증이 있는 흡연자에게서 증가되며, 용량-반응 관계가 관찰되었다 (Merck Index, 1999 (17<sup>th</sup> ed.), 623).

또 다른 석면-관련된 장애는 흉막 삼출이다. 흉막 삼출은 종종 석면-관련된 질환의 가장 초기의 증상이다 (C. A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30(6): 1192, 1992). 석면에 노출된 사람은 노출된 지 5 내지 20년 후에 삼출성 흉막 삼출을 나타낼 수 있다 (Merck Index, 1999 (17<sup>th</sup> ed.), 645; C. A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30 (6): 1192, 1992; 및 C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 427, 2000). 삼출은 단기간의 노출에 따라서 일어날 수 있지만, 더욱 흔하게는 약 10 내지 15년의 중간 노출 후에 일어날 수 있다. 양성 석면-관련된 흉막 삼출의 임상적 소견은 무증상 환자에서부터 흉막성 흉통 및 발열의 급성 에피소드 (episode)를 갖는 환자까지 변화한다 (*Id.*, 426). 기전은 알려지지 않았지만, 이것은 섬유가 폐로부터 흉막으로 이동하여 염증반응을 유도하는 것으로 추정된다. 대부분의 사람에게서, 삼출은 3 내지 4개월 후에 없어지지만, 몇년에 걸쳐서 지속하거나 재발할 수 있다 (*Id.*). 삼출이 해결되어 감에 따라서, 대부분의 경우에는 미만성 흉막 비후가 발병한다 (*Id.*).

흉막 플라크는 일반적으로 약 20-30년의 잠복기 후에 나타나는 석면 노출의 공통적인 증상이다 (C. A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30(6): 1191, 1992; 및 C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 423, 2000). 조직학적으로, 흉막 플라크는 거의 독점적으로 벽층흉막을 수반하는, 배스켓-위브 패턴 (basket-weave pattern)을 형성하는 무세포성 콜라겐 번들 (acellular collagen bundles)로 구성된다 (C. A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30 (6): 1191, 1992). 흉막 플라크의 정확한 병인론은 아직 결정되지 않았지만, 일부는 이들이 장층흉막을 관통하는 석면 섬유의 기계적 효과에 의해서 야기되는 것으로 추정되었다 (C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 425, 2000). 그러나, 현재 섬유는 림프성 채널을 통해서 벽층흉막에 수송되고, 여기에서 이들은 염증반응을 자극하는 것으로 믿어진다 (*Id.*). 플라크는 노출이 중지된 후에 조차도 시간이 경과함에 따라서 서서히 증가하지만, 이들은 전암성인 것으로 간주되지는 않는다 (*Id.*). 석회화는 후에, 종종 노출 후 30-40년에 나타난다 (*Id.*, 424; 및 C. A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30(6): 1191, 1992). 흉막성 질환의 중증도와 석면침착증의 중증도 사이에는 유의적인 상관관계가 있지만, 흉막 플라크는 석면-관련된 질환의 어떤 다른 증상이 없이 독립적으로 나타나는 경향이 있다 (C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 425, 2000).

석면 노출의 또 다른 공통적인 증상은 미만성 흉막 비후이다 (C. A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30(6) : 1193, 1992). 통상적으로, 잠복기는 약 15년이다. 미만성 흉막 비후는 흉막 플라크의 존재보다는 석면 노출에 대하여 덜 특이적인데, 이는 비후가 TB 흉막염, 혈흉증 및 농흉에 따라서도 나타날 수 있기 때문이다 (C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 427, 2000). 가장 공통적인 증상은 호흡곤란이다. 병인론은 명확하지 않지만, 이것은 장층흉막 림프관의 염증 및 섬유증에 기인하는 것으로 믿어지며, 이것은 실질성 섬유증의 연장인 것으로 간주되었다 (*Id.*). 미만성 흉막 비후의 발생은 플라크 형성과 유사한 시각표를 갖는다. 비후는 보고된 관련 발생빈도가 10%인 석면에 대한 통상적인 공존성 소견이다 (*Id.*).

석면 노출과 연관된 또 다른 질환은 기관지 및 혈관의 특징적인 인-드로잉 (in-drawing)을 갖는 흉막 비후에 인접한 무기 폐성 폐를 의미하는 원형 무기폐이다 (T. Wallace, *Diagnostic Cytopathology*, 8(6): 617, 1992; C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 429, 2000; 및 C. A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30(6): 1193, 1992). 또한, 중첩된 폐, 폐가종양, 흉막종 또는 블레소브스키 증후군 (Blesovsky syndrome)으로도 알려져 있다 (*Id.*). 삼출의 존재는 인접한 흉막의 함입을 야기하는 폐의 중첩을 갖는 수동적 무기폐를 야기하는 것으로 가정되어 왔다 (*Id.*). 이 과정은 삼출이 해결되어 감에 따른 폐의 재팽창을 방지하고 원형 무기폐를 야기하는 테터링 (tethering)을 야기한다 (*Id.*). 대체 설명은 흉막에 대한 상해가 국재화된 염증, 및 원래의 폐의 용적 상실 및 버클링 (buckling)을 야기하는 섬유증을 유도한다는 것이다 (*Id.*). 소설이 가장 통상적인 부위이고, 이어서 중엽 및 그 다음에 하엽이지만, 병소는 다발성이고 양측성일 수 있다 (*Id.*).

중피종은 통상적으로 석면에 대한 직업적 노출과 연관된 악성 흉막성 또는 복막성 신생물이다 (Merck Index, 1999 (17<sup>th</sup> ed.), 645). 석면 노출과 중피종 발생 사이의 임상적 잠복기는 일반적으로 15-40년이다 (*Id.* 623; 및 C. Peacock, *Clinical*

*Radiology*, 55: 427, 2000). 결과로서, 감소된 석면 생산에도 불구하고 중피종 환자의 수는 계속 증가하고 있다 (JMW van Haarst *et al.*, *British Journal of Cancer*, 86: 342, 2000). 통상적인 증상은 흉통, 호흡곤란, 기침, 체중감소, 쇠약 및 증가된 객담 생성이다 (Merck Index, 1999 (17<sup>th</sup> ed.), 645). 종양은 점차적으로 폐를 싸고, 흉벽을 침습하여 환자의 약 75%에서 흉막 삼출을 생성시킨다 (*Id.*). 예후는 방사상 수술, 화학요법 또는 방사선요법에 대하여 열등한 반응을 가지고 침담하다 (*Id.*).

기관지원성 암종과 석면 노출 사이의 인과관계은 잘 받아들여진다 (Merck Index, 1999 (17<sup>th</sup> ed.), 651; 및 D. R. Aberle, *Seminars in Roentenology*, 24 (2): 124, 1991). 이것은 직업적 노출 레벨에서 용량 반응을 나타낸다 (*Id.*). 석면 작업자에서 폐암의 상대적 위험은 병용된 흡연에 의해서 곱셈방식으로 증가하며, 석면-관련된 간질성 질환이 종종 이것과 연관된다 (*Id.*). 폐암은 또한 석면에 노출된 간질성 폐질환이 없는 개체에게서도 보고되어 왔다 (*Id.*).

## 2.2. 통상적인 치료

석면-관련된 질환 또는 장애를 관리하는 일차적인 전략은 세계적인 석면 사용의 배제 및 안전한 합성제품에 의한 석면의 대체에 따른 예방이다. 석면에 대한 치료에 효과적인 것으로 알려진 것은 없다. 중피종은 치료하기가 매우 어렵고, 그의 치료를 위한 표준 치료법은 현재 존재하지 않는다 (Kaiser LR., *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. Oct., 9 (4): 383-90, 1997). 화학요법, 방사선 요법 및 수술의 방법이 전반적인 생존에 있어서의 약간의 개선을 가지고 사용되어 왔지만, 3가지 치료 모두의 조합을 수반하는 3모드 치료법이 선택된 환자에게서 생존을 개선시키는 것으로 나타났다 (*Id.*).

중피종을 치료하기 위해서 사용된 두 가지 일차적인 수술적 개입은 흉막절제술 및 흉막외 폐절제술 (EPP)이다. 흉막절제술은 통상적으로 흉벽통을 완화시키고, 장축 및 벽축흉막을 벗겨냄으로써 재발성 흉막 삼출을 방지하는 완화적 방법이다 (C. Turton, *British Journal of Hospital Medicine*, 23(3): 249, 1980). EPP는 모든 육안적 질환을 제거하기 위한 벽축 및 종격동 흉막, 폐, 편측횡경막 및 동축성 심막의 총괄적 절제술이다 (Sugarbaker DJ, *Ann Surg.*, 224(3): 288-94, 1996). EPP는 종격동 림프절이 연루되지 않은 단계 I 종양에 대하여 지시된다. EPP는 유의적인 이환율을 갖는 기술적으로 어려운 수술이다. 흉막절제술 및 EPP의 수술 합병증에는 폐렴, 기관지흉막루, 기관지 누출, 농흉, 유미흉, 호흡부전, 심근경색, 울혈성심부전, 출혈, 심장 축염전증 (cardiac volvulus), 피하기종, 불완전한 종양제거 및 성대 마비가 포함된다 (*Id.*).

방사성요법은 일반적으로 완화적이거나 수술에 대한 보조적인 것이다 (C. Turton, *British Journal of Hospital Medicine*, 23(3): 249, 1980). 방사성 동위원소의 흉막내 이식인 단거리요법 (brachytherapy)은 고용량 방사선을 흉막 공간에 대하여 국소적으로 송달하며, 재발성 흉막 삼출물을 위해서 사용된다 (*Id.*). 수술후 방사선요법은 흉벽 절개부위 내에서 재발을 방지할 수 있다. 방사성요법의 합병증에는 오심 및 구토, 방사선 간염, 식도염, 척수염, 심근염 및 폐기능의 악화가 있는 간질성 폐렴이 포함된다.

광역학적요법은 수술에 의해서 치료된 흉막 악성종양이 있는 환자에게서 보조적 치료이다 (P. Bass, *Br. J. Cancer*, 76 (6): 819-26, 1997). 광-활성화된 광감작성 약물을 흉막내로 점적주입되며, 특정 파장의 광선에 의해서 자극되어 종양 괴사를 야기하는 산소 자유래디칼을 생성한다 (*Id.*).

화학요법들의 비교는 어렵기 때문에 화학요법에 대한 반응은 실망스러웠다. 메파크린, 티오테파 및 테트라사이클린과 같은 항생물질의 흉막내 점적주입은 때때로 성공적인 것으로 보고되었다 (C. Turton, *British Journal of Hospital Medicine* 23(3): 247, 1980). 무스틴을 포함하는 다양한 세포독성 약물이 흉막강 내로 점적주입되었다 (*Id.*). 현재 중피종의 치료 중에 사용되는 의약에는 GM-CSF, 독소루비신, 켐시타빈, 시스플라틴, 빈블라스틴, 아드리아마이신, 블레오마이신, 히알우로니다제, 메토트렉세이트 및 미토마이신이 포함된다 (JMW van Haarst *et al.*, *British Journal of Cancer*, 86: 342-345, 2002). 그러나, 환자들이 좀처럼 완전한 경감을 얻기 어렵다. 화학요법은 20% 미만의 반응을 나타내지만, 아직 중피종이 있는 환자에게서 생존을 개선시키는 것으로 나타나지는 않았다 (*Id.*). 따라서, 중피종 및 석면에 대한 노출과 연관된 그 밖의 다른 질환을 치료 및 관리하는 안전하고 효과적인 방법에 대한 필요성이 남아 있다.

본 명세서의 항목 2에서 문헌에 대한 인용은 문헌이 본 발명에 대한 선행기술인 것을 승인하는 것은 아니다.

## 3. 발명의 요약

본 발명은 필요한 환자에게 치료학적 또는 예방적 유효량의 JNK 억제제, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접체 (clathrate) 또는 프로드럭 (prodrug)을 투여하는 것을 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다.

본 발명의 또 다른 구체예는 항암제, 항생제, 소염제, 사이토킨, 스테로이드, 면역조절제, 면역억제제 및 그 밖의 다른 공지된 치료제와 같이 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위해서 일반적으로 사용되는 그 밖의 다른 치료제와 병용한 하나 이상의 JNK 억제제의 용도를 포함한다.

본 발명의 또 다른 구체예는 화학요법, 수술, 방사선요법 및 광역학적요법을 포함하여 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 또는 관리하기 위해서 사용되는 통상적인 치료법과 병용한 하나 이상의 JNK 억제제의 용도를 포함한다.

본 발명은 추가로, 하나 이상의 JNK 억제제, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접체 또는 프로드럭, 및 하나 이상의 추가의 활성약제를 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는데 사용하기에 적합한 약제학적 조성물, 단일 단위투약형, 및 키트를 포함한다.

### 3.1. 정의

본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "환자"는 동물 (예를 들어, 소, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 토끼 또는 기니아 피그), 바람직하게는 비-영장류 또는 영장류 (예를 들어, 원숭이 또는 인간)과 같은 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

"알킬"은 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는 포화된 직쇄 또는 측쇄 비-사이클릭 하이드로카본을 의미한다. "저급 알킬"은 1 내지 4개의 탄소원자를 갖는 상기 정의한 바와 같은 알킬을 의미한다. 대표적인 포화된 직쇄 알킬은 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -n-헵틸, -n-옥틸, -n-노닐 및 -n-데실을 포함하는 한편, 포화된 측쇄 알킬은 -이소프로필, -2급-부틸, -이소부틸, -삼급-부틸, -이소펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸펜틸, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, 2-메틸-4-에틸펜틸, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2-메틸-4-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실, 3,3-디에틸헥실 등을 포함한다.

"알케닐 그룹" 또는 "알킬리덴"은 2 내지 10개의 탄소원자를 가지며, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 직쇄 또는 측쇄 비-사이클릭 하이드로카본을 의미한다. 대표적인 직쇄 및 측쇄 ( $C_2-C_{10}$ )알케닐은 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부틸에닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닐, -2,3-디메틸-2-부테닐, -1-헥세닐, -2-헥세닐, -3-헥세닐, -1-헵테닐, -2-헵테닐, -3-헵테닐, -1-옥테닐, -2-옥테닐, -3-옥테닐, -1-노네닐, -2-노네닐, -3-노네닐, -1-데세닐, -2-데세닐, -3-데세닐 등을 포함한다. 알케닐 그룹은 비치환되거나 치환될 수 있다. "사이클릭 알킬리덴"은 3 내지 8개의 탄소원자를 가지며, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 포함하고, 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있는 환이다.

"알키닐 그룹"은 2 내지 10개의 탄소원자를 가지며, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하는 직쇄 또는 측쇄 비-사이클릭 하이드로카본을 의미한다. 대표적인 직쇄 및 측쇄 ( $C_2-C_{10}$ )알키닐은 -아세틸레닐, -프로피닐, -1-부티닐, -2-부티닐, -1-펜티닐, -2-펜티닐, -3-메틸-1-부티닐, -4-펜티닐, -1-헥시닐, -2-헥시닐, -5-헥시닐, -1-헵티닐, -2-헵티닐, -6-헵티닐, -1-옥티닐, -2-옥티닐, -7-옥티닐, -1-노니닐, -2-노니닐, -8-노니닐, -1-데시닐, -2-데시닐, -9-데시닐 등을 포함한다. 알키닐 그룹은 비치환되거나 치환될 수 있다.

용어 "할로겐" 및 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

"할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자에 의해서 치환된 상기 정의한 알킬 그룹을 의미한다.

"케토"는 카보닐 그룹 (즉,  $C=O$ )을 의미한다.

"아실"은  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)(CH_2)_2CH_3$ ,  $-C(O)(CH_2)_3CH_3$ ,  $-C(O)(CH_2)_4CH_3$ ,  $-C(O)(CH_2)_5CH_3$  등을 포함하는  $-C(O)$ 알킬 그룹을 의미하며, 여기에서 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"아실옥시"는  $-\text{OC(O)CH}_3$ ,  $-\text{OC(O)CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC(O)(CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC(O)(CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC(O)(CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC(O)(CH}_2)_5\text{CH}_3$  등을 포함하는  $-\text{OC(O)}$ 알킬 그룹을 의미하며, 여기에서 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"에스테르"는  $-\text{C(O)OCH}_3$ ,  $-\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C(O)O(CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C(O)O(CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $-\text{C(O)O(CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  $-\text{C(O)O(CH}_2)_5\text{CH}_3$  등을 포함하는  $-\text{C(O)O}$ 알킬 그룹을 의미하며, 여기에서 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"알콕시"는  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O(CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O(CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $-\text{O(CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  $-\text{O(CH}_2)_5\text{CH}_3$  등을 포함하는  $-\text{O-}$ (알킬)을 의미하며, 여기에서 알킬은 상기 정의한 바와 같다. "저급 알콕시"는  $-\text{O-}$ (저급 알킬)을 의미하고, 여기에서 저급 알킬은 상술한 바와 같다.

"알콕시알콕시"는  $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$  등을 포함하는  $-\text{O-}$ (알킬)- $-\text{O-}$ (알킬)을 의미하며, 여기에서 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의한 알킬 그룹이다.

"알콕시카보닐"은  $-\text{C(=O)O-CH}_3$ ,  $-\text{C(=O)O-CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C(=O)O-(CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C(=O)O-(CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $-\text{C(=O)O-(CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  $-\text{C(=O)O-(CH}_2)_5\text{CH}_3$  등을 포함하는  $-\text{C(=O)O-}$ (알킬)을 의미하며, 여기에서 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"알콕시카보닐알킬"은  $-\text{CH}_2-\text{C(=O)O-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C(=O)O-CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C(=O)O-(CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C(=O)O-(CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C(=O)O-(CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C(=O)O-(CH}_2)_5\text{CH}_3$  등을 포함하는  $-(\text{알킬})-\text{C(=O)O-}$ (알킬)을 의미하며, 여기에서 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의한 바와 같다.

"알콕시알킬"은  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$  등을 포함하는  $-(\text{알킬})-\text{O-}$ (알킬)을 의미하며, 여기에서 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의한 알킬이다.

"아릴"은 5 내지 10개의 환 원자를 함유하는 카보사이클릭 방향족 그룹을 의미한다. 대표적인 예로는 페닐, 톨릴, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 피리디닐 및 나프틸, 및 5,6,7,8-테트라하이드로나프틸을 포함한 벤조-융합된 카보사이클릭 부위가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 카보사이클릭 방향족 그룹은 비치환되거나 치환될 수 있다. 한가지 구체예에서, 카보사이클릭 방향족 그룹은 페닐 그룹이다.

