

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480040002.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 38/19 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 24 日

[11] 公开号 CN 1901903A

[22] 申请日 2004.11.4

[21] 申请号 200480040002.8

[30] 优先权

[32] 2003.11.6 [33] US [31] 60/518,601

[86] 国际申请 PCT/US2004/037084 2004.11.4

[87] 国际公布 WO2005/046594 英 2005.5.26

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.6

[71] 申请人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 杰罗米·B·杰奥迪斯

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 陶贻丰 郑霞

权利要求书 15 页 说明书 78 页

[54] 发明名称

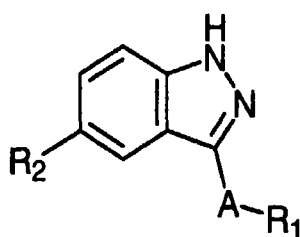
用于治疗和控制石棉相关性疾病和病症的包含 JNK 抑制剂的组合物以及其使用方法

[57] 摘要

本发明公开了治疗、预防和/或控制石棉相关性疾病或病症的方法。具体的实施方案包括单独施用或者与第二活性试剂和/或化疗、手术、或放疗联合施用 JNK 抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物或前药。还公开了适用于本发明方法的药物组合物、单一单位剂型和试剂盒。

1. 治疗、预防和/或控制患者中石棉相关性疾病或病症的方法，所述方法包括给有此需要的患者施用有效量的 JNK 抑制剂或其药学上可接受的盐。

2. 治疗、预防和/或控制患者中石棉相关性疾病或病症的方法，所述方法包括给有此需要的患者施用有效量的下式的化合物：



10 或其药学上可接受的盐，

其中：

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

R_1 是芳基、杂芳基或与苯基稠合的杂环，其每一个任选地被 1-4 个独立地选自 R_3 的取代基取代；

R_2 是 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 或 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ ；

20 a 是 1、2、3、4、5 或 6；

b 和 c 相同或不同，在每种情况下独立地选自 0、1、2、3 或 4；

d 在每种情况下为 0、1 或 2;

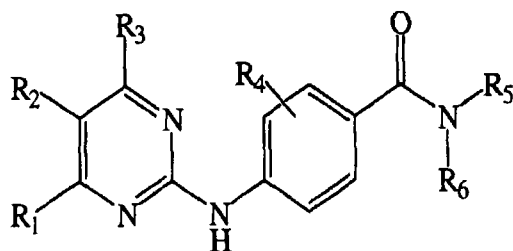
R_3 在每种情况下独立地选自卤素、羟基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、
5 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 、或与苯基稠合的杂环;

R_4 是烷基、芳基、芳基烷基、杂环或杂环烷基, 其每一个任选地被 1-4 个独立地选自 R_3 的取代基取代, 或者 R_4 是卤素或羟基;

10 R_5 、 R_6 和 R_7 相同或不同, 在每种情况下独立地是氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂环或杂环烷基, 其中 R_5 、 R_6 和 R_7 分别任选地被 1-4 个独立选自 R_3 的取代基取代; 和

R_8 和 R_9 相同或不同, 在每种情况下独立地是氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂环、或杂环烷基, 或者 R_8 和 R_9 与一个或多个与它们相连的原
15 子一起形成杂环, 其中每一个 R_8 、 R_9 和连接在一起形成杂环的 R_8 和 R_9 任选地被 1-4 个独立地选自 R_3 的取代基取代。

3. 治疗、预防或控制患者中石棉相关性疾病或病症的方法, 所述方法包括给有此需要的患者施用有效量的下式的化合物:



20

或其药学上可接受的盐,

其中：

R_1 是任选地被 1-4 个独立地选自 R_7 的取代基取代的芳基或杂芳基；

R_2 是氢；

R_3 是氢或低级烷基；

5 R_4 代表 1-4 个任选的取代基，其中每个取代基相同或不同，独立地选自卤素、羟基、低级烷基和低级烷氧基；

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

或 R_5 和 R_6 与它们相连的 N 原子一起形成杂环或取代的杂环；

R_7 在每种情况下独立地是卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、烷基、
 烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、
 15 羟烷基、芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、
 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_cR_8$ 、 $-SO_cNR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_cR_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、
 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、
 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 、或与苯基稠合的杂环；

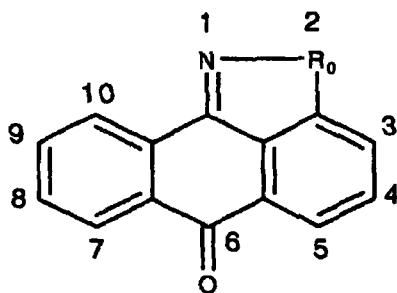
R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 相同或不同，在每种情况下分别独立地选自氢、
 20 烷基、取代的烷基、芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基；