"아릴옥시"는  $-\text{O-아릴}$  그룹을 의미하며, 여기에서 아릴은 상기 정의한 바와 같다. 아릴옥시 그룹은 비치환되거나 치환될 수 있다. 한가지 구체예에서, 아릴옥시 그룹의 아릴 환은 페닐 그룹이다.

"아릴알킬"은  $-(\text{CH}_2)_2\text{페닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{페닐}$ ,  $-\text{CH}(\text{페닐})_2$ ,  $-\text{CH}(\text{페닐})_3$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{톨릴}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{안트라세닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{플루오레닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{인데닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{아줄레닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{피리디닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{나프틸}$  등을 포함하는  $-(\text{알킬})-(\text{아릴})$ 을 의미하며, 여기에서 알킬 및 아릴은 상기 정의한 바와 같다.

"아릴알킬옥시"는  $-\text{O-(CH}_2)_2\text{페닐}$ ,  $-\text{O-(CH}_2)_3\text{페닐}$ ,  $-\text{O-CH}(\text{페닐})_2$ ,  $-\text{O-CH}(\text{페닐})_3$ ,  $-\text{O-(CH}_2)\text{톨릴}$ ,  $-\text{O-(CH}_2)\text{안트라세닐}$ ,  $-\text{O-(CH}_2)\text{플루오레닐}$ ,  $-\text{O-(CH}_2)\text{인데닐}$ ,  $-\text{O-(CH}_2)\text{아줄레닐}$ ,  $-\text{O-(CH}_2)\text{피리디닐}$ ,  $-\text{O-(CH}_2)\text{나프틸}$  등을 포함하는  $-\text{O-}$ (알킬)-(아릴)을 의미하며, 여기에서 알킬 및 아릴은 상기 정의한 바와 같다.

"아릴옥시알킬"은  $-\text{CH}_2-\text{O-(페닐)}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{O-페닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-\text{O-페닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{O-톨릴}$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{O-안트라세닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{O-플루오레닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{O-인데닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{O-아줄레닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{O-피리디닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{O-나프틸}$  등을 포함하는  $-(\text{알킬})-\text{O-}$ (아릴)을 의미하며, 여기에서 알킬 및 아릴은 상기 정의한 바와 같다.

"사이클로알킬"은 탄소 및 수소 원자를 가지며, 탄소-탄소 다중결합을 갖지 않는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화된 환을 의미한다. 사이클로알킬 그룹의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함하는 ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )사이클로알킬 그룹, 및 포화된 사이클릭 및 비사이클릭 테르펜을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 사이클로알킬 그룹은 비치환되거나 치환될 수 있다. 한가지 구체예에서, 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 환 또는 비사이클릭 환이다.

"사이클로알킬옥시"는  $-O$ -사이클로프로필,  $-O$ -사이클로부틸,  $-O$ -사이클로펜틸,  $-O$ -사이클로헥실,  $-O$ -사이클로헵틸 등을 포함하는  $-O$ -(사이클로알킬)을 의미하며, 여기에서 사이클로알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"사이클로알킬알킬옥시"는  $-O-CH_2$ -사이클로프로필,  $-O-(CH_2)_2$ -사이클로프로필,  $-O-(CH_2)_3$ -사이클로프로필,  $-O-(CH_2)_4$ -사이클로프로필,  $-O-CH_2$ -사이클로부틸,  $-O-CH_2$ -사이클로펜틸,  $-O-CH_2$ -사이클로헥실,  $-O-CH_2$ -사이클로헵틸 등을 포함하는  $-O$ -(알킬)-(사이클로알킬)을 의미하며, 여기에서 사이클로알킬 및 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"아미노알콕시"는  $-O-CH_2-NH_2$ ,  $-O-(CH_2)_2-NH_2$ ,  $-O-(CH_2)_3-NH_2$ ,  $-O-(CH_2)_4-NH_2$ ,  $-O-(CH_2)_5-NH_2$  등과 같은  $-O$ -(알킬)- $NH_2$ 를 의미하며, 여기에서 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"모노-알킬아미노"는  $-NHCH_3$ ,  $-NHCH_2CH_3$ ,  $-NH(CH_2)_2CH_3$ ,  $-NH(CH_2)_3CH_3$ ,  $-NH(CH_2)_4CH_3$ ,  $-NH(CH_2)_5CH_3$  등과 같은  $-NH$ (알킬)을 의미하며, 여기에서 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"디-알킬아미노"는  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-N((CH_2)_2CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$  등을 포함하는  $-N$ (알킬)(알킬)을 의미하며, 여기에서 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의한 알킬 그룹이다.

"모노-알킬아미노알콕시"는  $-O-(CH_2)-NHCH_3$ ,  $-O-(CH_2)-NHCH_2CH_3$ ,  $-O-(CH_2)-NH(CH_2)_2CH_3$ ,  $-O-(CH_2)-NH(CH_2)_3CH_3$ ,  $-O-(CH_2)-NH(CH_2)_4CH_3$ ,  $-O-(CH_2)-NH(CH_2)_5CH_3$ ,  $-O-(CH_2)_2-NHCH_3$  등을 포함하는  $-O$ -(알킬)- $NH$ -(알킬)을 의미하며, 여기에서 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의한 알킬 그룹이다.

"디-알킬아미노알콕시"는  $-O-(CH_2)-N(CH_3)_2$ ,  $-O-(CH_2)-N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-O-(CH_2)-N((CH_2)_2CH_3)_2$ ,  $-O-(CH_2)-N(CH_3)(CH_2CH_3)$  등을 포함하는  $-O$ -(알킬)- $N$ (알킬)(알킬)을 의미하며, 여기에서 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의한 알킬 그룹이다.

"아릴아미노"는  $-NH$ (페닐),  $-NH$ (톨릴),  $-NH$ (안트라세닐),  $-NH$ (플루오레닐),  $-NH$ (인데닐),  $-NH$ (아줄레닐),  $-NH$ (페리디닐),  $-NH$ (나프틸) 등을 포함하는  $-NH$ (아릴)을 의미하며, 여기에서 아릴은 상기 정의한 바와 같다.

"아릴알킬아미노"는  $-NH-CH_2$ -(페닐),  $-NH-CH_2$ -(톨릴),  $-NH-CH_2$ -(안트라세닐),  $-NH-CH_2$ -(플루오레닐),  $-NH-CH_2$ -(인데닐),  $-NH-CH_2$ -(아줄레닐),  $-NH-CH_2$ -(페리디닐),  $-NH-CH_2$ -(나프틸),  $-NH-(CH_2)_2$ -(페닐) 등을 포함하는  $-NH$ -(알킬)-(아릴)을 의미하며, 여기에서 알킬 및 아릴은 상기에서 정의한 바와 같다.

"알킬아미노"는  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-N((CH_2)_2CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ , 및  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-N(CH_2)_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$  등을 포함하는  $-N$ (알킬)(알킬) (여기에서 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의한 알킬 그룹이다)을 포함하는  $-N$ (알킬)(알킬) (여기에서 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의한 알킬 그룹이다)과 같은 상기 정의한 모노-알킬아미노 또는 디-알킬아미노를 의미한다.

"사이클로알킬아미노"는  $-NH$ -사이클로프로필,  $-NH$ -사이클로부틸,  $-NH$ -사이클로펜틸,  $-NH$ -사이클로헥실,  $-NH$ -사이클로헵틸 등을 포함하는  $-NH$ -(사이클로알킬)을 의미하며, 여기에서 사이클로알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"카복실" 및 "카복시"는  $-COOH$ 를 의미한다.

"사이클로알킬알킬아미노"는  $-NH-CH_2$ -사이클로프로필,  $-NH-CH_2$ -사이클로부틸,  $-NH-CH_2$ -사이클로펜틸,  $-NH-CH_2$ -사이클로헥실,  $-NH-CH_2$ -사이클로헵틸,  $-NH-(CH_2)_2$ -사이클로프로필 등을 포함하는  $-NH$ -(알킬)-(사이클로알킬)을 의미하며, 여기에서 알킬 및 사이클로알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"아미노알킬"은  $-CH_2-NH_2$ ,  $-(CH_2)_2-NH_2$ ,  $-(CH_2)_3-NH_2$ ,  $-(CH_2)_4-NH_2$ ,  $-(CH_2)_5-NH_2$  등을 포함하는  $-(알킬)-NH_2$ 를 의미하며, 여기에서 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"모노-알킬아미노알킬"은  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CH}_3$  등을 포함하는 -(알킬)-NH(알킬)을 의미하며, 여기에서 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의한 알킬 그룹이다.

"디-알킬아미노알킬"은  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  등을 포함하는 -(알킬)-N(알킬)(알킬)을 의미하며, 여기에서 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의된 알킬 그룹이다.

"헤테로아릴"은 모노- 및 비사이클릭 환 시스템 둘 다를 포함하는, 질소, 산소 및 환으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지고 적어도 1개의 탄소원자를 함유하는 5- 내지 10-원의 방향족 헤테로사이클을 의미한다. 대표적인 헤테로아릴은 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리딜, 푸릴, 벤조푸라닐, 티오페닐, 벤조티오페닐, 퀴놀리닐, 피롤릴, 인돌릴, 옥사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 피리미딜, 옥세타닐, 아제피닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디옥사닐, 티에타닐 및 옥사졸릴이다.

"헤테로아릴알킬"은  $-\text{CH}_2-\text{트리아졸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{테트라졸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{옥사디아졸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{피리딜}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{푸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{벤조푸라닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{티오페닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{벤조티오페닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{퀴놀리닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{피롤릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{인돌릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{옥사졸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{벤즈옥사졸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{이미다졸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{벤즈이미다졸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{티아졸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{벤조티아졸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{이속사졸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{피라졸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{이소티아졸릴}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{피리다지닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{피리미디닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{피라지닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{트리아지닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{신놀리닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{프탈라지닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{퀴나졸리닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{피리미딜}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{옥세타닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{아제피닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{피페라지닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{모르폴리닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{디옥사닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{티에타닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{옥사졸릴}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{트리아졸릴}$  등을 포함하는 -(알킬)-(헤테로알킬)을 의미하며, 여기에서 알킬 및 헤테로알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"헤테로사이클"은 포화 또는 불포화되고, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 (여기에서, 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다) 5- 내지 7-원 모노사이클릭, 또는 7- 내지 10-원 비사이클릭, 헤테로사이클릭 환을 의미하며, 상기의 헤테로사이클이 벤젠 환에 융합된 비사이클릭 환을 포함한다. 헤테로사이클은 어떤 헤테로원자 또는 탄소원자를 통해서 부착될 수 있다. 헤�테로사이클은 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴을 포함한다. 대표적인 헤�테로사이클에는 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 히단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로프리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐 등을 포함된다.

"페닐에 융합된 헤�테로사이클"은 페닐 환의 인접한 두 개의 탄소원자에서 페닐 환에 부착된 상기 정의한 바와 같은 헤�테로사이클을 의미한다.

"헤테로사이클로알킬"은  $-\text{CH}_2-\text{모르폴리닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{피롤리디노닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{피롤리디닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{피페리디닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{히단토이닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{발레로락타밀}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{옥시라닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{옥세타닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{테트라하이드로푸라닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{테트라하이드로피라닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{테트라하이드로피리디닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{테트라하이드로프리미디닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{테트라하이드로티오페닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{테트라하이드로티오피라닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{테트라하이드로피리미디닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{테트라하이드로티오피라닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{테트라하이드로티오피라닐}$  등을 포함하는 -(알킬)-(헤테로사이클)을 의미하며, 여기에서 알킬 및 헤�테로사이클은 상기 정의한 바와 같다.

본 명세서에서 사용된 것으로 용어 "치환된"은 치환되는 부위의 적어도 하나의 수소원자가 치환체에 의해서 대체된 상기 그룹 (예를 들어, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 및 헤�테로사이클로알킬) 중의 어떤 것을 의미한다. 한가지 구체예에서, 치환되는 그룹의 각각의 탄소원자는 두개 이하의 치환체에 의해서 치환된다. 또 다른 구체예에서, 치환되는 그룹의 각각의 탄소원자는 한개 이하의 치환체에 의해서 치환된다. 케토 치환체의 경우에는, 두개의 수소원자가 이중결합을 통해서 탄소에 부착된 산소로 대체된다. 치환체에는 할로겐, 하이드록실, 알킬, 할로알킬, 모노- 또는 디-치환된 아미노알킬, 알킬옥시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클, 헤�테로사이클로알킬,  $-\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ ,  $-\text{OR}_a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ , 또

는 화학식  $-Y-Z-R_a$ 의 래디칼을 포함하며, 여기에서 Y는 알칸디일 또는 직접 결합이며, Z는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R_b)-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-N(R_b)C(=O)-$ ,  $-C(=O)N(R_b)-$  또는 직접 결합이고, 여기에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클알킬이거나, 또는  $R_a$  및  $R_b$ 가 이들이 부착된 질소원자와 함께 헤�테로사이클을 형성한다.

"할로알킬"은  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CHBr_2$ ,  $-CH_2Br$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CHCl_2$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-Cl_3$ ,  $-CHI_2$ ,  $-CH_2I$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CH_2-CHF_2$ ,  $-CH_2-CH_2F$ ,  $-CH_2-CBr_3$ ,  $-CH_2-CHBr_2$ ,  $-CH_2-CH_2Br$ ,  $-CH_2-CCl_3$ ,  $-CH_2-CHCl_2$ ,  $-CH_2-CH_2Cl$ ,  $-CH_2-Cl_3$ ,  $-CH_2-CHI_2$ ,  $-CH_2-CH_2I$  등을 포함하는, 상기 정의한 바와 같은 할로겐에 의해서 대체된 하나 이상의 수소원자를 갖는 상기 정의한 바와 같은 알킬을 의미한다.

"하이드록시알킬"은  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_2CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_3CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_4CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_5CH_2OH$ ,  $-CH(OH)-CH_3$ ,  $-CH_2CH(OH)CH_3$  등을 포함하는, 하이드록시에 의해서 치환된 하나 이상의 수소원자를 갖는 상기 정의한 바와 같은 알킬이다.

"하이드록시"는  $-OH$ 를 의미한다.

"설포닐"은  $-SO_3H$ 를 의미한다.

"설포닐알킬"은  $-SO_2-CH_3$ ,  $-SO_2-CH_2CH_3$ ,  $-SO_2-(CH_2)_2CH_3$ ,  $-SO_2-(CH_2)_3CH_3$ ,  $-SO_2-(CH_2)_4CH_3$ ,  $-SO_2-(CH_2)_5CH_3$  등을 포함하는  $-SO_2-$ (알킬)을 의미하며, 여기에서 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"설피닐알킬"은  $-SO-CH_3$ ,  $-SO-CH_2CH_3$ ,  $-SO-(CH_2)_2CH_3$ ,  $-SO-(CH_2)_3CH_3$ ,  $-SO-(CH_2)_4CH_3$ ,  $-SO-(CH_2)_5CH_3$  등을 포함하는  $-SO-$ (알킬)을 의미하며, 여기에서 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"설폰아미도알킬"은  $-NHSO_2-CH_3$ ,  $-NHSO_2-CH_2CH_3$ ,  $-NHSO_2-(CH_2)_2CH_3$ ,  $-NHSO_2-(CH_2)_3CH_3$ ,  $-NHSO_2-(CH_2)_4CH_3$ ,  $-NHSO_2-(CH_2)_5CH_3$  등을 포함하는  $-NHSO_2-$ (알킬)을 의미하며, 여기에서 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

"티오알킬"은  $-S-CH_3$ ,  $-S-CH_2CH_3$ ,  $-S-(CH_2)_2CH_3$ ,  $-S-(CH_2)_3CH_3$ ,  $-S-(CH_2)_4CH_3$ ,  $-S-(CH_2)_5CH_3$  등을 포함하는  $-S-$ (알킬)을 의미하며, 여기에서 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

본 명세서에서 사용된 것으로, "JNK 억제제"는 시험관내 또는 생체내에서 JNK의 활성을 억제할 수 있는 화합물을 의미한다. JNK 억제제는 약제학적으로 허용되는 염, 유리염기, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접체 또는 프로드럭의 형태일 수 있다. 이러한 억제활성은 항목 5에 기술된 것을 포함하여 본 기술분야에서 잘 알려진 시험 또는 동물 모델에 의해서 결정될 수 있다. 한가지 구체예에서, JNK 억제제는 화학식 I 내지 III의 화합물이다.

"JNK"는 단백질 또는 JNK 1, JNK 2 또는 JNK 3 유전자로 표현되는 그의 이소형태 (isoform)을 의미한다 (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)).

본 명세서에서 사용된 것으로, 용어 "석면-관련된 질환, 장애 또는 증후군", "석면 노출과 연관된 질환 또는 장애" 및 "석면 중독과 연관된 질환 또는 장애"는 석면에 대한 노출 또는 석면에 의한 중독과 연관되거나, 이에 관련된 모든 질환, 장애, 증후군 또는 비정상을 의미한다. 이 용어는 양성 및 악성 질환 또는 장애를 포함하며, 종피종, 석면침착증, 악성 흉막 삼출, 양성 삼출성 삼출, 흉막 플라크, 흉막 석회화, 미만성 흉막 비후, 원형 무기폐, 섬유증 매스 (fibrotic masses), 및 폐암을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 특수한 구체예에서는, 이 용어가 폐암을 포함하지 않으며, 또 다른 구체예에서는 섬유증을 포함하지 않는다.

본 명세서에서 사용된 것으로, JNK 억제제와 관련하여 사용되는 경우에 문구 "유효량"은 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는데 유용한 JNK 억제제의 양을 의미한다.

본 명세서에서 사용된 것으로, 또 다른 활성약제와 관련하여 사용되는 경우에 문구 "유효량"은 JNK 억제제가 그의 치료학적 또는 예방적 활성을 나타내면서 투여되는 경우에 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는데 유용한 그 밖의 다른 활성약제의 양을 의미한다.

본 명세서에서 사용된 것으로 용어 "약제학적으로 허용되는 염(들)"은 무기산 및 염기 및 유기산 및 염기를 포함하는 약제학적으로 허용되는 비독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 의미한다. JNK 억제제의 적합한 약제학적으로 허용되는 염기 부가염에는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속염, 또는 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기염을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 비독성 산에는 아세트산, 알진산, 안트라닐산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에텐설폰산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 질산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설플닐산, 황산, 타르타르산, 및 p-톨루엔설폰산과 같은 무기 및 유기산이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 특정의 비독성 산에는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 메탄설폰산이 포함된다. 따라서, 특정한 염의 예로는 하이드로클로라이드 및 메실레이트 염이 포함된다. 그 밖의 것은 본 기술분야에서 잘 알려져 있다 (참조예: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) 또는 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)).

본 명세서에서 사용된 것으로, 용어 "포접체"는 달리 지적되지 않는 한은 그 안에 트래핑된 게스트 분자 (예를 들어, 용매 또는 물)를 갖는 공간 (예를 들어, 채널)을 함유하는 결정 격자의 형태인 JNK 억제제, 또는 그의 염을 의미한다.

본 명세서에서 사용된 것으로, 용어 "수화물"은 달리 지적되지 않는 한은 비-공유적 분자간 힘에 의해서 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양을 더 포함하는 JNK 억제제 또는 그의 염을 의미한다.

본 명세서에서 사용된 것으로, 용어 "다형체"는 JNK 억제제의 특정한 결정성 배열을 의미한다. 다형체는 상이한 후처리 조건 및(또는) 용매를 사용함으로써 수득될 수 있다. 특히, 다형체는 특정한 용매 내에서 JNK 억제제의 재결정화에 의해서 제조될 수 있다.

본 명세서에서 사용된 것으로, 용어 "프로드럭"은 달리 지적되지 않는 한은 생물학적 조건 (시험관내 또는 생체내) 하에서 가수분해, 산화 또는 다른 식으로 반응하여 활성화합물, 특히 JNK 억제제를 제공할 수 있는 JNK 억제제 유도체를 의미한다. 프로드럭의 예로는 생물가수분해성 아미드, 생물가수분해성 에스테르, 생물가수분해성 카바메이트, 생물가수분해성 카보네이트, 생물가수분해성 우레이드, 및 생물가수분해성 포스페이트 동족체와 같은 생물가수분해성 부위를 포함하는 JNK 억제제의 유도체 및 대사산물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 카복실 작용그룹을 갖는 화합물의 프로드럭은 카복실산의 저급 알킬 에스테르이다. 카복실레이트 에스테르는 분자 상에 존재하는 어떤 카복실산 부위라도 에스테르화시킴으로써 편리하게 형성된다. 프로드럭은 일반적으로 문헌 (*Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 6<sup>th</sup> ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley), 및 *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmgh))에 기술된 것과 같은 잘 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

본 명세서에서 사용된 것으로 용어 "입체이성체" 또는 "입체이성체적으로 순수한"은 달리 지적되지 않는 한은 실질적으로 그 화합물의 다른 입체이성체를 함유하지 않는 화합물의 하나의 입체이성체를 의미한다. 예를 들어, 하나의 키랄 중심을 갖는 입체이성체적으로 순수한 화합물은 실질적으로 화합물의 반대 에난티오머를 함유하지 않을 것이다. 두개의 키랄 중심을 갖는 입체이성체적으로 순수한 화합물은 실질적으로 화합물의 다른 부분입체이성체를 함유하지 않을 것이다. 전형적인 입체이성체적으로 순수한 화합물은 약 80 중량% 이상의 화합물의 한가지 입체이성체, 및 약 20 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성체, 더욱 바람직하게는 약 90 중량% 이상의 화합물의 한가지 입체이성체, 및 약 10 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성체, 더 더욱 바람직하게는 약 95 중량% 이상의 화합물의 한가지 입체이성체, 및 약 5 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성체, 가장 바람직하게는 약 97 중량% 이상의 화합물의 한가지 입체이성체, 및 약 3 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성체를 포함한다.

## 발명의 상세한 설명

### 4. 발명의 상세한 설명

본 발명의 첫번째 구체예는 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 것이 필요한 환자에게 유효량의 JNK 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다.

본 발명의 또 다른 구체예에는 유효량의 JNK 억제제를 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는데 적합한 약제학적 조성물을 포함한다.

또한, 본 발명에는 유효량의 JNK 억제제, 및 임의의 비히클, 캐리어 또는 부형제를 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는데 사용하기에 적합한 단일 단위투약형이 포함된다.

본 발명의 또 다른 구체예는 유효량의 JNK 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 함유하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는데 사용하기에 적합한 키트를 포함한다. 본 발명은 또한, 단일 단위투약형을 포함하는 키트를 포함한다.

이론적으로 제한되는 것은 아니지만, JNK 억제제는 석면-관련된 질환 또는 장애의 치료, 예방 및(또는) 관리시에 특정의 제 2 활성약제와 함께 상보적 또는 상승적 방식으로 작용할 수 있는 것으로 믿어진다. 따라서, 본 발명의 한가지 구체예는 필요한 환자에게 유효량의 JNK 억제제, 및 유효량의 제 2 활성약제를 투여하는 것을 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다.

제 2 활성약제의 예로는 항암제, 항생제, 소염제, 스테로이드, 사이토킨, 면역조절제, 면역억제제, 및 예를 들어, 문헌 (*Physicians's Desk Reference*, 2003)에서 볼 수 있는 석면-관련된 질환 또는 장애의 증상을 경감 또는 완화시킬 수 있는 그 밖의 다른 치료학적 약물과 같이 중피종을 치료 또는 예방하기 위해서 사용되는 통상적인 치료제가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

또한, JNK 억제제는 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료하기 위해서 사용된 통상적인 치료학적 약제의 투여와 연관된 부작용을 감소 또는 완화시킴으로써 환자에게 이들 통상적인 약제의 더 대량의 투여를 가능하게 하고/하거나 환자의 순응성 (compliance)을 증가시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 구체예는 필요한 환자에게 유효량의 JNK 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 앓고 있는 환자에게서 제 2 활성약제의 투여와 연관된 부작용을 역전, 감소 또는 회피시키는 방법을 포함한다.

본 발명은 또한, 유효량의 JNK 억제제 및 유효량의 제 2 활성약제를 포함하는 약제학적 조성물, 단일 단위투약형 및 키트를 포함한다.

본 명세서의 다른 경우에 거론된 바와 같이, 석면-관련된 질환 또는 장애의 증상은 화학요법, 수술, 방사선요법, 광역학적 요법, 면역요법 및(또는) 유전자요법에 의해서 치료될 수 있다. 이론적으로 제한되는 것은 아니지만, 이러한 통상적인 치료법 및 JNK 억제제의 배합 사용은 석면-관련된 질환 또는 장애의 독특하게 효과적인 치료를 제공할 수 있는 것으로 믿어진다. 따라서, 본 발명은 화학요법, 수술, 방사선요법, 광역학적요법, 면역요법, 유전자요법 및(또는) 그 밖의 다른 통상적인 비-약물 기본 치료법의 전, 중 또는 후에, 환자 (예를 들어, 인간)에게 유효량의 JNK 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다.

#### 4.1. JNK 억제제의 예

상기 언급한 바와 같이, 본 발명은 필요한 환자에게 유효량의 JNK 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는데 유용한 방법에 관한 것이다.

한가지 구체예에서, JNK 억제제는 하기 화학식 I의 구조를 갖는다.



상기 식에서,

A는 직접결합,  $-(CH_2)_a-$ ,  $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$  또는  $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이며;

$R_1$ 은 각각  $R_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된, 아릴, 헤테로아릴, 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

$R_2$ 는  $-R_3$ ,  $-R_4$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ ,  $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ ,  $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ ,  $-(CH_2)_bNR_5R_6$ ,  $-(CH_2)_bOR_5$ ,  $-(CH_2)_bSO_dR_5$  또는  $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이며;

a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 독립적으로 선택되고;

d는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이며;

$R_3$ 은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 카복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 설피닐알킬, 설포닐알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클, 헤�테로사이클로알킬,  $-C(=O)OR_8$ ,  $-OC(=O)R_8$ ,  $-C(=O)NR_8R_9$ ,  $-C(=O)NR_8OR_9$ ,  $-SO_2NR_8R_9$ ,  $-NR_8SO_2R_9$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(=O)R_9$ ,  $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ ,  $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ ,  $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ , 또는 페닐에 융합된 헤�테로사이클이고;

$R_4$ 는 각각  $R_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이거나, 또는  $R_4$ 는 할로겐 또는 하이드록시이며;

$R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 동일하거나 상이하고, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이며, 여기에서  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각  $R_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환되고;

$R_8$  및  $R_9$ 는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤�테로사이클로알킬이거나, 또는  $R_8$  및  $R_9$ 는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤�테로사이클을 형성하고, 여기에서  $R_8$ ,  $R_9$ , 및 함께 헤�테로사이클을 형성한  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각  $R_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된다.

한가지 구체예에서,  $-A-R_1$ 은 임의로 할로겐, 알콕시,  $-NR_8C(=O)R_9$ ,  $-C(=O)NR_8R_9$ , 및  $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 치환된 페닐이며, 여기에서 b는 2 또는 3이고,  $R_8$  및  $R_9$ 는 상기 정의한 바와 같다.

또 다른 구체예에서,  $R_2$ 는  $-R_4$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ ,  $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ ,  $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ ,  $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ ,  $-(CH_2)_bNR_5R_6$ ,  $-(CH_2)_bOR_5$ ,  $-(CH_2)_bSO_dR_5$  또는  $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이며, b는 0-4의 범위의 정수이다.

또 다른 구체예에서,  $R_2$ 는  $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ ,  $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ , 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이며, 여기에서 b는 0이고,  $R_8$  및  $R_9$ 는 상기 정의한 바와 같다.

또 다른 구체예에서,  $R_2$ 는 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이다.

또 다른 구체예에서, (a)  $-A-R_1$ 은 임의로 할로겐, 알콕시,  $-NR_8C(=O)R_9$ ,  $-C(=O)NR_8R_9$ , 및  $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 치환된 페닐이며, 여기에서  $b$ 는 2 또는 3이고; (b)  $R_2$ 는  $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ ,  $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ , 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이며, 여기에서  $b$ 는 0이고,  $R_8$  및  $R_9$ 는 상기 정의한 바와 같다.

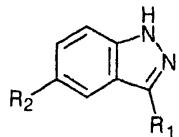
또 다른 구체예에서, (a)  $-A-R_1$ 은 임의로 할로겐, 알콕시,  $-NR_8C(=O)R_9$ ,  $-C(=O)NR_8R_9$ , 및  $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 치환된 페닐이며, 여기에서  $b$ 는 2 또는 3이고; (b)  $R_2$ 는 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이다.

또 다른 구체예에서,  $R_2$ 는  $R_4$ 이고,  $R_4$ 는 임의로 그의 5-위치에서 (a) 하이드록실, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 1-피롤리디닐 그룹에 의해서 임의로 치환된  $C_1-C_4$  직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, 또는 (b) 2-피롤리디닐 그룹에 의해서 치환된 3-트리아졸릴이다.

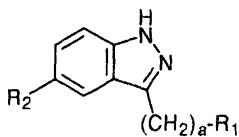
또 다른 구체예에서,  $R_2$ 는  $R_4$ 이고,  $R_4$ 는 임의로 그의 5-위치에서 메틸,  $n$ -프로필, 이소프로필, 1-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 1-(디메틸아미노)에틸, 1-피롤리디닐메틸 또는 2-피롤리디닐에 의해서 치환된 3-트리아졸릴이다.

또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 A가 직접결합인 경우의 화학식 IA를 갖거나, 또는 A가  $-(CH_2)_a$ -인 경우의 화학식 IB를 갖는다.

화학식 IA

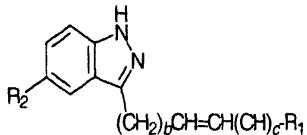


화학식 IB

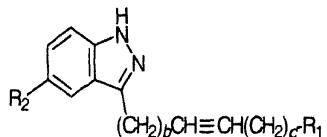


또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 A가  $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c$ -인 경우의 화학식 IC를 갖거나, 또는 A가  $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c$ -인 경우의 화학식 ID를 갖는다.

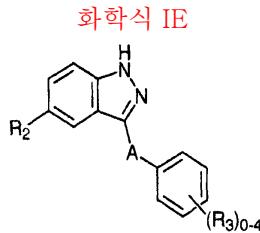
화학식 IC



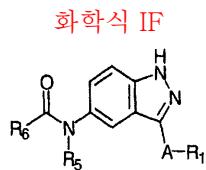
화학식 ID



본 발명의 추가의 구체예에서, 화학식 I의  $R_1$ 은 이하의 화학식 IE로 표시되는 바와 같이 페닐 또는 치환된 페닐과 같은 아릴 또는 치환된 아릴이다.



또 다른 구체예에서, 화학식 I의  $R_2$ 는  $-(CH_2)_bNR_4(C=O)R_5$ 이다. 이러한 구체예의 한가지 관점에서,  $b$ 는 0이고, 화합물은 이하의 화학식 IF의 구조를 갖는다.

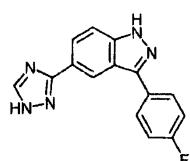


화학식 I의 화합물의 대표적인  $R_2$  그룹은 알킬(예를 들어, 메틸 및 에틸), 할로(예를 들어, 클로로 및 플루오로), 할로알킬(예를 들어, 트리플루오로메틸), 하이드록시, 알콕시(예를 들어, 메톡시 및 에톡시), 아미노, 아릴알킬옥시(예를 들어, 벤질옥시), 모노- 또는 디-알킬아민(예를 들어,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$  및  $-NHCH_2CH_3$ ),  $-NHC(=O)R_4$ (여기에서,  $R_6$ 는 치환되거나 비치환된 페닐 또는 헤테로아릴(예를 들어, 하이드록시, 카복시, 아미노, 에스테르, 알콕시, 알킬, 아릴, 할로알킬, 할로,  $-CONH_2$  및  $-CONH$  알킬에 의해서 치환된 페닐 또는 헤테로아릴)이다),  $-NH(\text{헤테로아릴알킬})$ (예를 들어,  $-NHCH_2(3-\text{파리딜})$ ,  $-NHCH_2(4-\text{파리딜})$ ), 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸로, 트리아졸로 및 테트라졸로),  $-C(=O)NHR_6$ (여기에서  $R_6$ 는 수소, 알킬 또는 상기 정의한 바와 같다)(예를 들어,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ ,  $-C(=O)NH(H-\text{카복시페닐})$ ,  $-C(=O)N(CH_3)_2$ ), 아릴알케닐(예를 들어, 페닐비닐, 3-니트로페닐비닐, 4-카복시페닐비닐), 헤테로아릴알케닐(예를 들어, 2-파리딜비닐, 4-파리딜비닐)을 포함한다.

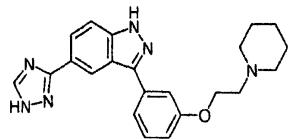
화학식 I의 화합물의 대표적인  $R_3$  그룹은 할로겐(예를 들어, 클로로 및 플루오로), 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 및 이소프로필), 할로알킬(예를 들어, 트리플루오로메틸), 하이드록시, 알콕시(예를 들어, 메톡시, 에톡시,  $n$ -프로필옥시 및 이소부틸옥시), 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노(예를 들어, 디메틸아민), 아릴(예를 들어, 페닐), 카복시, 니트로, 시아노, 셀피닐알킬(예를 들어, 메틸셀피닐), 설포닐알킬(예를 들어, 메틸설포닐), 설폰아미도알킬(예를 들어,  $-NHSO_2CH_3$ ),  $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ (예를 들어,  $NHC(=O)CH_2OCH_3$ ,  $NHC(=O)R_9$ (예를 들어,  $-NHC(=O)CH_3$ ,  $-NHC(=O)CH_2C_6H_5$ ,  $-NHC(=O)(2-\text{푸라닐})$ ), 및  $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ (예를 들어,  $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ )를 포함한다.

화학식 I의 화합물은 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 유기합성기술을 사용하거나, 2002년 2월 7일에 공개된 국제특허공보 WO 02/10137(특히 실시예 1-430, page 35, 1행-page 396, 12행)(이것은 그대로 본 명세서에 참고로 포함되어 있다)에 기술된 방법에 의해서 제조될 수 있다. 추가로, 이들 화합물의 구체적인 예는 이 공보에 제시되어 있다.

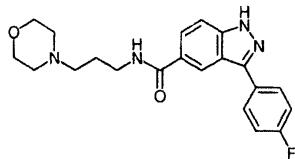
화학식 I의 JNK 억제제의 예시적인 예는 다음의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.



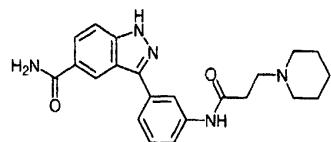
3-(4-(플루오로-페닐)-5-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸



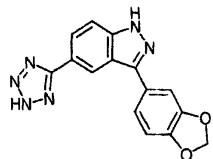
3-[3-(2-페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-5-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸



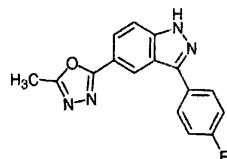
3-(4-플루오로-페닐)-1H-인다졸-5-카복실산 (3-모르폴린-4-일-프로필)-아미드



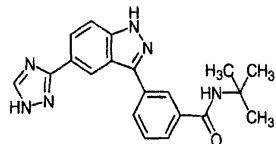
3-[3-(3-페리딘-1-일-프로파이닐아미노)-페닐]-1H-인다졸-5-카복실산 아미드



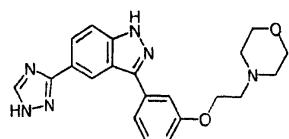
3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-5-(2H-테트라졸-5-일)-1H-인다졸



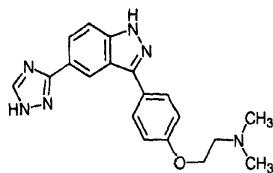
3-(4-플루오로-페닐)-5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-인다졸



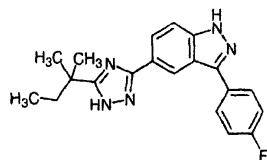
N-삼급-부틸-3-[5-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일]-벤즈아미드



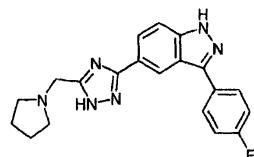
3-[3-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-5-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸



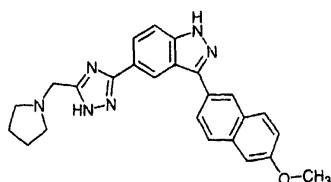
디메틸-(2-{4-[5-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일]-페녹시}-에틸)-아민



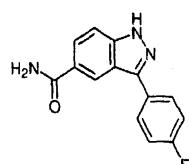
5-[5-(1,1-디메틸-프로필)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-3-(4-플루오로-페닐)-1H-인다졸



3-(4-플루오로-페닐)-5-(5-파롤리딘-1-일메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸



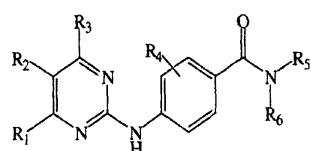
3-(6-메톡시-나프탈렌-2-일)-5-(5-파롤리딘-1-일메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸



3-(4-플루오로-페닐)-1H-인다졸-5-카복실산 아미드

또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 하기 화학식 II의 구조를 갖는다.