或者 R_8 和 R_9 与它们相连的一个或多个原子形成杂环；

a 和 b 相同或不同，在每种情况下独立地选自 0、1、2、3 或 4；和

c 在每种情况下为 0、1 或 2。

4. 治疗、预防或控制患者中石棉相关性疾病或病症的方法，所述方法包括给有此需要的患者施用有效量的下式的化合物：

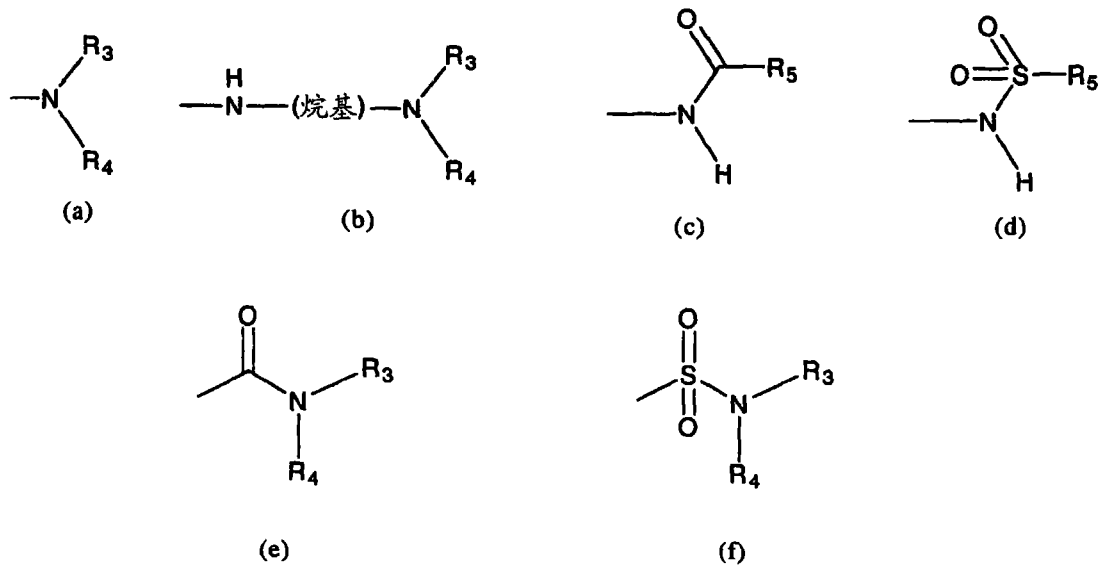


5 或其药学上可接受的盐，

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

该化合物为：(i)未取代的，(ii)单取代并且具有第一取代基，或(iii)二取代且具有一个第一取代基和一个第二取代基；

如果存在第一或第二取代基，则它们处于 3、4、5、7、8、9、或 10 位，其中如果存在，第一和第二取代基独立地是烷基、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨基烷氧基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、或(f)所代表的基团：



其中 R_3 和 R_4 连在一起且代表亚烷基或含有杂原子的环亚烷基，或者 R_3 和 R_4 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷

5 基；和

R_5 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳基氨基、芳基烷氨基、环烷氨基、环烷基烷氨基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

10

5. 如权利要求 2 所述的方法，其中 A 是直接的键。

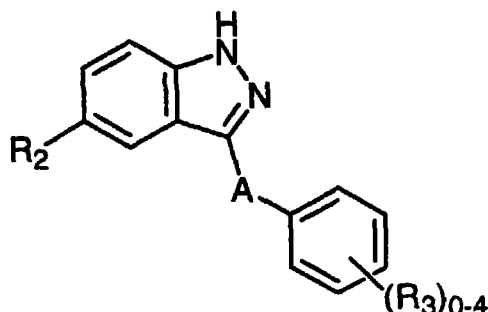
6. 如权利要求 2 所述的方法，其中 A 是 $\text{—(CH}_2\text{)}_a\text{—}$ 。

15

7. 如权利要求 2 所述的方法，其中 A 是 $\text{—(CH}_2\text{)}_b\text{CH=CH(CH}_2\text{)}_c\text{—}$ 。

8. 如权利要求 2 所述的方法，其中 A 是 $\text{—(CH}_2\text{)}_b\text{C}\equiv\text{C(CH}_2\text{)}_c\text{—}$ 。

9. 如权利要求2所述的方法，其中所述化合物具有如下结构式：



或其药学上可接受的盐，

5 其中：

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

R_1 是芳基、杂芳基或与苯基稠合的杂环，其每一个任选地被 1-4 个
 独立地选自 R_3 的取代基取代；

10 R_2 是 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、
 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、
 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、
 $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 或 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ ；

a 是 1、2、3、4、5 或 6；

15 b 和 c 相同或不同，在每种情况下独立地选自 0、1、2、3 或 4；

d 在每种情况下为 0、1 或 2；

R_3 在每种情况下独立地选自卤素、羟基、羧基、烷基、烷氧基、卤
 代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟烷基、芳
 基、芳基烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、

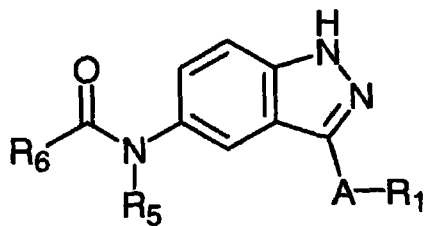
-C(=O)NR₈OR₉、-SO₂NR₈R₉、-NR₈SO₂R₉、-CN、-NO₂、-NR₈R₉、
-NR₈C(=O)R₉、-NR₈C(=O)(CH₂)_bOR₉、-NR₈C(=O)(CH₂)_bR₉、
-O(CH₂)_bNR₈R₉，或与苯基稠合的杂环；