화학식 II



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 R<sub>7</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해서 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

$R_2$ 는 수소이며;

$R_3$ 는 수소 또는 저급 알킬이고;

$R_4$ 는 1 내지 4개의 임의의 치환체이며, 여기에서 각각의 치환체는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬 및 저급 알콕시로부터 선택되며;

$R_5$  및  $R_6$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로  $-R_8$ ,  $-(CH_2)_aC(=O)R_9$ ,  $-(CH_2)_aC(=O)OR_9$ ,  $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$ ,  $-(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_bC(=O)R_{10}$ ,  $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$ ,  $-(CH_2)_aNR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$ ,  $-(CH_2)_aNR_9R_{10}$ ,  $-(CH_2)_aOR_9$ ,  $-(CH_2)_aSO_cR_9$  또는  $-(CH_2)_aSO_2NR_9R_{10}$ 이거나, 또는

$R_5$  및  $R_6$ 이 이들이 부착된 질소원자와 함께 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클을 형성하며;

$R_7$ 은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 시아노, 니트로, 카복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 설피닐알킬, 설포닐알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 헤테로사이클로알킬,  $-C(=O)OR_8$ ,  $-OC(=O)R_8$ ,  $-C(=O)NR_8R_9$ ,  $-C(=O)NR_8OR_9$ ,  $-SO_cR_8$ ,  $-SO_cNR_8R_9$ ,  $-NR_8SO_cR_9$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(=O)R_9$ ,  $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ ,  $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ ,  $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ , 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

$R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는

$R_8$  및  $R_9$ 는 이들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 헤�테로사이클을 형성하고;

a 및 b는 동일하거나 상이하며, 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되고;

c는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이다.

한가지 구체예에서,  $R_1$ 은 치환되거나 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.  $R_1$ 이 치환된 경우에, 이것은 이하에 정의된 하나 이상의 치환체에 의해서 치환된다. 한가지 구체예에서, 치환된 경우에  $R_1$ 은 할로겐,  $-SO_2R_8$  또는  $-SO_2R_8R_9$ 에 의해서 치환된다.

또 다른 구체예에서,  $R_1$ 은 치환되거나 비치환된 아릴, 푸릴, 벤조푸라닐, 티오페닐, 벤조티오페닐, 퀴놀리닐, 피롤릴, 인돌릴, 옥사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 신놀리닐, 프탈라지닐 또는 퀴나졸리닐이다.

또 다른 구체예에서,  $R_1$ 은 치환되거나 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.  $R_1$ 이 치환된 경우에, 이것은 이하에 정의된 하나 이상의 치환체에 의해서 치환된다. 한가지 구체예에서, 치환된 경우에  $R_1$ 은 할로겐,  $-SO_2R_8$  또는  $-SO_2R_8R_9$ 에 의해서 치환된다.

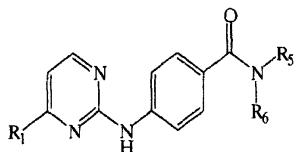
또 다른 구체예에서,  $R_1$ 은 치환되거나 비치환된 아릴, 바람직하게는 페닐이다.  $R_1$ 이 치환된 아릴인 경우에, 치환체는 이하에 정의된 것이다. 한가지 구체예에서, 치환된 경우에  $R_1$ 은 할로겐,  $-SO_2R_8$  또는  $-SO_2R_8R_9$ 에 의해서 치환된다.

또 다른 구체예에서,  $R_5$  및  $R_6$ 는 이들이 부착된 질소원자와 함께 치환되거나 비치환된 질소-함유 비-방향족 헤�테로사이클을 형성하며, 한가지 구체예에서 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐이다.

$R_5$  및  $R_6$ 가 이들이 부착된 질소원자와 함께 치환된 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐을 형성하는 경우에, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐은 이하에 정의된 하나 이상의 치환체에 의해서 치환된다. 한가지 구체예에서, 치환된 경우에 치환체는 알킬, 아미노, 알킬아미노, 알콕시알킬, 아실, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이다.

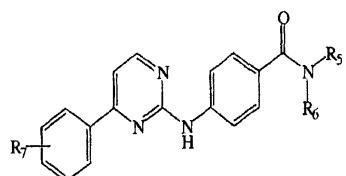
한가지 구체예에서,  $R_3$ 는 수소이고  $R_4$ 는 존재하지 않으며, JNK 억제제는 하기 화학식 IIA의 구조를 갖는 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 IIA



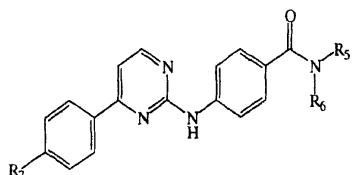
더 구체적인 구체예에서,  $R_1$ 은  $R_7$ 에 의해서 임의로 치환된 페닐로서, 하기 화학식 IIB의 구조 및 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 IIB



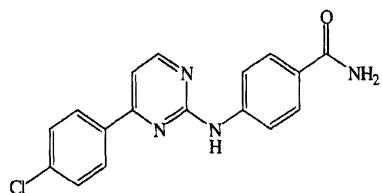
추가의 또 다른 구체예에서,  $R_7$ 은 하기 화학식 IIC 및 그의 약제학적으로 허용되는 염에서 표현되는 바와 같이 피리미딘에 대하여 페닐 그룹의 파라 위치에 존재한다.

화학식 IIC

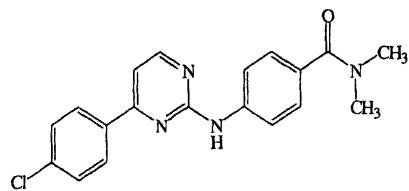


화학식 II의 JNK 억제제는 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 유기합성기술을 사용하거나, 2002년 6월 13일에 공개된 국제특허공보 WO 02/46170 (특히 실시예 1-27, page 23, 5행-page 183, 25행)(이것은 그대로 본 명세서에 참고로 포함되어 있다)에 기술된 방법에 의해서 제조될 수 있다. 추가로, 이들 화합물의 구체적인 예는 이 공보에 제시되어 있다.

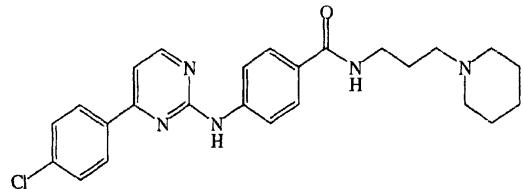
화학식 II의 JNK 억제제의 예시적인 예는 다음의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.



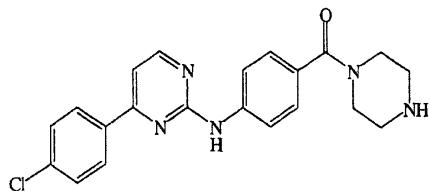
4-[4-(4-클로로-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-벤즈아미드



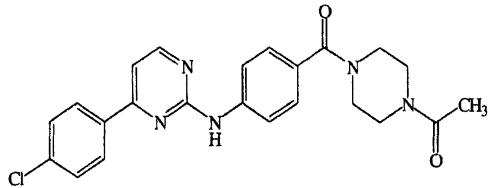
## 4-[4-(4-클로로-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-N,N-디메틸-벤즈아미드



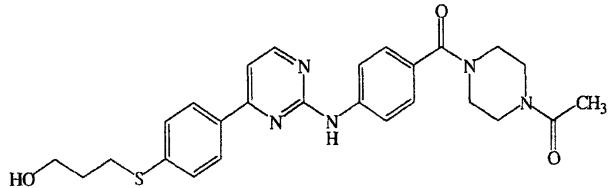
4-[4-(4-클로로-페닐)-파리미딘-2-일아미노]-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드



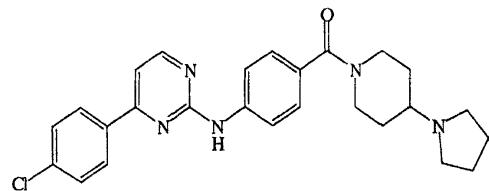
{4-[4-(4-클로로-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-페페라진-1-일-메타논



1-(4-{4-[4-(4-클로로-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-벤조일}-피페라진-1-일)-에타논



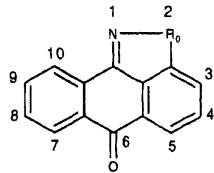
1-[4-(4-{4-[4-(3-하이드록시-프로필설파닐)-페닐]-페리미딘-2-일아미노}-벤조일)-페페라진-1-일]-에탄논



{4-[4-(4-(4-클로로-페닐)-페리미딘-2-일아미노)-페닐}-(4-페롤리딘-1-일-페리딘-1-일)-메타논

또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 하기 화학식 III의 구조를 갖는다.

## 화학식 III

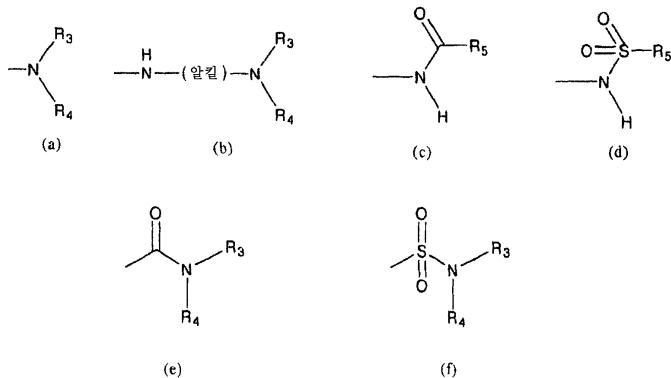


상기 식에서,

$R_0$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $NH$  또는  $-CH_2-$ 이며;

화학식 III의 화합물은 (i) 비치환되거나, (ii) 일치환되며 제 1 치환체를 갖거나, 또는 (iii) 이치환되며 제 1 치환체 및 제 2 치환체를 가지고;

제 1 또는 2 치환체는 존재하는 경우에, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10 위치에 존재하며, 제 1 및 2 치환체는 존재하는 경우에 독립적으로 알킬, 하이드록시, 할로겐, 니트로, 트리플루오로메틸, 설포닐, 카복실, 알콕시카보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬옥시, 사이클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 구조로 표시되는 그룹이고:

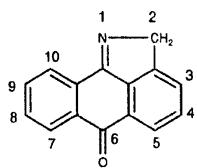


여기에서  $R_3$  및  $R_4$ 는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 사이클릭 알킬리텐이거나, 또는  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이며;

$R_5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이다.

또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 하기 화학식 IIIA의 구조를 갖는다.

## 화학식 IIIA

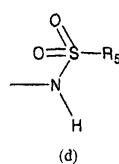
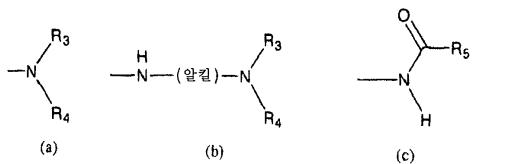


2H-디벤조[cd,g]인돌-6-온

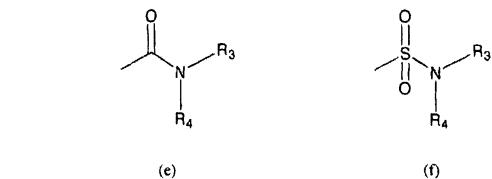
상기 화학식의 화합물은 (i) 비치환되거나, (ii) 일치환되며 제 1 치환체를 갖거나, 또는 (iii) 이치환되며 제 1 치환체 및 제 2 치환체를 가지고;

제 1 또는 2 치환체는 존재하는 경우에, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10 위치에 존재하며,

제 1 및 2 치환체는 존재하는 경우에 독립적으로 알킬, 하이드록시, 할로겐, 니트로, 트리플루오로메틸, 설포닐, 카복실, 알콕시카보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬옥시, 사이클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 구조로 표시되는 그룹이고:



(d)



여기에서  $R_3$  및  $R_4$ 는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 사이클릭 알킬리덴이거나, 또는  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이며;

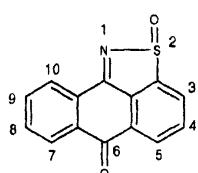
$R_5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이다.

화학식 IIIA의 화합물의 서브클래스 (subclass)는 제 1 또는 2 치환체가 5, 7 또는 9 위치에 존재하는 화합물이다. 한가지 구체예에서, 제 1 또는 2 치환체는 5 또는 7 위치에 존재한다.

화학식 IIIA의 화합물의 두번째 서브클래스는 제 1 또는 2 치환체가 5, 7 또는 9 위치에 존재하고; 제 1 또는 2 치환체가 독립적으로 알콕시, 아릴옥시, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 디-알킬아미노알킬, 또는 화학식 (a), (c), (d), (e) 또는 (f)의 그룹이며;  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이고;  $R_5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬인 화합물이다.

또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 하기 화학식 IIIB의 구조를 갖는다.

### 화학식 IIIB

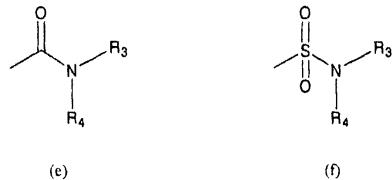
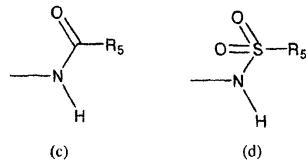
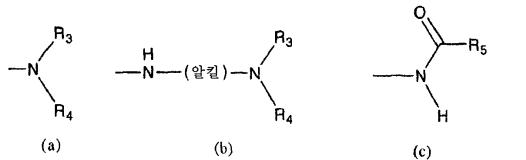


2-옥소-2H-21<sup>4</sup>-안트라[9,1-cd]이소티아졸-6-온

상기 화학식의 화합물은 (i) 비치환되거나, (ii) 일치환되며 제 1 치환체를 갖거나, 또는 (iii) 이치환되며 제 1 치환체 및 제 2 치환체를 가지고;

제 1 또는 2 치환체는 존재하는 경우에, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10 위치에 존재하며,

제 1 및 2 치환체는 존재하는 경우에 독립적으로 알킬, 할로겐, 하이드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 설포닐, 카복실, 알콕시카보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬옥시, 사이클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 구조로 표시되는 그룹이고:



여기에서  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$ 는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-합유 사이클릭 알킬리덴이거나, 또는  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이며;

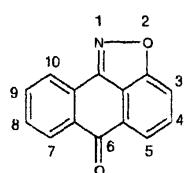
$\text{R}_5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이다.

화학식 IIIB의 화합물의 서브클래스는 제 1 또는 2 치환체가 5, 7 또는 9 위치에 존재하는 화합물이다. 한가지 구체예에서, 제 1 또는 2 치환체는 5 또는 7 위치에 존재한다.

화학식 IIIA의 화합물의 두번째 서브클래스는 제 1 또는 2 치환체가 독립적으로 알콕시, 아릴옥시, 또는 화학식 (a), (c), (d), (e) 또는 (f)의 그룹이며;  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이고;  $\text{R}_5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬인 화합물이다.

또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 하기 화학식 IIIC의 구조를 갖는다.

### 화학식 IIIC

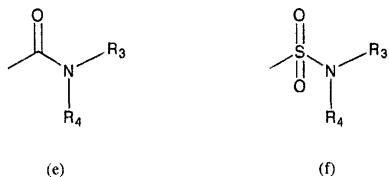
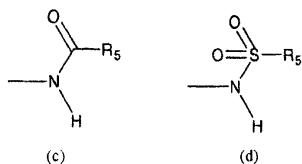
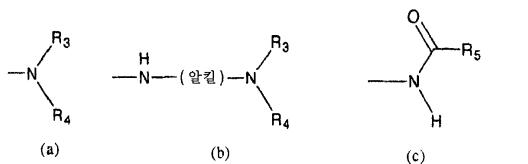


### 2-옥사-1-아자-아세안트릴렌-6-온

상기 화학식의 화합물은 (i) 일치환되며 제 1 치환체를 갖거나, 또는 (ii) 이치환되며 제 1 치환체 및 제 2 치환체를 가지고;

제 1 또는 2 치환체는 존재하는 경우에, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10 위치에 존재하며,

제 1 및 2 치환체는 존재하는 경우에 독립적으로 알킬, 할로겐, 하이드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 설포닐, 카복실, 알콕시카보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬옥시, 사이클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 구조로 표시되는 그룹이고:



여기에서  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$ 는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 사이클릭 알킬리덴이거나, 또는  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이며;

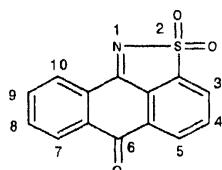
$\text{R}_5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 사이클로알킬알킬아미노, 사이클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이다.

화학식 IIIC의 화합물의 서브클래스는 제 1 또는 2 치환체가 5, 7 또는 9 위치에 존재하는 화합물이다. 한가지 구체예에서, 제 1 또는 2 치환체는 5 또는 7 위치에 존재한다.

화학식 IIIC의 화합물의 두번째 서브클래스는 제 1 또는 2 치환체가 독립적으로 알콕시, 아릴옥시, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 디-알킬아미노알킬, 또는 화학식 (a), (c), (d), (e) 또는 (f)의 그룹이며;  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이고;  $\text{R}_5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬인 화합물이다.

또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 하기 화학식 IIID의 구조를 갖는다.

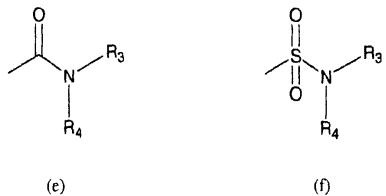
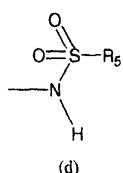
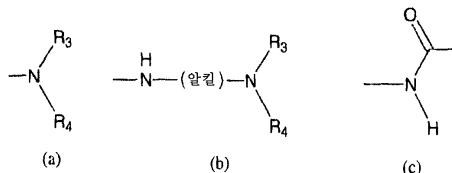
### 화학식 IIID



### 2,2-디옥소-2H-21<sup>6</sup>-안트라[9,1-cd]이소티아졸-6-온

상기 화학식의 화합물은 (i) 일치환되며 5, 7 또는 9 위치에 존재하는 제 1 치환체를 갖거나, (ii) 이치환되며 5 위치에 존재하는 제 1 치환체 및 7 위치에 존재하는 제 2 치환체를 갖거나, (iii) 이치환되며 5 위치에 존재하는 제 1 치환체 및 9 위치에 존재하는 제 2 치환체를 갖거나, 또는 (iv) 이치환되며 7 위치에 존재하는 제 1 치환체 및 9 위치에 존재하는 제 2 치환체를 가지고;

제 1 및 2 치환체는 존재하는 경우에 독립적으로 알킬, 할로겐, 하이드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 설포닐, 카복실, 알콕시카보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬옥시, 사이클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 구조로 표시되는 그룹이고:



여기에서  $R_3$  및  $R_4$ 는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-합유 사이클릭 알킬리덴이거나, 또는  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이며;

$R_5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이다.

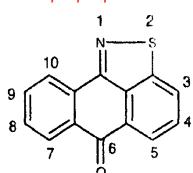
화학식 IIID의 화합물의 서브클래스는 제 1 또는 2 치환체가 5 또는 7 위치에 존재하는 화합물이다.

화학식 IIID의 화합물의 두번째 서브클래스는 제 1 또는 2 치환체가 독립적으로 알킬, 트리플루오로메틸, 설포닐, 카복실, 알콕시카보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬옥시, 사이클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 화학식 (a), (c), (d), (e) 또는 (f)의 그룹인 화합물이다.

화학식 IIID의 화합물의 또 다른 서브클래스는 제 1 및 2 치환체가 독립적으로 알콕시, 아릴옥시, 또는 화학식 (a), (c), (d), (e) 또는 (f)의 그룹이며;  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이고;  $R_5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 알콕시카보닐 또는 사이클로알킬알킬인 화합물이다.

또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 하기 화학식 IIIE의 구조를 갖는다.

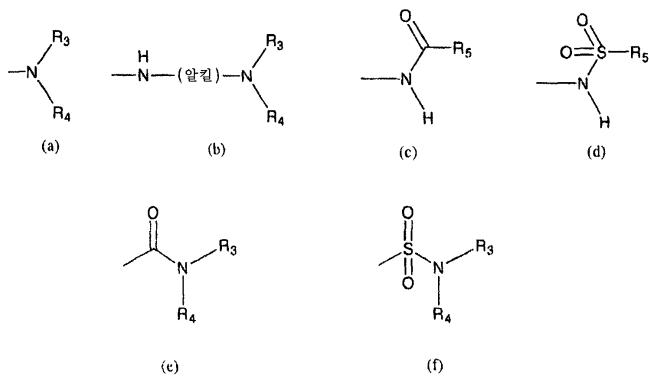
### 화학식 IIIE



### 안트라[9,1-cd]이소티아졸-6-온

상기 화학식의 화합물은 (i) 일치환되며 5, 7 또는 9 위치에 존재하는 제 1 치환체를 갖거나, (ii) 이치환되며 5 위치에 존재하는 제 1 치환체 및 9 위치에 존재하는 제 2 치환체를 갖거나, (iii) 이치환되며 7 위치에 존재하는 제 1 치환체 및 9 위치에 존재하는 제 2 치환체를 갖거나, 또는 (iv) 이치환되며 5 위치에 존재하는 제 1 치환체 및 7 위치에 존재하는 제 2 치환체를 가지고;

제 1 및 2 치환체는 존재하는 경우에 독립적으로 알킬, 할로겐, 하이드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 설포닐, 카복실, 알콕시카보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬옥시, 사이클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 구조로 표시되는 그룹이고:



여기에서  $R_3$  및  $R_4$ 는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 사이클릭 알킬리덴이거나, 또는  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이며;

$R_5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이다.

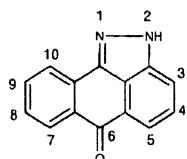
화학식 IIIE의 화합물의 서브클래스는 제 1 또는 2 치환체가 5 또는 7 위치에 존재하는 화합물이다.

화학식 IIIE의 화합물의 두번째 서브클래스는 화학식 IIIE의 화합물이 이치환되고, 치환체 중의 적어도 하나는 화학식 (d) 또는 (f)의 구조로 표시되는 그룹인 화합물이다.

화학식 IIIE의 화합물의 또 다른 서브클래스는 일치환된 화합물이다. 화합물의 또 다른 서브클래스는 화학식 (e) 또는 (f)의 구조로 표시되는 그룹에 의해서 5 또는 7 위치에서 일치환된 화합물이다.

또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 하기 화학식 IIIF의 구조를 갖는다.

### 화학식 IIIF

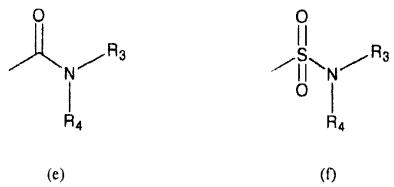
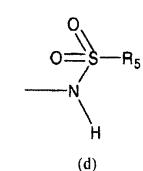
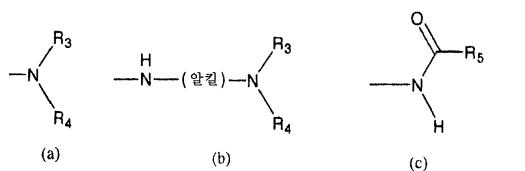


2H-디벤조[cd,g]인다돌-6-온

상기 화학식의 화합물은 (i) 비치환되거나, (ii) 일치환되며 제 1 치환체를 갖거나, 또는 (iii) 이치환되며 제 1 치환체 및 제 2 치환체를 가지고;

제 1 또는 2 치환체는 존재하는 경우에, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10 위치에 존재하며;

제 1 및 2 치환체는 존재하는 경우에 독립적으로 알킬, 하이드록시, 할로겐, 니트로, 트리플루오로메틸, 설포닐, 카복실, 알콕시카보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬옥시, 사이클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 구조로 표시되는 그룹이고:



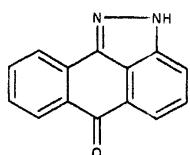
여기에서  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$ 는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 사이클릭 알킬리덴이거나, 또는  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이며;

$\text{R}_5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이다.

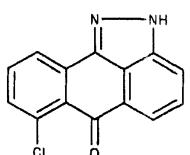
한가지 구체예에서, 화학식 IIIF의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10 위치에서 비치환된다.

화학식 III의 JNK 억제제는 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 유기합성기술을 사용하거나, 2001년 2월 22일에 공개된 국제특허공보 WO 01/12609 (특히 실시예 1-7, page 24, 6행-page 49, 16행) 및 2002년 8월 29일에 공개된 국제특허공보 WO 02/066450 (특히 화합물 AA-HG, pages 59-108) (이들은 각각 그대로 본 명세서에 참고로 포함되어 있다)에 기술된 방법에 의해서 제조될 수 있다. 추가로, 이들 화합물의 구체적인 예는 이 공보들에 제시되어 있다.

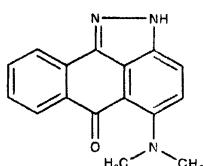
화학식 III의 JNK 억제제의 예시적인 예는 다음의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.



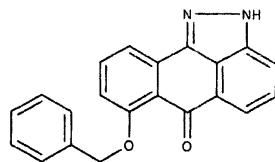
2H-디벤조[cd,g]인다졸-6-온



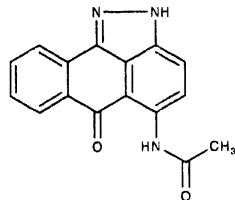
7-클로로-2H-디벤조[cd,g]인다졸-6-온



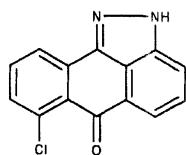
5-디메틸아미노-2H-디벤조[cd,g]인다졸-6-온



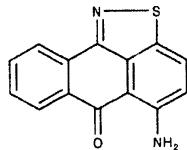
7-벤질옥시-2H-디벤조[cd,g]인다졸-6-온



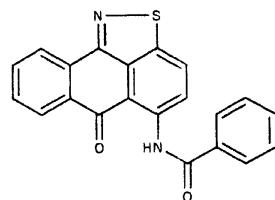
N-(6-옥소-2,6-디하이드로-디벤조[cd,g]인다졸-5-일)-아세트아미드



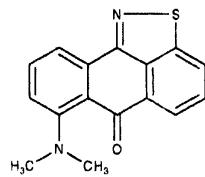
5-(2-페리딘-1-일-에틸아미노)-2H-디벤조[cd,g]인다졸-6-온



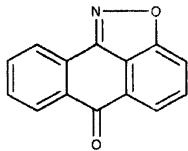
5-아미노-안트라[9,1-cd]이소티아졸-6-온



N-(6-옥소-6H-안트라[9,1-cd]이소티아졸-5-일)-벤즈아미드



7-디메틸아미노-안트라[9,1-cd]이소티아졸-6-온



2-옥사-1-아자-아세안트렐렌-6-온

본 발명의 방법에서 유용한 그 밖의 다른 JNK 억제제에는 국제특허공보 제 WO 00/39101 (특히, page 2, 10행-page 6, 12행); 국제특허공보 WO 01/14375 (특히, page 2, 4행-page 4, 4행); 국제특허공보 WO 00/56738 (특히, page 3, 25행-page 6, 13행); 국제특허공보 WO 01/27089 (특히, page 3, 7행-page 5, 29행); 국제특허공보 WO 00/12468 (특히, page 2, 10행-page 4, 14행); 유럽특허공보 제 1 110 957 호 (특히, page 19, 52행-page 21, 9행); 국제특허공보 WO 00/75118 (특히, page 8, 10행-page 11, 26행); 국제특허공보 WO 01/12621 (특히, page 8, 10행-page 10, 7행); 국제특허공보 WO 00/64872 (특히, page 9, 1행-page 106, 2행); 국제특허공보 WO 01/23378 (특히, page 90, 1행-page 91, 11행); 국제특허공보 WO 02/16359 (특히, page 163, 1행-page 164, 25행); 미국특허 제 6,288,089 호 (특히, 칼럼 22, 25행-칼럼 25, 35행); 미국특허 제 6,307,056 호 (특히, 칼럼 63, 29행-칼럼 66, 12행); 국제특허공보 WO 00/35921 (특히, page 23, 5행-page 26, 14행); 국제특허공보 WO 01/91749 (특히, page 29, 1-22행); 국제특허공보 WO 01/56993 (특히, page 45, 43행); 및 국제특허공보 WO 01/58448 (특히, page 39) (이들은 각각 그대로 본 명세서에 참고로 포함된다)에 기술된 것이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

유효량의 JNK 억제제를 포함하는 본 발명의 투약형을 포함하는 약제학적 조성물은 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다.

#### 4.2. 사용방법

본 발명의 방법은 다양한 형태의 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 것으로 용어 "치료하는"은 달리 지적하지 않는 한은 석면-관련된 질환 또는 장애의 증상이 발현한 후에 유효량의 JNK 억제제를 투여하는 것을 의미하는 반면에, "예방하는"은 특히 중피종 또는 그 밖의 다른 석면-관련된 장애의 위험이 있는 환자에게 증상이 발현하기 전에 투여하는 것을 의미한다. 용어 "예방하는"은 특정 질병 또는 장애의 증상을 억제 또는 회피하는 것을 포함한다. 석면-관련된 질환 또는 장애의 증상으로는 호흡곤란, 횡경막의 제거, 흉막의 방사선투과성 쉬트-양 인케이스먼트 (encasement), 흉막 삼출, 흉막 비후, 흉부의 감소된 크기, 흉부 불쾌감, 흉부통, 쉬운 피로성, 발열, 발한 및 체중손실이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 석면-관련된 질환 또는 장애의 위험이 있는 환자의 예로는 작업장에서 석면에 노출되어 온 환자 및 작업자의 의복에 박힌 석면에 노출되는 그들의 가족 구성원이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 석면-관련된 질환 또는 장애의 가족력을 갖는 환자도 또한 예방적 레지멘을 위한 바람직한 후보군이다.

본 명세서에서 사용된 것으로 용어 "석면-관련된 질환 또는 장애를 관리하는"은 다른 식으로 지적되지 않는 한은 질환 또는 장애를 앓았던 환자에게서 질환 또는 장애의 재발을 방지하고/하거나, 이들을 앓았던 환자가 경쾌 상태를 유지하는 시간을 연장시키는 것을 포함한다.

한가지 구체예에서, 본 발명에 포함되는 방법은 유효량의 JNK 억제제를 석면-관련된 질환 또는 장애를 앓고 있거나, 앓을 것 같은 환자 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함한다.

이론적으로 제한되는 것은 아니지만, JNK 억제제는 이전에 석면에 노출되었던 사람이 석면-관련된 질환 또는 장애를 발현하는 것을 방지하기 위하여 예방적으로 투여될 수 있는 것으로 믿어진다. 이러한 예방적 방법은 실제로 석면-관련된 질환 또는 장애가 발현하는 것을 우선적으로 방지할 수 있다. 따라서, 본 발명은 필요한 사람에게 유효량의 JNK 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애의 위험이 있는 사람에게서 석면-관련된 질환 또는 장애의 예방하는 방법을 포함한다.

이론적으로 제한되는 것은 아니지만, JNK 억제제는 사이토킨 (예를 들어, TNF- $\alpha$ )의 생산에 영향을 미칠 수 있기 때문에, JNK 억제제는 진단 후에 석면-관련된 질환 또는 장애의 확산을 억제할 수 있는 것으로 믿어진다.

본 발명은 다양한 단계 및 특정한 타입의 악성 중피종, 석면침착증, 악성 흉막 삼출, 양성 흉막 삼출, 흉막 플라크, 흉막 석회화, 미만성 흉막 비후, 원형 무기폐, 및 기관지원성 암종을 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 질환을 갖는 환자에

계서 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 이전에 석면-관련된 질환 또는 장애에 대하여 치료되었으나, 충분히 반응을 나타내지 않았거나 비-반응성이었던 환자 및 질환 또는 장애에 대하여 이전에 치료되지 않았던 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 환자들은 불균질한 임상적 증상 및 다양한 임상적 결과를 갖기 때문에, 환자에게 제공되는 치료는 그/그녀의 예후에 따라서 달라질 수 있다. 숙련된 임상의는 과도한 실험이 없이도, 개별적인 환자를 치료하기 위해서 효과적으로 사용될 수 있는 특정한 제 2 약제 및 물리적 요법의 타입을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

본 발명의 한가지 구체예에서, JNK 억제제는 약 1 mg 내지 약 10,000 mg의 양으로 경구적으로 매일 투여된다. 더욱 구체적으로, 1일 용량은 동등하게 분할된 용량으로 매일 2회 투여된다. 구체적으로, 1일 용량 범위는 1일에 약 1 mg 내지 약 5,000 mg, 1일에 약 10 mg 내지 약 2,500 mg, 1일에 약 100 mg 내지 약 800 mg, 1일에 약 100 mg 내지 약 1,200 mg, 또는 1일에 약 25 mg 내지 약 2,500 mg일 수 있다. 환자를 관리하는 경우에, 치료는 저용량에서, 아마도 약 1 mg 내지 약 2,500 mg에서 시작되어야 하며, 필요에 따라서 환자의 총괄적 반응에 따라 단일 용량 또는 분할된 용량으로 1일에 약 200 mg 내지 약 5,000 mg까지 증가되어야 한다.

#### 4.2.1. 제 2 활성약제를 사용한 병용요법

본 발명은 또한, 필요한 환자에게 유효량의 JNK 억제제를 예방제 또는 치료제와 같은 유효량의 제 2 활성약제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법에 관한 것이다.

특정의 배합물은 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료하는데 있어서 상승적으로 작용하는 것으로 믿어진다. JNK 억제제는 또한 특정의 제 2 활성약제와 연관된 부작용을 완화시키는 작용을 할 수 있으며, 일부의 제 2 활성약제를 사용하여 JNK 억제제와 연관된 부작용을 완화시킬 수 있다.

하나 이상의 제 2 활성약제가 본 발명의 방법 및 조성물에서 JNK 억제제와 함께 사용될 수 있다. 제 2 활성약제는 큰 분자(예를 들어, 단백질) 또는 소분자(예를 들어, 합성 무기, 유기금속 또는 유기분자)일 수 있다.

큰 분자의 활성약제의 예는 천연적으로 존재하거나 인공적으로 만들어진 단백질과 같은 생물학적 분자이다. 특정의 단백질에는 GM-CSF와 같은 사이토킨, IL-2(재조합 IL-II("rIL2") 및 카나리폭스 IL-2를 포함), IL-10, IL-12 및 IL-18과 같은 인터류킨, 및 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-Ia 및 인터페론 감마-Ib와 같은 인터페론이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

본 발명의 한가지 구체예에서, 큰 분자 활성약제는 JNK 억제제의 투여와 연관된 부작용을 감소, 소실 또는 방지한다. 치료되는 질환 또는 장애에 따라서, 부작용에는 졸음, 기면, 오심, 구토, 위장관 불쾌감, 설사 및 맥관염이 포함될 수 있으나 이들로 제한되지는 않는다.