R₄是烷基、芳基、芳基烷基、杂环或杂环烷基，其每一个任选地被
5 1-4个独立地选自R₃的取代基取代，或者R₄是卤素或羟基；

R₅、R₆和R₇相同或不同，在每种情况下独立地是氢、烷基、芳基、
芳基烷基、杂环或杂环烷基，其中R₅、R₆和R₇分别任选地被1-4个独
立选自R₃的取代基取代；和

R₈和R₉相同或不同，在每种情况下独立地是氢、烷基、芳基、芳基
10 烷基、杂环、或杂环烷基，或者R₈和R₉与一个或多个与它们相连的原
子一起形成杂环，其中每一个R₈、R₉和连接在一起形成杂环的R₈和R₉
任选地被1-4个独立地选自R₃的取代基取代。

10. 如权利要求2所述的方法，其中所述化合物具有如下结构式：



15

或其药学上可接受的盐，

其中：

A是直接的键、-(CH₂)_a-、-(CH₂)_bCH=CH(CH₂)_c-、或
-(CH₂)_bC≡C(CH₂)_c-；

20 R₁是芳基、杂芳基或与苯基稠合的杂环，其每一个任选地被1-4个
独立地选自R₃的取代基取代；

R_2 是 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、
5 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、
 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、
 $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 或 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$;

5 a 是 1、2、3、4、5 或 6;

b 和 c 相同或不同, 在每种情况下独立地选自 0、1、2、3 或 4;

d 在每种情况下为 0、1 或 2;

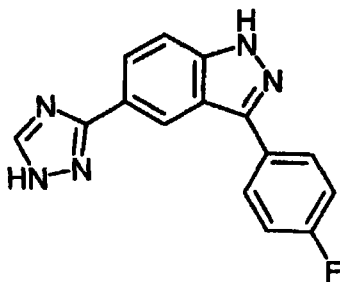
R_3 在每种情况下独立地选自卤素、羟基、羧基、烷基、烷氧基、卤
代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟烷基、芳
10 基、芳基烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、
 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、
 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、
 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 或与苯基稠合的杂环;

R_4 是烷基、芳基、芳基烷基、杂环或杂环烷基, 其每一个任选地被
15 1-4 个独立地选自 R_3 的取代基取代, 或者 R_4 是卤素或羟基;

R_5 、 R_6 和 R_7 相同或不同, 在每种情况下独立地是氢、烷基、芳基、
芳基烷基、杂环或杂环烷基, 其中 R_5 、 R_6 和 R_7 分别任选地被 1-4 个独
立选自 R_3 的取代基取代; 和

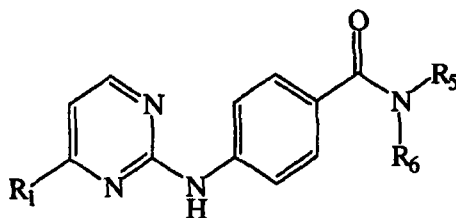
R_8 和 R_9 相同或不同, 在每种情况下独立地是氢、烷基、芳基、芳基
20 烷基、杂环、或杂环烷基, 或者 R_8 和 R_9 与一个或多个与它们相连的原
子一起形成杂环, 其中每一个 R_8 、 R_9 和连接在一起形成杂环的 R_8 和 R_9
任选地被 1-4 个独立地选自 R_3 的取代基取代。

11. 如权利要求2所述的方法, 其中所述化合物具有下述结构式:



或其药学上可接受的盐。

5 12. 如权利要求3所述的方法, 其中所述化合物具有下述结构式:



或其药学上可接受的盐,

其中:

R_1 是任选地被 1-4 个独立地选自 R_7 的取代基取代的芳基或杂芳基;

10 R_2 是氢;

R_3 是氢或低级烷基;

R_4 代表 1-4 个任选的取代基, 其中每个取代基相同或不同, 独立地选自卤素、羟基、低级烷基和低级烷氧基;

R_5 和 R_6 相同或不同, 独立地选自 $-R_8$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)R_9$ 、
 15 $-(CH_2)C(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$ 、
 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_bC(=O)R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$ 、
 $(CH_2)_aNR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aOR_9$ 、 $-(CH_2)_aSO_cR_9$ 或
 $-(CH_2)_aSO_2NR_9R_{10}$;

或 R_5 和 R_6 与它们相连的 N 原子一起形成杂环或取代的杂环；

R_7 在每种情况下独立地是卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、烷基、
烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、
羟烷基、芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、
5 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_cR_8$ 、 $-SO_cNR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_cR_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、
 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、
 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ ，或与苯基稠合的杂环；

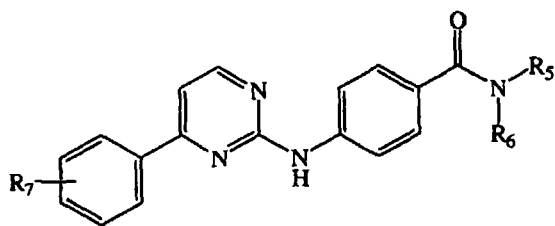
R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 相同或不同，在每种情况下分别独立地选自氢、
烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基；