소분자인 제 2 활성약제는 또한, JNK 억제제의 투여와 연관된 부작용을 완화시키기 위해서 사용될 수도 있다. 일부의 큰 분자와 마찬가지로, 대부분은 JNK 억제제와 함께(예를 들어, 전, 후 또는 동시에) 투여되는 경우에 상승적 효과를 제공할 수 있는 것으로 믿어진다. 소분자 제 2 활성약제의 예로는 항암제, 항생제, 소염제, IMiDs(등록상표) 및 SelCIDs(등록상표) (Celgene Corporation, New Jersey) (예: 미국특허 제 6,075,041; 5,877,200; 5,698,579; 5,703,098; 6,429,221; 5,736,570; 5,658,940; 5,728,845; 5,728,844; 6,262,101; 6,020,358; 5,929,117; 6,326,388; 6,281,230; 5,635,517; 5,798,368; 6,395,754; 5,955,476; 6,403,613; 6,380,239; 및 6,458,810 호에 기술된 것; 이들 각각은 본 명세서에 참고로 포함된다) 및 스테로이드가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

항암제의 예로는 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 하이드로클로라이드; 아크로닌; 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-페리딜)-이소인돌린-1,3-디온 (액티미드 (Actimid(등록상표)))); 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라지나제; 아스페를린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타마이드; 비스안트렌 하이드로클로라이드; 비스나파이드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설레이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부설판; 카티노마이신; 칼루스테론; 카라세마이드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 하이드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핑글; 셀레콕시브 (COX-2 억제제); 클로람부실; 시룰레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 사이클로포스파마이드; 시타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 하이드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 하이드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 하이드로클로라이드; 에르불로졸; 에소루비신 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라

무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 하이드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티나이드; 플록스유리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 쟈시타빈; 쟈시타빈 하이드로클로라이드; 하이드록시우레아; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이포스파마이드; 일모포신; 이프로플라틴; 이리노테칸; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 로이프롤리드 아세테이트; 리아로졸 하이드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 하이드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 하이드로클로라이드; 메제스트롤 아세테이트; 멜렌제스트롤 아세테이트; 멜파란; 메노가릴; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메트유래데파; 미틴도마이드; 미토카르신; 미토크로민; 미토질린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토테인; 미톡산트론 하이드로클로라이드; 마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시슈란; 파클리탁셀; 페가스파르가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 페르포스파마이드; 피포브로만; 피포설판; 피록산트론 하이드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스테인; 포르피메르 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 하이드로클로라이드; 퓨로마이신; 퓨로마이신 하이드로클로라이드; 피라조퓨린; 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 (레비미드 (Revimid(등록상표))); 리보프린; 사핑골; 사핑골 하이드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로제르마늄 하이드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 탁소테레; 테가푸르; 텔록산트론 하이드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포사이드; 테록시론; 테스토락톤; 티암피린; 티오구아닌; 티오텐파; 티아조퓨린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토렐린; 투불로졸 하이드로클로라이드; 우라실 무스타드; 유래데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설페이트; 빙크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트; 빙글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빙졸리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 및 조루비신 하이드로클로라이드가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

그 밖의 항암약물에는 다음 약물들이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다: 20-에피-1,25 디하이드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실풀벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그레리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관형성 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; ADMP-1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1); 안티안드로젠; 전립선암; 안티에스트로젠; 안티네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오파이드; 아피디콜린 글리시네이트; 세포소멸 유전자 변조물질; 세포소멸 조절제; 아퓨린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르지닌 테아미나제; 아술라크린; 아타메스테인; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베톨린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트伦; 비사지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로파리민; 부도티테인; 부티오닌 설폭시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토데신 유도체; 카페시타빈; 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유도된 억제제; 카르젤레신; 카제인 키나제 억제제 (ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린; 클로로퀴녹살린 설폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 동족체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 동족체; 코나제닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 큐라신 A; 사이클로펜트안트라퀴논; 사이클로플라탐; 사이페마이신; 사이타라빈 옥포스페이트; 세포용해 인자; 사이토스타틴; 다클리시마브; 데시타빈; 데하이드로디펩닌 B; 데스로렐린; 데사메타존; 데시포스파미드; 데스라족세인; 데스베라파밀; 디아지지쿠온; 디펩닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디하이드로-5-아자사이티딘; 디하이드로탁솔, 9-; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도세탁셀; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 독소루비신; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카르마이신 SA; 엡셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로마브; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 동족체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스테인; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스팀; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레제라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 하이드로클로라이드; 포르페니메스; 포르메스테인; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 쟈시타빈; 글루타치온 억제제; 헵설팜; 헤레굴린; 핵사메틸렌 비스아세트아미드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 요독시펜; 이드라만론; 일모포신; 일로마스타트; 이마티니브 (예를 들어, 글리벡 (Gleevec(등록상표))); 이미퀴모드; 면역자극 웨بت아이드; 인슐린-양 성장인자-1 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터류킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플락트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 앤크스플라키놀리드; 카할라리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 렌티난 설페이트; 렙톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드+ 에스트로젠+ 프로제스테론; 류프로렐린; 레바미졸; 리아로졸; 선형 폴리아민 동족체; 친유성 디사카라이드 웨بت아이드; 친유성 백금 화합물; 리소클리나미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로족산트론; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 라이소필린; 용해성 웨بت아이드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴라이신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메토글로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스팀; 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 동족체; 미토나피드; 미토톡신 섬유아세포 성장인자-사포린; 미

톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 에르비툭스 (Erbitux); 인간 융모성 성선자극호르몬; 모노포스포릴 리피드 A+미오박테리움 세포벽 sk; 모피다몰; 무스타드 항암제; 마이카퍼옥사이드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤자미드; 나파렐린; 나그레스팁; 날록손+ 웬타조신; 나파빈; 납테르핀; 나르토그라스팀; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 널루타미드; 니사마이신; 니트릭 옥사이드 변조물질; 니트록사이드 항산화제; 니트룰린; 오블리메르센 (제나센스 (Genasense(등록상표))); O<sup>6</sup>-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토킨 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사유노마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 동족체; 파클리탁셀 유도체; 팔라우아민; 팔미토일라이족신; 파미드론산; 파나시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파겔립틴; 페가스파르가제; 펠데신; 웬토산 폴리설레이트 나트륨; 웬토스타틴; 웬트로졸; 페르플루브론; 페르포스파미드; 페릴릴 알콜; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 하이드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노젠 활성화제 억제제; 백금 컴플렉스; 백금 화합물; 백금-트리아민 컴플렉스; 포르피미 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A-기본 면역 변조물질; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제; 미크로알갈; 단백질 타이로신 포스파타제 억제제; 푸린 뉴클레오사이드 포스포릴라제 억제제; 푸르퓨린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 컨쥬게이트; raf 길항제; 랄티트렉시드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 탈메틸화된 헤렐립틴; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 라이족신; 리보자임; RII 레티나미드; 로히투킨; 로무르티드; 로퀴니멕스; 루비지오닌 B1; 루복실; 사핑골; 세인토핀; SarCNU; 사르코파이톨 A; 사르그라모스팀; Sdi 1 유사체 (mimetics); 세무스틴; 노화 유도된 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 시그날 형질도입 억제제; 시조피란; 소부족 세인; 나트륨 보로캅테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플래노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스쿠알라민; 스피티아미드; 스트로멜리신 억제제; 설피노신; 과활성 혈관작용성 장관 웨타이드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 태코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라파릴륨; 텔로메라제 억제제; 테모포르핀; 테니포사이드; 테트라클로로데카옥사이드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 유사체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극호르몬; 주석 에틸 에티오푸르푸린; 티라파자민; 티타노센 비클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸유리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토렐린; 트로피세트론; 튜로스테라이드; 타이로신 키나제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 유베니멕스; 요생식동-유도된 성장억제인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벨라레솔; 베라민; 베르딘스; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빙크살틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티말라메르.

특정의 제 2 활성약제에는 안트라사이클린, 백금, 알킬화제, 오블리메르센 (제나센스 (Genasense(등록상표))), 젬시타빈, 시스플라티넘, 사이클로포스파마이드, 테모다르, 카르보플라틴, 프로카르바진, 글리아텔, 타목시펜, 메토트렉세이트, 탁소테레, 이리노테칸, 토포테칸, 테모졸로미드, 카페시타빈, 시스플라틴, 티오텐파, 플루다라빈, 리포좀성 다우노루비신, 사이타라빈, 독세탁솔, 파클리탁셀, 빙블라스틴, IL-2, GM-CSF, 다카르바진, 비노렐빈, 졸레드론산, 팔미트로네이트, 바이악신, 부설판, 프레드니손, 비스포스포네이트, 삼산화비소, 빙크리스틴, 독소루비신 (독실 (Doxil(등록상표))), 파클리탁셀, 간시클로비르, 아드리아마이신, 블레오마이신, 히알루로니다제, 메파크린, 티오텐파, 테트라사이클린, 탈리도마이드 및 미토마이신 C가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

한가지 구체예에서, JNK 억제제 및 제 2 활성약제는 순차적으로, JNK 억제제가 다른 약제와 함께 작용하여 이들이 다른 방식으로 투여한 경우보다 증가된 이점이 제공될 수 있도록 일정한 간격을 두고 투여된다. 예를 들어, 제 2 약제는 동시에 또는 다른 시점에 어떤 순서로든 순차적으로 투여될 수 있지만, 동시에 투여되지 않는 경우에 이들은 목적하는 치료학적 또는 예방적 효과를 제공하도록 충분히 근접한 시간에 투여되어야 한다. 한가지 구체예에서, JNK 억제제 및 제 2 활성약제는 중복되는 시간에 그들의 효과를 나타낸다. 각각의 제 2 활성약제는 별도로 어떤 적절한 형태로, 어떤 적합한 경로에 의해서나 투여될 수 있다. 그 밖의 다른 구체예에서, JNK 억제제는 제 2 활성약제의 투여 전에, 동시에 또는 후에 투여된다.

다양한 구체예에서, JNK 억제제와 제 2 활성약제는 약 1시간 미만의 간격으로, 약 1시간 내지 약 2시간의 간격으로, 약 2시간 내지 약 3시간의 간격으로, 약 3시간 내지 약 4시간의 간격으로, 약 4시간 내지 약 5시간의 간격으로, 약 5시간 내지 약 6시간의 간격으로, 약 6시간 내지 약 7시간의 간격으로, 약 7시간 내지 약 8시간 간격으로, 약 8시간 내지 약 9시간 간격으로, 약 9시간 내지 약 10시간 간격으로, 약 10시간 내지 약 11시간 간격으로, 약 11시간 내지 약 12시간 간격으로, 24시간 이하의 간격으로, 또는 48시간 이하의 간격으로 투여된다. 그 밖의 다른 구체예에서, JNK 억제제와 제 2 활성약제는 동시에 투여된다.

그 밖의 다른 구체예에서, JNK 억제제와 제 2 활성약제는 약 2 내지 4일 간격으로, 약 4 내지 6일 간격으로, 약 1주일 간격으로, 약 1 내지 2주일 간격으로, 또는 2주일 이상의 간격으로 투여된다.

특정의 구체예에서, JNK 억제제 및 임의로 제 2 활성약제는 환자에게 주기적으로 투여된다. 주기적 요법은 일정 시간 동안 제 1 약제를 투여하고, 이어서 일정 시간 동안 제 2 약제 및(또는) 제 2 약제를 투여하고, 이 순차적 투여를 반복하는 것을 포함한다. 주기적 요법은 하나 이상의 치료법에 대한 저항성의 발현을 감소시키고, 치료법 중의 하나의 부작용을 회피 또는 감소시키고/시키거나, 치료의 효능을 개선시킬 수 있다.

특정의 구체예에서, JNK 억제제 및 임의로 제 2 활성약제는 약 3주일 미만의 주기로, 매 2주일마다 대략 한번, 매 10일마다 대략 한번, 또는 매 주일마다 대략 한번 투여된다. 1주기는 JNK 억제제 및 임의로 제 2 활성약제를 매 주기마다 약 90분에 걸쳐서, 매 주기마다 약 1시간에 걸쳐서, 매 주기마다 약 45분에 걸쳐서 주입함으로써 투여하는 것을 포함할 수 있다. 각각의 주기는 적어도 1주일의 휴지기, 적어도 2주일의 휴지기, 적어도 3주일의 휴지기를 포함할 수 있다. 투여되는 주기의 수는 약 1 내지 약 12주기, 더욱 일반적으로는 약 2 내지 약 10주기, 더욱 일반적으로는 약 2 내지 약 8주기이다.

또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 연속 주입하거나, 연장된 휴지기가 없이 빈번하게 투여함으로써 메트로놈식 (metronomic) 투약 레지멘으로 투여된다. 이러한 메트로놈식 투여는 휴지기가 없이 일정한 간격으로 투약하는 것을 포함할 수 있다. 일반적으로 JNK 억제제는 더 저용량에서 사용된다. 이러한 투약 레지멘은 연장된 기간 동안, 비교적 저용량을 만성적으로 매일 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 더 저용량의 사용은 독성 부작용을 최소화시키고 휴지기를 배제할 수 있다. 특정의 구체예에서, JNK 억제제는 약 24시간에서 약 2일까지, 약 1주일까지, 약 2주일까지, 약 3주일까지, 약 1개월까지, 약 2개월까지, 약 3개월까지, 약 4개월까지, 약 5개월까지, 약 6개월까지의 범위로, 만성적 저용량 또는 연속 주입에 의해서 송달된다. 이러한 용량 레지멘의 스케줄은 숙련된 기술자에 의해서 최적화될 수 있다.

그 밖의 다른 구체예에서, 치료의 과정은 환자에게 동시에 투여되는데, 즉 제 2 활성약제의 개별적인 용량을 JNK 억제제가 제 2 활성약제와 함께 작용할 수 있도록 하는 시간 간격 이내에 별도로 투여한다. 예를 들어, 하나의 성분을 매 2주일에 한번 또는 매 3주일에 한번 투여될 수 있는 다른 성분과 함께 매 주일에 한번 투여할 수 있다. 다시 말하면, 투약 레지멘은 비록 치료제가 동시에 또는 같은 날 동안에 투여되지 않더라도 동시에 수행된다.

제 2 활성약제는 JNK 억제제와 상가적으로, 또는 더욱 바람직하게는 상승적으로 작용할 수 있다. 한가지 구체예에서, JNK 억제제는 동일한 약제학적 조성물로 하나 이상의 제 2 활성약제와 동시에 투여된다. 또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 별도의 약제학적 조성물로 하나 이상의 제 2 활성약제와 동시에 투여된다. 또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 제 2 활성약제의 투여 전 또는 후에 투여된다. 본 발명은 JNK 억제제와 제 2 활성약제를 동일하거나 상이한 투여경로, 예를 들어, 경구 및 비경구로 투여하는 것을 포함한다. 특정의 구체예에서, JNK 억제제가 독성을 포함하는 (단, 이것으로 제한되지는 않는다) 유해한 부작용을 잠재적으로 발생시키는 제 2 활성약제와 동시에 투여되는 경우에, 제 2 활성약제는 유리하게는 유해한 부작용을 야기하는 역치 이하로 저하시킨 용량으로 투여된다.

#### 4.2.2. 통상적인 치료법과의 병용

화학요법, 방사선요법, 광역학적요법 및 수술의 표준방법이 중피종을 치료 또는 관리하기 위해서 사용된다 (Kaiser LR., *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. Oct.;9(4):383-90, 1997). 표적화된 사이토킨 및 유전자요법을 사용하는 동내 접근방법 (intracavitary approach)이 환자의 흉막 공간 내로의 헤르페스 심플렉스 바이러스 티미딘 키나제 (HSTtk) 유전자를 함유하는 재조합체 아데노바이러스 (rAd)의 종양내 유전자 전이를 사용하여 중피종이 있는 환자에게서 시도되었다 (Id. 및 Sterman DH, *Hematol Oncol Clin North Am*. Jun;12(3):553-68, 1998).

본 발명의 특정한 구체예는 화학요법, 수술, 광역학적요법, 방사선요법, 유전자요법, 면역요법 또는 질환 또는 장애를 치료 또는 관리하기 위해서 현재 사용되는 그 밖의 다른 비-약물 기본 치료법을 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 통상적인 치료법과 함께 (예를 들어, 전, 중 또는 후에) 유효량의 JNK 억제제를 투여하는 것을 포함하는 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료 및 관리하는 방법을 포함한다. JNK 억제제 및 통상적인 치료법의 병용 사용은 특정의 환자에게서 예상치 못하게 효과적인 독특한 치료 레지멘을 제공할 수 있다.

본 명세서의 다른 곳에서 거론된 바와 같이, 본 발명은 화학요법, 광역학적요법, 수술, 방사선요법, 유전자요법, 및 면역요법을 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 통상적인 치료법과 연관된 부작용 또는 원치않는 효과를 감소, 치료 및(또는) 예방하는 방법을 포함한다. JNK 억제제 및 다른 활성약제는 통상적인 치료법과 연관된 부작용의 발생 전, 중 또는 후에 환자에게 투여될 수 있다. 이 방법에 의해서 치료되거나 예방될 수 있는, 화학요법 및 방사선요법과 연관된 부작용의 예로는 조기 및 후기-형성 설사 및 고창; 오심; 구토; 식욕부진; 백혈구감소증; 빈혈; 호중구감소증; 무력증; 복부 경련 (abdominal cramping); 발열; 통증; 체중 감소; 탈수; 탈모증; 호흡곤란; 불면증; 현기증; 점막염; 구강건조증, 및 신부전증이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

한가지 구체예에서, JNK 억제제는 1일에 약 1 mg 내지 약 5,000 mg, 1일에 약 10 mg 내지 약 2,500 mg, 1일에 약 100 mg 내지 약 800 mg, 1일에 약 100 mg 내지 약 1,200 mg, 또는 1일에 약 25 mg 내지 약 2,500 mg의 양을 통상적인 치료법을 사용하기 전, 중 또는 후에 단독으로, 또는 본 명세서에 기술된 제 2 활성약제 (참조예: 항목 4.2.1.)와 함께 매일 경구적으로 투여한다. 이 방법의 특정한 구체예에서, 유효량의 JNK 억제제는 이전에 방사선요법으로 치료를 했던 중피종을 갖는 환자에게 투여된다.

이 방법의 한가지 구체예에서, 유효량의 JNK 억제제는 3모드 치료법 (trimodality therapy)과 함께 석면-관련된 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 투여된다. 3모드 치료법에는 수술, 화학요법 및 방사선요법의 3가지 표준 전략의 조합이 포함된다. 이 방법의 한가지 구체예에서는, 흉막외 폐절제술 이후에 JNK 억제제를 사용한 화학요법과 방사선요법의 조합이 수행된다. 3모드 치료의 또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 사이클로포스파마이드/아드리아마이신/시스플라틴, 카르보플라틴/파클리탁셀, 또는 시스플라틴/메토트렉세이트/빈블라스틴의 조합을 포함하는 상이한 화학요법적 레지멘과 함께 투여된다.

#### 4.2.3. 주기적 요법 (cycling therapy)

특정의 구체예에서, JNK 억제제는 환자에게 주기적으로 투여된다. 주기적 요법은 일정 시간 동안 JNK 억제제를 투여하고, 이어서 일정 시간 동안 휴지기를 둔 다음에, 이 순차적 투여를 반복하는 것을 포함한다. 주기적 요법은 하나 이상의 치료법에 대한 저항성의 발현을 감소시키고, 치료법 중의 하나의 부작용을 회피 또는 감소시키고/시기거나, 치료의 효능을 개선시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 한가지 특정의 구체예에서, JNK 억제제는 약 1주일 또는 2주일의 휴지기를 두고 4 내지 6주일 주기로 단일 또는 분할용량으로 매일 투여된다. 일반적으로, 배합적 치료가 환자에게 투여되는 주기의 수는 약 1 내지 약 24 주기, 더욱 일반적으로는 약 2 내지 약 16 주기, 더 더욱 일반적으로는 약 4 내지 약 6 주기일 수 있다. 본 발명은 또한, 투약 주기의 빈도, 수 및 길이를 증가시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 특정한 구체예는 JNK 억제제를 단독으로 투여하는 경우에 일반적인 것보다 더 많은 주기 동안 JNK 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 또 다른 특정한 구체예에서, JNK 억제제는 제 2 활성약제가 투여되지 않는 환자에게서 일반적으로 용량-제한적 독성을 야기할 수 있는 더 큰 수의 주기 동안 투여된다.