10 或者 R_8 和 R_9 与它们相连的一个或多个原子形成杂环；

a 和 b 相同或不同，在每种情况下独立地选自 0、1、2、3 或 4；和

c 在每种情况下为 0、1 或 2。

13. 如权利要求 3 所述的方法，其中所述化合物具有如下结构式：



15

或其药学上可接受的盐，

其中：

R_1 是任选地被 1-4 个独立地选自 R_7 的取代基取代的芳基或杂芳基；

R_2 是氢；

20 R_3 是氢或低级烷基；

R_4 代表 1-4 个任选的取代基, 其中每个取代基相同或不同, 独立地选自卤素、羟基、低级烷基和低级烷氧基;

R_5 和 R_6 相同或不同, 独立地选自 $-R_8$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)R_9$ 、
 $-(CH_2)C(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$ 、
 5 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_bC(=O)R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$ 、
 $(CH_2)_aNR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aOR_9$ 、 $-(CH_2)_aSO_cR_9$ 或
 $-(CH_2)_aSO_2NR_9R_{10}$;

或 R_5 和 R_6 与它们相连的 N 原子一起形成杂环或取代的杂环;

R_7 在每种情况下独立地是卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、烷基、
 10 烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、
 羟烷基、芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、
 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_cR_8$ 、 $-SO_cNR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_cR_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、
 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、
 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 或与苯基稠合的杂环;

15 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 相同或不同, 在每种情况下分别独立地选自氢、
 烷基、芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基;

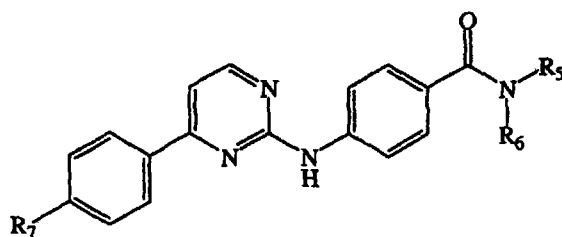
或者 R_8 和 R_9 与它们相连的一个或多个原子形成杂环;

a 和 b 相同或不同, 在每种情况下独立地选自 0、1、2、3 或 4; 和

c 在每种情况下为 0、1 或 2。

20

14. 如权利要求 3 所述的方法, 其中所述化合物具有如下结构式:



或其药学上可接受的盐,

其中:

R_1 是任选地被 1-4 个独立地选自 R_7 的取代基取代的芳基或杂芳基;

5 R_2 是氢;

R_3 是氢或低级烷基;

R_4 代表 1-4 个任选的取代基, 其中每个取代基相同或不同, 独立地选自卤素、羟基、低级烷基和低级烷氧基;

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

或 R_5 和 R_6 与它们相连的 N 原子一起形成杂环或取代的杂环;

15 R_7 在每种情况下独立地是卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、烷基、
烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、
羟烷基、芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、
 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_cR_8$ 、 $-SO_cNR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_cR_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、
 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、
20 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 或与苯基稠合的杂环;

R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 相同或不同，在每种情况下分别独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基；

或者 R_8 和 R_9 与它们相连的一个或多个原子形成杂环；

a 和 b 相同或不同，在每种情况下独立地选自 0、1、2、3 或 4；和

5 c 在每种情况下为 0、1 或 2。

15. 如权利要求 4 所述的方法，其中 R_0 是 -O-。

16. 如权利要求 4 所述的方法，其中 R_0 是 -S-。

10

17. 如权利要求 4 所述的方法，其中 R_0 是 -S(O)-。

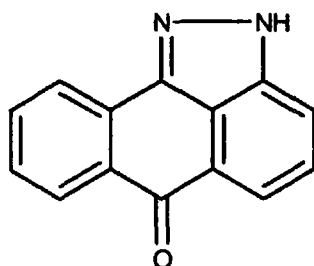
18. 如权利要求 4 所述的方法，其中 R_0 是 -S(O)₂-。

15

19. 如权利要求 4 所述的方法，其中 R_0 是 NH。

20. 如权利要求 4 所述的方法，其中 R_0 是 CH₂-。

21. 如权利要求 4 所述的方法，其中所述化合物具有如下结构式：



20

或其药学上可接受的盐。

22. 如权利要求 1 所述的方法, 还包括施用第二活性试剂。

23. 如权利要求 2 所述的方法, 还包括施用第二活性试剂。

5 24. 如权利要求 3 所述的方法, 还包括施用第二活性试剂。

25. 如权利要求 4 所述的方法, 还包括施用第二活性试剂。

26. 如权利要求 22 所述的方法, 其中所述第二活性试剂是抗癌试剂、
10 抗生素、抗炎性试剂、甾族化合物、免疫调节剂、细胞因子、免疫抑制
剂、IMiD[®]、SelCID[®]或其组合。

27. 如权利要求 23 所述的方法, 其中该第二活性试剂是蒽环霉素、
铂、烷化试剂、干扰素、oblimersen、顺铂(cisplatinum)、环磷酰胺、依
15 立替康、拓普替康、替莫唑胺、temodar、卡铂、丙卡巴肼、卡莫斯汀、
他莫昔芬、氨甲喋呤、多西他赛、卡培他滨、顺铂(cisplatin)、噻替派、
氟达拉滨、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、doxetaxol、紫杉醇、长春碱、
GM-CSF、IL-2、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来磷酸、palmitronate、biaxin、
白消安、强的松、双磷酸酯、三氧化砷、长春新碱、多柔比星、紫杉醇、
20 更昔洛韦、阿霉素、博来霉素、透明质酸酶、丝裂霉素 C、麦帕克林、
噻替派、四环素、沙利度胺或吉西他滨。

28. 如权利要求 1 所述的方法，其中该疾病或病症是间皮瘤、石棉沉滞症、胸腔积液、胸膜蚀斑、胸膜钙化、扩散性胸膜增厚、圆形肺不张、或支气管肺癌。

- 5 29. 治疗、预防或控制石棉相关性疾病或病症的方法，所述方法包括在化疗、光动力学疗法、手术、放疗、基因疗法、或免疫疗法之前、期间或之后给需要这种治疗、预防或控制的患者施用有效量的 JNK 抑制剂或其药学上可接受的盐。

用于治疗和控制石棉相关性疾病和病症的包含 JNK 抑制剂的组合物以及其使用方法

5

1. 发明领域

本发明涉及治疗、预防和控制石棉相关性疾病或病症的方法，该方法包括单独给予或者与已知治疗法联合给予 JNK 抑制剂。本发明还涉及药物组合物以及剂量方案。具体而言，本发明包括与手术或放疗和/或治疗石棉中毒相关性疾病的其它标准疗法联合使用 JNK 抑制剂。

2. 发明背景

2.1 石棉相关性疾病或病症

在全世界范围内，有数百万人在矿物采炼或石棉产品的制造和使用中接触石棉。D.R. Aberle, *Seminars in Roentgenology*, 24 (2): 118, 1991。如果石棉的多种病理学后果长期潜伏发展，那么石棉相关性疾病将在一定时间内会成为主要的职业和环境性疾病。良性石棉相关性疾病和病症包括石棉沉滞症、胸腔积液、胸膜蚀斑、扩散性胸膜增厚和圆形肺不张。C.A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30 (6): 1191, 1992。恶性石棉相关性疾病包括恶性胸腔积液、胸膜或腹膜间皮瘤和支气管肺癌。Merck Index, 1999 (第 17 版), 645 和 651。

石棉沉滞症(肺间质纤维化)的定义为因吸入石棉纤维而引起的扩散性肺纤维化。C.A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30 (6): 1195, 1992。它是职业相关性肺损伤的一个主要原因。Merck Index, 1999

(第 17 版), 622。石棉沉滞症的特征是潜伏期有 15-20 年, 即使在接触停止后疾病也可发展, 但在不存在胸膜蚀斑的情况下其很少发生。C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 425, 2000。纤维化首先发生在呼吸性细支气管中和周围, 主要在肺下叶的胸膜下部分, 然后向中心发展。C.A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30 (6): 1195, 1992。石棉沉滞症除了引起干咳外, 还能引起进行性呼吸困难悄然发生。在患有石棉沉滞症的吸烟者中, 肺癌发病率增加, 并观察到剂量-响应关系。Merck Index, 1999 (第 17 版), 623。

另一种石棉相关性病症是胸腔积液。胸腔积液通常是石棉相关性疾病的早期症状。C.A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30 (6): 1192, 1992。接触石棉的人群在接触 5~20 年后, 会发展成渗出性胸腔积液。Merck Index, 1999 (第 17 版), 645; C.A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30 (6): 1192, 1992; 和 C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 427, 2000。渗出物可能会在短期接触之后产生, 但是更经常地是在 10~15 年的中度接触之后才产生。从无症状的患者到患有急性胸膜炎胸痛和发热的患者, 良性石棉相关性胸腔积液的临床症状是不同的 (同上, 426)。形成机制还不清楚, 但是有假设认为是纤维从肺迁移进胸膜, 并此起炎症反应。在大多数人群中, 渗出物在 3~4 个月后得到清除, 但也可能维持几年或复发(出处同上)。随着渗出物的减少, 许多人会发展成扩散性胸膜增厚(出处同上)。

胸膜蚀斑是一种常见的石棉接触症状, 其通常在潜伏 20-30 年后发生。C.A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30 (6): 1191, 1992; 和 C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 423, 2000。从组织学角度, 胸

膜蚀斑是由形成篮网图案的非细胞性胶原束组成的, 该非细胞性胶原束几乎是唯一地组成壁胸膜。C.A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30 (6): 1191, 1992。胸膜蚀斑的准确发病机理还不确定, 有人认为其是由石棉纤维刺穿内脏胸膜所产生的机械作用引起的。C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 425, 2000。然而, 目前人们认为纤维通过淋巴通道传输到壁胸膜, 并在那里引起炎症反应(出处同上)。胸膜蚀斑随时间的推移缓慢生长, 即使在停止接触后也生长, 但是它们并不认为是恶化前的(出处同上)。随后发生钙化, 经常是在接触 30-40 年之后(出处同上)发生(同上, 424); 和 C.A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30 (6): 1191, 1992。尽管胸膜疾病的严重程度与石棉沉滞症的严重程度显著相关, 但是胸膜蚀斑倾向于单独形成, 并不表现出石棉相关性疾病的任何其它症状。C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 425, 2000。