한가지 구체예에서, JNK 억제제는 4 또는 6주일 주기로 약 400 내지 약 1,200 mg/d의 용량으로 3 또는 4주일 동안 매일 연속적으로 투여한 다음에, 1 또는 2주일의 휴지기를 둔다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, JNK 억제제 및 제 2 활성약제는 경구적으로 투여되며, 여기에서 JNK 억제제의 투여는 4 내지 6주일의 주기 동안에 제 2 활성약제를 투여하기 30 내지 60분 전에 이루어진다.

또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 6 사이클 동안에 28-일 사이클의 1일에 100 mg/m<sup>2</sup>의 양의 시스플라틴 및 1, 8 및 15일에 정맥내로 1000 mg/m<sup>2</sup>의 양의 챔시타빈과 함께 투여된다.

#### 4.3. 약제학적 조성물

JNK 억제제를 포함하는 조성물은 약제학적 조성물의 제조에 유용한 벌크-약물 조성물 (예를 들어, 불순하거나 비-멸균된 조성물), 및 단위투약형의 제조에 사용될 수 있는 약제학적 조성물 (예를 들어, 환자에게 투여하기에 적합한 조성물)을 포함한다. 이러한 조성물은 임의로 예방적 또는 치료적 유효량의 본 명세서에 기술된 예방적 및(또는) 치료적 약제, 또는 이들 약제와 약제학적으로 허용되는 비히클, 캐리어 또는 부형제의 배합물을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 예방적 또는 치료적 유효량의 JNK 억제제 및 제 2 활성약제, 및 약제학적으로 허용되는 비히클, 캐리어 또는 부형제를 포함한다.

특정의 구체예에서, 용어 "약제학적으로 허용되는"은 동물, 더욱 특히는 인간에게서 사용하기 위하여, 연방 또는 주정부의 관리기관에 의해서 인정되거나, 미국 약전 또는 그 밖의 다른 일반적으로 인정되는 약전에 열거된 것을 의미한다. 용어 "캐리어"는 JNK 억제제와 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 비히클을 의미한다. 이러한 약제학적 비히클은 물, 및 석유, 동물, 식물 또는 합성기원의 오일을 포함하는 오일, 예를 들어, 땅콩유, 대두유, 광유, 호마유 등과 같은 액체일 수 있다. 약제학적 비히클은 식염수, 아라비아 고무, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 캐라틴, 콜로이드성 실리카, 우레아 등일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 농조화제, 윤활제 및 착색제가 사용될 수 있다. 환자에게 투여할 때, 약제학적으로 허용되는 비히클은 바람직하게는 멸균 상태이다. JNK 억제제가 정맥내로 투여되는 경우에는 물이 비히클일 수 있다. 식염 용액 및 수성 텍스트로즈 및 글리세롤 용액이 또한, 특히 주사용 용액을 위한, 액체 비히클로서 사용될 수 있다. 적합한 약제학적

비히클에는 또한, 전분, 글루코즈, 락토즈, 슈크로즈, 젤라틴, 말트, 쌀, 밀가루, 쇼크, 실리카겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 나트륨 클로라이드, 건조된 탈지유, 글리세롤, 프로필렌글리콜, 물, 에탄올 등과 같은 부형제가 포함된다. 본 발명의 조성물은 필요한 경우에, 미량의 습윤 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 또한 함유할 수도 있다.

본 발명의 조성물은 용액, 혼탁제, 애멀젼, 정제, 환제, 펠릿, 캡슐제, 액체를 함유하는 캡슐제, 분말, 서방성 제제, 좌제, 애멀젼, 에어로졸, 스프레이, 혼탁제의 형태, 또는 사용하기에 적합한 그 밖의 다른 형태를 취할 수 있다. 한가지 구체예에서, 약제학적으로 허용되는 비히클은 캡슐이다 (참조예: 미국특허 제 5,698,155 호). 적합한 약제학적 비히클의 그 밖의 예는 문헌 ("Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin)에 기술되어 있다.

바람직한 구체예에서, JNK 억제제 및 임의로 또 다른 치료학적 또는 예방적 약제는 통상적인 절차에 따라서 인간에게 정맥내 투여하기에 적합한 약제학적 조성물로 제제화된다. 일반적으로, 정맥내 투여를 위한 JNK 억제제는 멸균 등장성 수성 완충액 중의 용액이다. 필요한 경우에, 조성물은 또한 가용화제를 포함할 수 있다. 정맥내 투여를 위한 조성물은 임의로, 주사 부위에서 통증을 완화시키기 위해서 리그노카인과 같은 국소마취제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분들은 별도로 공급되거나, 단위투약형으로, 예를 들어, 활성약제의 양을 나타내는 앰플 또는 사세 (sachette)와 같은 밀봉적으로 밀폐된 용기 내의 건조 동결건조된 분말 또는 수분-비함유 농축물로서 함께 혼합된다. JNK 억제제가 주입에 의해서 투여되는 경우에, 이것은 예를 들어, 멸균 약제학적 등급의 물 또는 식염수를 함유하는 주입병에 분배될 수 있다. JNK 억제제가 주사에 의해서 투여되는 경우에는, 투여하기 전에 성분들을 혼합시킬 수 있도록 주사용 멸균수 또는 식염수의 앰플이 제공된다.

경구적 송달을 위한 조성물은 예를 들어, 정제, 로젠지, 수성 또는 오일상 혼탁액, 과립제, 분말, 애멀젼, 캡슐제, 시럽제 또는 엘리서의 형태일 수 있다. 경구적으로 투여된 조성물은 약제학적으로 바람직한 제제를 제공하기 위하여 하나 이상의 임의의 성분, 예를 들어, 프력토즈, 아스파르탐 또는 사카린과 같은 감미제; 페퍼민트, 동록유 또는 체리와 같은 방향제; 착색제; 및 보존제를 함유할 수 있다. 또한, 정제 또는 환제 형태인 경우에 조성물은 코팅하여 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시킴으로써 연장된 기간에 걸쳐서 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 삼투적으로 활성인 구동성 화합물을 둘러싸는 선택적으로 투과가능한 막이 또한 경구적으로 투여되는 JNK 억제제에 대해서 적합하다. 이들 후자의 플랫폼 (platform)에서, 캡슐을 둘러싼 환경으로부터의 유체는 구동성 화합물에 의해서 흡수되며, 이것은 팽윤하여 개구부 (aperture)를 통해서 약제 또는 약제 조성물을 방출시킨다. 이들 송달 플랫폼은 즉시방출제제의 예리한 프로필과는 반대되는 필수적으로 0차의 송달 프로필을 제공할 수 있다. 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트와 같은 시간 지연형 물질이 또한 사용될 수도 있다. 경구용 조성물은 만니톨, 락토즈, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로즈, 마그네슘 카보네이트 등과 같은 표준 비히클을 포함할 수 있다. 이러한 비히클은 바람직하게는 약제학적 등급의 것이다.

추가로, JNK 억제제의 효과는 적절한 제제에 의해서 지연되거나 연장될 수 있다. 예를 들어, JNK 억제제의 서서히 용해하는 펠릿을 제조하여, 정제 또는 캡슐제에 통합시킬 수 있다. 이 기술은 몇가지의 상이한 용해율의 펠릿을 제조하고, 펠릿의 혼합물을 캡슐에 충진함으로써 개선될 수 있다. 정제 또는 캡슐제는 예상할 수 있는 기간 동안 용해에 저항하는 필름으로 코팅될 수 있다. 비경구 제제도 화합물을 혈청 내에서 단지 서서히 분산하도록 허용하는 오일성 또는 유화된 비히클에 용해 또는 혼탁시킴으로써 장시간 작용형으로 제조할 수 있다.

#### 4.4. 제제

본 발명에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 비히클, 캐리어 또는 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다.

따라서, JNK 억제제 및 임의로 제 2 활성약제, 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물은 흡입 또는 통기 (insufflation) (입 또는 코를 통함)에 의한 투여, 또는 경구, 비경구 또는 점막 (예를 들어, 구강, 질, 직장, 설하) 투여를 위한 약제학적 조성물로 제제화될 수 있다. 한가지 구체예에서는, 국소 또는 전신적 비경구 투여가 사용된다.

경구 투여를 위해서, 약제학적 조성물은 예를 들어, 결합제 (예를 들어, 전젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈); 충진제 (예를 들어, 락토즈, 미세결정성 셀룰로즈, 또는 칼슘 하이드로젠 포스페이트); 윤활제 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 실리카); 봉해제 (예를 들어, 감자전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제 (예를 들어, 나트륨 라우릴 설레이트)와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제를 사용하여 통상적인 수단에 의해서 제조된 정제 또는 캡슐제의 형태일 수 있다. 정제는 본 기술분야에서 잘 알려진 방법에 의해서 코팅될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 제제는 예를 들어, 용액, 시럽, 또는 혼탁액의 형태를 취할 수 있거나, 이들은 사용하기 전에 물 또는 그 밖의 다른 적합한 비히클로 구성하기 위한 건조 생성물로 존재할 수 있다. 이러한 액체 제제는 혼탁화제 (예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로즈 유도체 또는 수소화된 식용 지방); 유화제 (예를 들어, 레시틴 또는 아라비아 고무); 비-수성 비히클

(예를 들어, 아몬드유, 오일성 에스테르, 에틸 알콜 또는 분별된 식물유); 및 보존제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필-p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산)와 같은 약제학적으로 허용되는 첨가제를 사용하여 통상적인 수단에 의해서 제조될 수 있다. 이 제제는 또한, 필요에 따라서 완충제 염류, 방향제, 착색제 및 감미제를 함유할 수 있다.

경구 투여를 위한 제제는 적합하게는 JNK 억제제의 조절방출을 제공하도록 제제화될 수 있다.

구강 투여를 위해서 약제학적 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

흡입에 의한 투여를 위해서는, 본 발명에 따라서 사용하기 위한 약제학적 조성물을 편리하게는, 적합한 주진제, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 카본 디옥사이드 또는 그 밖의 다른 적합한 가스를 사용하여 가압된 팩 또는 분무기 (nebulizer)로부터 에어로졸 스프레이 제제의 형태로 송달한다. 가압된 에어로졸인 경우에, 투약 유니트는 계량된 양을 송달하도록 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 흡입기 또는 통기기에서 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물, 및 락토즈 또는 전분과 같은 적합한 분말 기체의 분말 혼합물을 함유하도록 제제화될 수 있다.

약제학적 조성물은 주사에 의한, 예를 들어, 순간주사 또는 연속주입에 의한 비경구 투여를 위해서 제제화될 수 있다. 주사를 위한 제제는 단위투약형, 예를 들어, 첨가된 보존제를 함유하는 앰플 또는 수회-용량 용기로 존재할 수 있다. 약제학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 혼탁액, 용액 또는 애멸전과 같은 형태를 취할 수 있으며, 혼탁화제, 안정화제 및(또는) 분산제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다. 대신으로, 활성성분은 사용하기 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균된 발열성 물질-비함유 물을 사용하여 구성하기 위한 분말 형태일 수 있다.

약제학적 조성물은 또한 예를 들어, 코코아버터 또는 그 밖의 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌제 기체를 함유하는 좌제 또는 체류 관장제 (retention enemas)와 같은 직장 조성물로 제제화될 수도 있다.

전술한 제제 이외에도, 약제학적 조성물은 또한, 데포 (depot) 제제로 제제화될 수도 있다. 이러한 장시간 작용형 제제는 이식에 의해서 (예를 들어, 피하 또는 근육내로), 또는 근육내 주사에 의해서 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 약제학적 조성물은 적합한 폴리머성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중의 애멸전으로서) 또는 이온교환수지를 사용하거나, 난용성 유도체로, 예를 들어 난용성 염으로 제제화될 수 있다.

본 발명은 또한, 양을 나타낸 앰플 또는 사세와 같은 밀봉적으로 밀폐된 용기 내에 포장될 수 있는 약제학적 조성물을 제공한다. 한가지 구체예에서, 약제학적 조성물은 밀봉적으로 밀폐된 용기 내의 건조 멸균 동결건조된 분말 또는 수분-비함유 농축물로 제공되며, 예를 들어, 물 또는 식염수를 사용하여 환자에게 투여하기 위한 적절한 농도까지 재구성될 수 있다.

약제학적 조성물은 필요한 경우에, 활성성분을 함유하는 하나 이상의 단위투약형을 함유할 수 있는 팩 또는 분산장치에 배치될 수 있다. 팩은 예를 들어, 블리스터 팩 (blister pack)과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 분산장치에는 투여를 위한 지침이 수반될 수 있다.

특정의 바람직한 구체예에서, 팩 또는 분산기는 단지, 문헌 (*Physician's Desk Reference*, 56<sup>th</sup> ed., 2002, 본 명세서에 온전히 참고로 포함된다)에서 측정된 것으로서 추천된 투약형 제제 만을 함유하는 하나 이상의 단위투약형을 함유한다.

#### 4.5. 투여의 경로

JNK 억제제 및 임의로 제 2 활성약제를 투여하는 방법은 비경구 투여 (예를 들어, 피내, 근육내, 복강내, 정맥내 및 피하), 경막외 및 점막 (예를 들어, 비내, 직장, 질, 설하, 구강 또는 경구 경로) 투여가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 특정의 구체예에서, JNK 억제제 및 임의로 제 2 활성약제는 근육내, 정맥내 또는 피하로 투여된다. JNK 억제제 및 임의로 제 2 활성약제는 또한, 주입 또는 순간주사에 의해서 투여될 수도 있으며, 다른 생물학적 활성약제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 국소적이거나 전신적일 수 있다. JNK 억제제 및 임의로 제 2 활성약제 및 이들의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물은 또한 흡입 또는 통기에 의해서 (입 또는 코를 통해서) 투여될 수도 있다. 한가지 구체예에서는, 국소 또는 전신적 비경구 투여가 사용된다.

특정의 구체예에서, JNK 억제제는 치료가 필요한 영역에 국소적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 예를 들어, 수술 중의 국소 주입, 예를 들어, 수술 후의 창상 드레싱과 병용하는 국소 적용에 의해서, 주사에 의해서, 카테터에 의해서,

좌제를 사용하거나, 이식제를 사용함으로써 이루어질 수 있으며, 여기에서 이식제는 시알라스틱 (sialastic) 막 또는 섬유와 같은 막을 포함하는 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴성 물질이다. 한가지 구체예에서, 투여는 죽상동맥경화성 플라크 조직의 부위 (또는 이전의 부위)에 직접 주사함으로써 이루어질 수 있다.

폐 투여는 또한 예를 들어, 흡입기 또는 분무기, 및 에어로졸화제를 함유하는 제제를 사용하거나, 또는 플루오로카본 또는 합성 폐성 계면활성제 중에서의 관류에 의해 이용될 수도 있다. 특정의 구체예에서, JNK 억제제는 트리글리세라이드와 같은 전통적인 결합제 및 비히클을 사용하여 좌제로 제제화될 수 있다.

또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 소포체로, 특히 리포좀으로 송달될 수 있다 (참조: 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; 동일 문현을 일반적으로 참조).

또 다른 구체예에서, JNK 억제제는 조절방출 시스템으로 송달될 수 있다. 한가지 구체예에서는 펌프를 사용할 수 있다 (참조: Langer, *supra*; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201; Buchwald *et al.*, 1980, *Surgery* 88:507; Saunder *et al.*, 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574). 또 다른 구체예에서는, 폴리머성 물질이 사용될 수 있다 (참조: Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61; 또한, Levy *et al.*, 1985, *Science* 228:190; During *et al.*, 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard *et al.*, 1989, *J. Neurosurg.* 71:105). 또 다른 구체예에서는, 조절-방출 시스템을 JNK 억제제의 표적, 예를 들어, 간에 인접하게 배치시킴으로써 전신적 용량의 단지 일부분이 필요할 수 있다 (참조예: Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). 문현 (Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533)에서 검토된 바와 같은 그 밖의 다른 조절-방출 시스템이 사용될 수도 있다.

#### 4.6. 투약량

CRPS의 치료, 예방 또는 관리에 효과적인 JNK 억제제의 양은 표준 연구기술에 의해서 결정될 수 있다. 예를 들어, CRPS의 치료, 예방 또는 관리에 효과적일 수 있는 JNK 억제제의 투약량은 예를 들어, 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 동물 모델과 같은 모델의 동물에게 JNK 억제제를 투여함으로써 결정될 수 있다. 또한, 임의로 시험관내 시험을 사용하여 최적 투약량 범위를 확인하는 것을 도와줄 수 있다.

특정한 유효용량의 선택은 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 몇가지 인자를 고려하여 숙련된 기술자에 의해 (예를 들어, 임상실험을 통해서) 결정될 수 있다. 이러한 인자에는 치료 또는 예방할 질환, 관련된 증상, 환자의 체질량, 환자의 면역 상태 및 그 밖에 숙련된 기술자에게 공지된 인자들이 포함된다.

제제에 사용될 정확한 용량은 또한, 투여의 경로, 및 석면-관련된 질환 또는 장애의 중증도에 따라서 좌우될 수 있으며, 개업의의 판단 및 각각의 환자의 상황에 따라서 결정되어야 한다. 유효용량은 시험관내 또는 동물 모델시험 시스템으로부터 유도된 용량-반응곡선으로부터 외삽될 수 있다.

인간과 같은 환자에게 투여될 JNK 억제제의 용량은 오히려 광범하게 변화할 수 있으며, 독립적인 판단에 따를 수 있다. JNK 억제제의 1일 용량을 하루의 다양한 시간에 투여하는 것이 종종 실용적이다. 그러나, 소정의 경우에, 투여되는 JNK 억제제의 양은 활성화합물의 용해도, 사용되는 제제, 환자의 상태 (예를 들어, 체중), 및(또는) 투여의 경로에 따라서 좌우될 수 있다.