石棉接触的另一种常见症状是扩散性胸膜增厚。C.A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30 (6): 1193, 1992。通常, 其潜伏期为约 15 年。相对于胸膜蚀斑, 扩散性胸膜增厚对石棉接触的特异性较低, 因为在 TB 胸膜炎、胸腔积血和积脓症中也可观察到增厚。C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 427, 2000。最常见的症状是呼吸困难。其发病机理还不清楚, 但有人认为是由内脏胸膜淋巴的炎症和纤维化所引起的, 并且认为是肺纤维化的扩展(出处同上)。扩散性胸膜增厚的发展与斑块形成有相似的时间关系。增厚通常伴随有石棉沉滞症, 据报道相关性达到 10%(出处同上)。

另一种石棉接触相关性疾病是圆形肺不张，是指与胸膜增厚邻近的不张肺，其特征是支气管和血管抽吸。T. Wallace, *Diagnostic Cytopathology*, 8(6): 617, 1992; C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 429, 2000; 和 C.A. Staples, *Radiologic Clinics of North America*, 30 (6): 1193, 1992。它还称为折叠肺，肺部假瘤，肺不张假瘤或 Blesovsky 综合征(出处同上)。有推定认为渗出物的存在导致被动性肺不张，伴随的肺折叠引起相邻胸膜套叠(出处同上)。这一过程产生防止肺在渗出物减少后发生再膨胀的限制，并导致圆形肺不张(出处同上)。一种可选的解释是，刺激胸膜导致局部炎症和纤维化，从而使容积减小并使底层肺皱褶(出处同上)。小舌是伤害的最常见位置，然后是中部肺叶，再然后是下部肺叶，尽管损害可能是多重和两侧的(出处同上)。

间皮瘤是一种恶性胸膜或腹膜肿瘤，通常与职业性接触石棉有关。Merck Index, 1999(第 17 版), 645。接触石棉到发展成间皮瘤的临床潜伏期通常为 15-40 年(同上, 623); 和 C. Peacock, *Clinical Radiology*, 55: 427, 2000。因此，尽管石棉的生产下降，但是间皮瘤患者的数量持续增加。JMW van Haarst 等人, *British Journal of Cancer*, 86: 342, 2002。常见的症状有胸痛、呼吸困难、咳嗽、体重下降、虚弱和痰量增加。Merck Index, 1999 (第 17 版), 645。肿瘤逐渐包住肺，侵入胸壁，并在约 75% 患者中形成胸腔积液(出处同上)。其预后差，对辐射手术、化疗、或放疗的反应也很差(出处同上)。

支气管肺癌与石棉接触之间具有因果关系已得到广泛认同。Merck Index, 1999 (第 17 版), 651; 和 D.R. Aberle, *Seminars in Roentgenology*, 24(2): 124, 1991。它在职业性接触水平上表现为剂量反应关系(出处同

上)。在石棉工作者中,肺癌相对危险性是吸烟者的好多倍,且石棉相关性肺间质疾病通常与其相关(出处同上)。在接触石棉而没有肺间质疾病的人群中也有肺癌的报道(出处同上)。

5 2.2 常规治疗

治疗石棉相关性疾病或病症的主要策略是预防,在世界范围内取消石棉的使用,并用安全的合成产品代替石棉。还不知道能够有效地治疗石棉沉滞症的方法。间皮瘤极难治疗,并且目前没有治疗它的标准疗法。Kaiser LR., *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 10月,9(4): 383-90, 1997。

10 化疗、放疗、和手术方法已经被使用,尽管组合三种疗法的三联治疗在选定的患者中可以提高存活率,但是在总存活率方面并没有得到提高(出处同上)。

用于治疗间皮瘤的两种主要手术干预是胸膜切除术和胸膜外肺切除术(EPP)。胸膜切除术通常是一种缓和步骤,用于缓解胸壁疼痛并通过剥离内脏胸膜和壁胸膜而防止胸腔积液复发。C. Turton, *British Journal of Hospital Medicine*, 23(3): 249, 1980。EPP是一种壁胸膜和纵隔胸膜、肺、半隔膜、同侧心包膜的整体切除术,用于除去所有病症。Sugarbaker DJ, *Ann Surg.*, 224(3): 288-94, 1996。EPP适用于不涉及纵隔淋巴结的I阶段肿瘤。EPP是一种对技术有一定要求的手术,需要具有明显的
15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1041 1042 1043 1044 1045 1046 1047 1048 1049 1050 1051 1052 1053 1054 1055 1056 1057 1058 1059 1060 1061 1062 1063 1064 1065 1066 1067 1068 1069 1070 1071 1072 1073 1074 1075 1076 1077 1078 1079 1080 1081 1082 1083 1084 1085 1086 1087 1088 1089 1090 1091 1092 1093 1094 1095 1096 1097 1098 1099 1100 1101 1102 1103 1104 1105 1106 1107 1108 1109 1110 1111 1112 1113 1114 1115 1116 1117 1118 1119 1120 1121 1122 1123 1124 1125 1126 1127 1128 1129 1130 1131 1132 1133 1134 1135 1136 1137 1138 1139 1140 1141 1142 1143 1144 1145 1146 1147 1148 1149 1150 1151 1152 1153 1154 1155 1156 1157 1158 1159 1160 1161 1162 1163 1164 1165 1166 1167 1168 1169 1170 1171 1172 1173 1174 1175 1176 1177 1178 1179 1180 1181 1182 1183 1184 1185 1186 1187 1188 1189 1190 1191 1192 1193 1194 1195 1196 1197 1198 1199 1200 1201 1202 1203 1204 1205 1206 1207 1208 1209 1210 1211 1212 1213 1214 1215 1216 1217 1218 1219 1220 1221 1222 1223 1224 1225 1226 1227 1228 1229 1230 1231 1232 1233 1234 1235 1236 1237 1238 1239 1240 1241 1242 1243 1244 1245 1246 1247 1248 1249 1250 1251 1252 1253 1254 1255 1256 1257 1258 1259 1260 1261 1262 1263 1264 1265 1266 1267 1268 1269 1270 1271 1272 1273 1274 1275 1276 1277 1278 1279 1280 1281 1282 1283 1284 1285 1286 1287 1288 1289 1290 1291 1292 1293 1294 1295 1296 1297 1298 1299 1300 1301 1302 1303 1304 1305 1306 1307 1308 1309 1310 1311 1312 1313 1314 1315 1316 1317 1318 1319 1320 1321 1322 1323 1324 1325 1326 1327 1328 1329 1330 1331 1332 1333 1334 1335 1336 1337 1338 1339 1340 1341 1342 1343 1344 1345 1346 1347 1348 1349 1350 1351 1352 1353 1354 1355 1356 1357 1358 1359 1360 1361 1362 1363 1364 1365 1366 1367 1368 1369 1370 1371 1372 1373 1374 1375 1376 1377 1378 1379 1380 1381 1382 1383 1384 1385 1386 1387 1388 1389 1390 1391 1392 1393 1394 1395 1396 1397 1398 1399 1400 1401 1402 1403 1404 1405 1406 1407 1408 1409 1410 1411 1412 1413 1414 1415 1416 1417 1418 1419 1420 1421 1422 1423 1424 1425 1426 1427 1428 1429 1430 1431 1432 1433 1434 1435 1436 1437 1438 1439 1440 1441 1442 1443 1444 1445 1446 1447 1448 1449 1450 1451 1452 1453 1454 1455 1456 1457 1458 1459 1460 1461 1462 1463 1464 1465 1466 1467 1468 1469 1470 1471 1472 1473 1474 1475 1476 1477 1478 1479 1480 1481 1482 1483 1484 1485 1486 1487 1488 1489 1490 1491 1492 1493 1494 1495 1496 1497 1498 1499 1500 1501 1502 1503 1504 1505 1506 1507 1508 1509 1510 1511 1512 1513 1514 1515 1516 1517 1518 1519 1520 1521 1522 1523 1524 1525 1526 1527 1528 1529 1530 1531 1532 1533 1534 1535 1536 1537 1538 1539 1540 1541 1542 1543 1544 1545 1546 1547 1548 1549 1550 1551 1552 1553 1554 1555 1556 1557 1558 1559 1560 1561 1562 1563 1564 1565 1566 1567 1568 1569 1570 1571 1572 1573 1574 1575 1576 1577 1578 1579 1580 1581 1582 1583 1584 1585 1586 1587 1588 1589 1590 1591 1592 1593 1594 1595 1596 1597 1598 1599 1600 1601 1602 1603 1604 1605 1606 1607 1608 1609 1610 1611 1612 1613 1614 1615 1616 1617 1618 1619 1620 1621 1622 1623 1624 1625 1626 1627 1628 1629 1630 1631 1632 1633 1634 1635 1636 1637 1638 1639 1640 1641 1642 1643 1644 1645 1646 1647 1648 1649 1650 1651 1652 1653 1654 1655 1656 1657 1658 1659 1660 1661 1662 1663 1664 1665 1666 1667 1668 1669 1670 1671 1672 1673 1674 1675 1676 1677 1678 1679 1680 1681 1682 1683 1684 1685 1686 1687 1688 1689 1690 1691 1692 1693 1694 1695 1696 1697 1698 1699 1700 1701 1702 1703 1704 1705 1706 1707 1708 1709 1710 1711 1712 1713 1714 1715 1716 1717 1718 1719 1720 1721 1722 1723 1724 1725 1726 1727 1728 1729 1730 1731 1732 1733 1734 1735 1736 1737 1738 1739 1740 1741 1742 1743 1744 1745 1746 1747 1748 1749 1750 1751 1752 1753 1754 1755 1756 1757 1758 1759 1760 1761 1762 1763 1764 1765 1766 1767 1768 1769 1770 1771 1772 1773 1774 1775 1776 1777 1778 1779 1780 1781 1782 1783 1784 1785 1786 1787 1788 1789 1790 1791 1792 1793 1794 1795 1796 1797 1798 1799 1800 1801 1802 1803 1804 1805 1806 1807 1808 1809 1810 1811 1812 1813 1814 1815 1816 1817 1818 1819 1820 1821 1822 1823 1824 1825 1826 1827 1828 1829 1830 1831 1832 1833 1834 1835 1836 1837 1838 1839 1840 1841 1842 1843 1844 1845 1846 1847 1848 1849 1850 1851 1852 1853 1854 1855 1856 1857 1858 1859 1860 1861 1862 1863 1864 1865 1866 1867 1868 1869 1870 1871 1872 1873 1874 1875 1876 1877 1878 1879 1880 1881 1882 1883 1884 1885 1886 1887 1888 1889 1890 1891 1892 1893 1894 1895 1896 1897 1898 1899 1900 1901 1902 1903 1904 1905 1906 1907 1908 1909 1910 1911 1912 1913 1914 1915 1916 1917 1918 1919 1920 1921 1922 1923 1924 1925 1926 1927 1928 1929 1930 1931 1932 1933 1934 1935 1936 1937 1938 1939 1940 1941 1942 1943 1944 1945 1946 1947 1948 1949 1950 1951 1952 1953 1954 1955 1956 1957 1958 1959 1960 1961 1962 1963 1964 1965 1966 1967 1968 1969 1970 1971 1972 1973 1974 1975 1976 1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2