단독으로 또는 제 2 활성약제와 병용하는 JNK 억제제의 유효용량의 일반적인 범위는 약 0.001 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 약 750 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 약 500 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 약 250 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 약 100 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 약 75 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 약 50 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 약 25 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 약 10 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 약 1 mg/일이다. 물론, 화합물의 1일 용량을 하루의 다양한 시간에 조금씩 투여하는 것이 종종 실용적일 수 있다. 그러나, 어떤 소정의 경우든지, 투여되는 화합물의 양은 활성성분의 용해도, 사용되는 제제, 환자의 상태 (예를 들어, 체중), 및(또는) 투여의 경로에 따라서 좌우될 수 있다.

#### 4.7. 키트

본 발명은 JNK 억제제 및 임의로, CRPS의 치료, 예방 또는 관리에 유용한 하나 이상의 제 2 활성약제를 함유하는 하나 이상의 용기를 포함하는 약제학적 팩 또는 키트를 제공한다. 본 발명은 또한, 약제학적 조성물의 하나 이상의 성분을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함하는 약제학적 팩 또는 키트를 제공한다. 이러한 용기와 함께, 임의로 약제학적 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부관리에 의해서 지시된 형태의 노티스(notice), 또는 조성물의 사용을 위한 지침서가 첨부될 수 있으며, 이 노티스는 인간에게 투여하기 위한 제조, 사용 또는 판매의 관리에 의한 승인을 반영하는 것이다.

본 발명은 상기의 방법에서 사용될 수 있는 키트를 제공한다. 하나의 구체예에서, 키트는 하나 이상의 용기 내의 JNK 억제제, 및 하나 이상의 추가의 용기 내의 CRPS의 치료, 예방 또는 관리에 유용한 임의의 하나 이상의 제 2 활성약제를 포함한다.

## 실시예

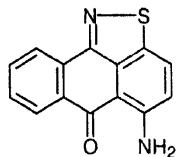
### 5. 실시예

이하의 실시예는 본 발명의 특정한 관점을 설명하는 것이며, 본 발명의 범위를 제한하지는 않는다.

#### 5.1. JNK 억제제 활성시험

JNK를 억제하고, 따라서 석면-관련된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는데 유용한 JNK 억제제의 능력은 하나 이상의 이하의 시험을 이용하여 입증될 수 있다.

##### 5.1.1. 실시예: 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 생물학적 활성



#### JNK 시험

물 중에 20 mM HEPES (pH 7.6), 0.1 mM EDTA, 2.5 mM 마그네슘 클로라이드, 0.004% 트리تون ×100, 2 µg/ml 로이펩틴, 20 mM β-글리세롤포스페이트, 0.1 mM 나트륨 바나데이트 및 2 mM DTT를 함유하는 20% DMSO/80% 희석 완충액 중의 10 µl의 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온에 동일한 희석 완충액 중의 50-200 ng His6-JNK1, JNK2 또는 JNK3 30 µl를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 전배양하였다. 물 중에 20 mM HEPES (pH 7.6), 50 mM 나트륨 클로라이드, 0.1 mM EDTA, 24 mM 마그네슘 클로라이드, 1 mM DTT, 25 mM PNPP, 0.05% 트리تون ×100, 11 µM ATP 및 0.5 µCi γ-32P ATP를 함유하는 시험 완충액 중의 10 µg GST-c-Jun(1-79) 60 µl를 첨가하고, 반응을 실온에서 1시간 동안 진행하도록 하였다. c-Jun 포스포릴화 반응은 150 µl의 12.5% 트리클로로아세트산을 첨가함으로써 종결시켰다. 30분 후에, 침전문을 필터 플레이트 (filter plate) 상에 수거하고, 50 µl의 섬광유체로 희석하고, 계수기에 의해서 정량하였다. IC<sub>50</sub> 값은 c-Jun 포스포릴화 반응을 대조값의 50%로 감소시키는 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 농도로 계산하였다. JNK를 억제하는 화합물은 바람직하게는 이 시험에서 0.01-10 µM 범위의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는다. 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온은 이 시험에 따라 JNK2에 대해서 1 µM 및 JNK3에 대해서 400 nM의 IC<sub>50</sub>을 갖는다. 그러나, 상기의 시험에 의해서 측정된 것으로 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온에 대해 측정된 IC<sub>50</sub> 값은 수성 매질 내에서의 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 제한된 용해도로 인하여 약간의 가변성을 나타낸다. 그러나, 이러한 가변성에도 불구하고, 시험은 일관하게 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온이 JNK를 억제함을 나타낸다. 이 시험은 JNK 억제제의 예인 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온이 JNK2 및 JNK3을 억제하며, 따라서 석면-관련된 질환 또는 장애의 치료, 예방 및(또는) 관리에 유용하다는 것을 입증한다.

#### JNK에 대한 선택성:

5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온은 또한, 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 기술을 사용하여 이하에 열거된 몇가지 단백질 키나제에 대한 그의 억제활성에 대하여 시험하였다(참조예: Protein Phosphorylation, Sefton & Hunter, Eds., Academic Press, pp. 97-367, 1998). 이하의 IC<sub>50</sub> 값이 수득되었다.

### 효소 IC<sub>50</sub>

p-38-2 > 30,000 nM

MEK6 > 30,000 nM

LKK1 > 30,000 nM

IKK2 > 30,000 nM

이 시험은 JNK 억제제의 예인 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온이 다른 단백질 키나제에 대비하여 JNK를 선택적으로 억제하며, 따라서 선택적인 JNK 억제제임을 나타낸다. 따라서, JNK 억제제의 예인 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온은 석면-관련된 질환 또는 장애의 치료, 예방 및(또는) 관리에 유용하다.

### 저켓 T-세포 IL-2 생산시험:

저켓 T 세포 (클론 E6-1)는 ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA)로부터 구입하였으며, 10% 소태자혈청 (Hyclone Laboratories Inc., Omaha, NE로부터 시판품을 입수할 수 있음) 및 페니실린/스트렙토마이신과 함께 2 mM L-글루타민 (Mediatech Inc., Herndon, VA로부터 시판품을 입수할 수 있음)을 함유하는 RPMI 1640 배지로 구성된 성장배지에서 유지시켰다. 모든 세포는 95% 공기 및 5% CO<sub>2</sub> 하에 37°C에서 배양하였다. 세포는 200  $\mu$ l의 배지 중에

서 웰당, 0.2×10<sup>6</sup> 세포의 밀도로 도말하였다. 화합물 저장물 (20 mM)을 성장배지에서 희석하고, 각각의 웰에 25  $\mu$ l의 용적의 10× 농축된 용액으로 첨가하고, 30분 동안 세포와 함께 전배양하도록 하였다. 화합물 비히클 (디메틸실록사이드)을 모든 샘플에서 0.5%의 최종 농도로 유지시켰다. 30분 후에, 세포를 PMA (포르볼 미리스테이트 아세테이트, 최종 농도 50 ng/ml) 및 PHA (파이토헤마글루터닌, 최종 농도 2  $\mu$ g/ml)로 활성화시켰다. PMA 및 PHA는 성장배지 내에서 만들어지고 웰당, 25  $\mu$ l의 용적으로 첨가된 10× 농축된 용액으로서 첨가하였다. 세포 플레이트를 10시간 동안 배양하였다. 세포는 원심분리에 의해서 펠릿화시키고, 배지를 제거하여 -20°C에서 저장하였다. 배지 분취액을 제조자의 지침 (Endogen Inc., Woburn, MA)에 따라 샌드위치 ELISA에 의해서 IL-2의 존재에 대하여 분석하였다. IC<sub>50</sub> 값은 IL-2 생산이 대조값의 50%로 감소되는 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 농도로 계산되었다. JNK를 억제하는 화합물은 이 시험에서 0.1-30  $\mu$ M 범위의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는다. 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온은 30  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>을 갖는다. 그러나, 상기 시험에 의해서 측정된 것으로 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온에 대해 측정된 IC<sub>50</sub> 값은 수성 매질 내에서의 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 제한된 용해도로 인하여 약간의 가변성을 나타낸다. 그러나, 이러한 가변성에도 불구하고, 시험은 일관하게 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온이 JNK를 억제함을 나타낸다.

이 시험은 JNK 억제제의 예인 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온이 저켓 (Jurkat) T-세포에서 IL-2 생산을 억제하며, 따라서 JNK를 억제하는 것을 보여준다. 따라서, JNK 억제제의 예인 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온은 석면-관련된 질환 또는 장애의 치료, 예방 및(또는) 관리에 유용하다.

### [<sup>3</sup>H]도파민 세포배양시험:

도파민작용성 뉴론의 배양물은 문헌 (Raymon and Leslie, *J. Neurochem.* 62:1015-1024, 1994)에 기술된 방법의 변형 법에 따라서 준비되었다. 타임-매이트된 (time-mated) 임신한 랙트를 배자 14-15일 단계에서 (머리에서 엉덩이까지의 길이 11-12 mm) 치사시키고, 배자를 제왕절개에 의해서 분리하였다. 도파민작용성 뉴론을 함유하는 복측중뇌를 각각의 배자로부터 절제하였다. 약 48개의 배자로부터 유래하는 조직편을 모아서, 효소적 및 기계적 둘다에 의해서 해리시켰다. 생성된 세포 혼탁액으로부터의 분취액을 계수하고, 세포를 10% 소태자혈청을 함유하는 고글루코즈 DMEM/F12 배양배지에 바이오코트 (Biocoat) 폴리-F-라이신-코팅된 96-웰 플레이트의 각 웰당, 1×10<sup>5</sup> 세포의 밀도로 도말하였다. 도말한 다음날을 시험판내 1일 (1 day *in vitro*; DIV)로 간주하였다. 세포는 95% 습도 및 5% CO<sub>2</sub>하에 37°C에서 안정한 환경에

유지시켰다. 부분적 배지 교환은 3 DIV에 수행하였다. 7 DIV에 세포를 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 존재 및 부재 하에서 신경독인 6-하이드록시도파민 (6-OHDA, 30  $\mu$ M)으로 처리하였다. 배양물을 22시간 후에 [<sup>3</sup>H]도파민에 대해서 처리하였다.

[<sup>3</sup>H]도파민 흡수는 배양물에서 도파민 작용성 뉴론의 건강 및 일체성 (integrity)의 척도로 사용된다 (Prochiantz et al., *PNAS* 76:5387-5391, 1979). 이것은 이들 시험에서 신경독 6-OHDA에 대해 노출시킨 후의 도파민작용성 뉴론의 생존력을 모니터하기 위하여 사용되었다. 6-OHDA는 시험관내 및 생체내 모두에서 도파민작용성 뉴론을 손상시키는 것으로 나타났으며, 파킨슨병에서 관찰된 세포사멸을 모델링하기 위해서 사용된다 (Ungerstedt U., *Eur. J. Pharm.*, 5 (1968) 107-110 및 Hefti et al., *Brain Res.*, 195 (1980) 123-137). 간략하게, 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 존재 및 부재 하에서 6-OHDA로 처리된 세포를 6-OHDA에 노출시킨지 22시간 후에 흡수시험으로 평가하였다. 배양배지를 제거하고, 칼슘 및 마그네슘, 10  $\mu$ M 파르글린, 1 mM 아스코르브산 및 50 nM [<sup>3</sup>H]도파민을 함유하는 가온된 포스페이트 완충식염수 (PBS)로 대체시켰다. 배양물은 37°C에서 20분 동안 배양하였다. 방사활성을 제거하고, 배양물을 빙냉 PBS 러 3회 세척하였다. [<sup>3</sup>H]도파민의 세포내 축적을 측정하기 위해서, 세포를 M-PER 세정제로 용해시키고, 액체섬광계수를 위해서 분취액을 취하였다. 그러나, 상기 시험에 의해서 측정된 것으로서 [<sup>3</sup>H]도파민의 세포내 축적에 대한 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 측정된 효과는 수성 매질 내에서 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 제한된 용해도로 인하여 약간의 가변성을 나타낸다. 그러나, 이러한 가변성에도 불구하고, 시험은 일관하게 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온이 6-OHDA의 독성효과로부터 랫트 복측중뇌 뉴론을 보호하는 것을 보여준다. 따라서, JNK 억제제의 예인 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온은 석면-관련된 질환 또는 장애의 치료, 예방 및(또는) 관리에 유용하다.

### 생체내에서 JNK 억제제의 예인 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 뇌-혈장 분포

5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온은 스프라그-도울리 랫트의 정맥내로 정맥내 투여하였다 (10 mg/kg). 2시간 후에, 혈액 샘플을 동물로부터 수득하고, 그들의 혈관시스템을 약 100  $\mu$ l의 식염수로 관류시켜 그들의 뇌로부터 혈액을 제거하였다. 동물로부터 뇌를 분리하여, 평량하고, 조직인열기 (Tissue Tearer; Fischer Scientific)를 사용하여 10 당량 (w/v)의 메탄올/식염수 (1:1)를 함유하는 50  $\mu$ l 코니칼튜브 (conical tube) 내에서 균질화시켰다. 균질화된 물질은 30초 동안 소용돌이를 일으킨 250  $\mu$ l의 뇌균질물에 600  $\mu$ l의 냉 메탄올을 첨가하여 추출하고, 5분 동안 원심분리하였다. 원심분리한 후에, 600  $\mu$ l의 생성된 상등액을 깨끗한 튜브에 옮기고, 실온에서 감압하에 증발시켜 펠릿을 수득하였다. 생성된 펠릿을 250  $\mu$ l의 30% 수성 메탄올로 재구성하여 뇌균질물 분석 샘플을 제공하였다. 혈장분석 샘플은 뇌균질물을 혈장으로 치환시킴으로써 상술한 뇌균질물 분석 샘플 방법을 사용하여 수득되었다. 공지된 양의 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온을 함유하는 표준 혈장샘플 및 표준 뇌균질물은 또한, 250  $\mu$ l의 대조 랫트 혈장 (Bioreclamation of Hicksville, NY) 또는 대조 뇌균질물에 냉 에탄올 중에서 새로 제조된 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 용액의 계열 회석액 (50:1) 5  $\mu$ l를 첨가함으로써 제조되었다. 그 후, 표준 혈장샘플 및 표준 뇌균질물 샘플을, 뇌균질물에 대해 사용된 단백질 침전, 원심분리, 증발 및 재구성 방법에 의한 동일한 추출에 적용하여 뇌균질물 표준 분석샘플 및 혈장 표준 분석샘플을 제공하였다. 뇌균질물 분석 샘플, 혈장 분석 샘플, 및 표준 분석 샘플은 100  $\mu$ l의 샘플을 5  $\mu$ m C-18 루나 칼럼 (Luna column; 4.6  $\text{mm} \times 150 \text{ mm}$ , Phenomenex of Torrance, CA로부터 시판품으로 이용할 수 있음) 상에 주입하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 30% 수성 아세토니트릴에서 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 90% 수성 아세토니트릴까지의 선형 구배를 사용하여 1  $\text{ml}/\text{분}$ 으로 용출시키고, 450 nm에서 흡광도 검출하면서 3분 동안 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 90% 수성 아세토니트릴에서 유지시킴으로써 HPLC를 사용하여 분석하고, 비교하였다. 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 회수율은 혈장의 경우에 56±5.7%, 뇌의 경우에 42±6.2%였다. 뇌 및 혈장에서 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온의 농도는 뇌균질물 분석샘플 및 혈장 분석샘플로부터 수득된 HPLC 크로마토그램을 각각 뇌균질물 표준 분석샘플 및 혈장 표준 분석샘플의 분석으로부터 작제된 표준곡선과 비교함으로써 결정되었다. 이 시험으로부터의 결과는 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온이 정맥내 투여한 후에 유의적인 정도로 혈액-뇌 장맥을 가로지르는 것을 나타낸다. 특히, 뇌-약물 농도는 약 65 nmole/g이었으며, 혈장 농도는 투여후 2시간에 약 7  $\mu$ M이어서 (1 g의 뇌 조직이 1  $\text{ml}$ 의 혈장에 상응하는 것으로 가정하여) 약 9-배의 뇌-혈장 농도비를 제공하였다. 본 실시 예는 JNK 억제제의 예인 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온이 혈액-뇌 장벽을 가로지르는 증가된 능력을 갖는 것을 나타낸다. 또한, 본 실시 예는 JNK 억제제, 특히 5-아미노-안트라(9,1-cd)이소티아졸-6-온이 환자에게 투여되는 경우에 혈액-뇌 장벽을 가로지를 수 있음을 나타낸다.

### 5.2. 중피종 환자에게서의 임상시험

1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-페페리딜에톡시)벤젠 및 비노렐빈의 투여에 의한 임상시험을 악성 중피종 및 악성 흉막 삼출 중피종 증후군을 갖는 환자에게서 수행하였다. 환자에게 10, 20, 30, 60, 90, 120 또는 200일 동안, 1일에 1-1000 mg, 1일에 1-500 mg, 1일에 1-250 mg, 또는 1일에 1-100 mg의 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-페페리딜에톡시)벤젠을 투여하였다. 임상적 효과를 나타낸 환자는 치료를 계속하도록 허용하였다.

또 다른 임상시험은 통상적인 치료법에 반응하지 않았던 절제할 수 없거나 재발된 중피종을 갖는 환자에게서 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-페페리딜에톡시)벤젠을 사용하여 수행되었다. 한가지 구체예에서, 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-페페리딜에톡시)벤젠은 10, 20, 30, 60, 90, 120 또는 200일 동안, 1일에 1-1000 mg, 1일에 1-500 mg, 1일에 1-250 mg, 또는 1일에 1-100 mg의 양으로 투여된다. 그 밖의 바람직한 구체예는 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-페페리딜에톡시)벤젠을 약 75-900 mg/일 또는 그 이상의 용량으로, 또는 1일 용량의 약 1.5 내지 2.5배의 용량으로 격일로 투여하는 경우인 것으로 이해된다. JNK 억제제로 치료된 중피종 환자에서의 시험은 약물이 이러한 질환에서 치료학적 효과를 가지는 것을 나타낼 것이다.

본 발명의 특정한 구체예는 설명을 목적으로 본 명세서에 기술되었지만, 본 명세서에 기술되고 특허청구된 본 발명이 본 명세서에 기술된 특정의 구체예로 제한되지는 않는 것으로 인식될 것이다. 이들 구체예는 본 발명의 몇가지 관점에 대한 설명을 목적으로 하는 것이다. 어떤 동등한 구체예라도 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 생각된다. 실제로, 본 명세서에 나타내고 기술된 것 이외의 본 발명의 다양한 변형은 전술한 설명으로부터 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 또한, 첨부된 특허청구범위의 범주에 속하는 것으로 생각된다.

다수의 문헌이 인용되어 있으며, 그의 전체 기술내용은 본 명세서에 그대로 참고로 포함된다.