放疗通常是缓和疗法或作为手术的辅助疗法。C. Turton, *British Journal of Hospital Medicine*, 23(3): 249, 1980。短距离放疗, 即放射性同位素的胸膜内移植, 能将高剂量的放射线局部输送到胸膜空间中, 并用于防止胸腔积液的复发(出处同上)。手术后放疗可以防止在胸壁切口位置出现反复。放疗的并发症包括恶心和呕吐、放射性肝炎、食道炎、脊髓炎、心肌炎、和肺部功能恶化产生的肺炎。

光动力学疗法是用于治疗患有手术治疗过的胸膜恶性肿瘤的患者的辅助疗法。P. Baas, *Br. J. Cancer.*, 76 (6): 819-26, 1997。将光活化的光敏药物灌输到胸膜内, 用一定波长的光激发以产生氧自由基, 从而使肿瘤坏死(出处同上)。

对化疗的反应很令人失望, 因为很难获得相对好的化疗效果。据报道, 胸膜内灌输抗生素如麦帕克林, 噻替派和四环素, 有时能取得成功。C. Turton, *British Journal of Hospital Medicine* 23(3): 247, 1980。已经尝试过将各种细胞毒性药, 包括氮芥灌输到胸膜腔(出处同上)。目前治疗间皮瘤所用的药物包括 GM-CSF、多柔比星、吉西他滨、顺铂、长春碱、阿霉素、博来霉素、透明质酸酶、氨甲喋呤和丝裂霉素。JMW van Haarst 等人, *British Journal of Cancer*, 86: 342-345, 2002。然而, 很少患者得到完全缓解。化疗所产生的反应小于 20%, 在患有间皮瘤的患者中还没有表现出提高的存活率(出处同上)。因此, 仍然需要一种治疗和控制间皮瘤和其它与石棉接触有关的疾病的安全有效方法。

在本申请部分 2 中所引述的任何参考文献不认为是本申请的现有技术。

3. 发明概述

本发明包括治疗、预防和控制石棉相关性疾病或病症的方法，所述方法包括给有此需要的患者施用治疗或预防有效量的 JNK 抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物或前药。

5 本发明的另一个实施方案包括将一种或多种 JNK 抑制剂与其它用于治疗或预防石棉相关性疾病或病症的常规治疗剂联合使用。这些治疗剂例如但不限于抗癌试剂、抗生素、抗炎性试剂、细胞因子、甾族化合物、免疫调节剂、免疫抑制剂、和其它公知治疗剂。

10 本发明的另一个实施方案包括将一种或多种 JNK 抑制剂与其它用于治疗、预防或控制石棉相关性疾病或病症的常规疗法联合使用，所述常规疗法是例如但不限于化疗、手术、放疗和光动力学疗法。

本发明还包括适于治疗、预防和/或控制石棉相关性疾病或病症的包含一种或多种 JNK 抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物或前药，和一种或多种其它活性试剂的药物组合物、
15 单一单位剂型和试剂盒。

3.1 定义

在本发明中，所使用的术语“患者”是指动物(例如牛、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠)，优选是哺乳动物例
20 如非灵长类和灵长类(例如猴和人)，最优选是人。

“烷基”是指含有 1-10 个碳原子的饱和直链或支链非环烃。“低级烷基”是指如上所定义的有 1-4 个碳原子的烷基。代表性饱和直链烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正

壬基和正癸基；饱和支链烷基包括异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基戊基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2,2-二乙基戊基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基等等。

“烯基”或“亚烷基”是指含有 2-10 个碳原子并且包括至少一个碳碳双键的直链或支链非环烃。代表性直链或支链(C_2-C_{10})烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、-2-己烯基、-3-己烯基、-1-庚烯基、-2-庚烯基、-3-庚烯基、-1-辛烯基、-2-辛烯基、-3-辛烯基、-1-壬烯基、-2-壬烯基、-3-壬烯基、-1-癸烯基、-2-癸烯基、-3-癸烯基等等。烯基基团可以是未取代的或取代的。“环状亚烷基”是含有 3-8 个碳原子并且包括至少一个碳碳双键的环，其中所述环可以含有 1-3 个杂原子。

“炔基”是指含有 2-10 个碳原子并且包括至少一个碳碳叁键的直链或支链非环烃。代表性直链或支链(C_2-C_{10})炔基包括-乙炔基、-丙炔基、-1-丁炔基、-2-丁炔基、-1-戊炔基、-2-戊炔基、-3-甲基-1-丁炔基、-4-戊炔基、-1-己炔基、-2-己炔基、-5-己炔基、-1-庚炔基、-2-庚炔基、-6-庚炔基、

基、-1-辛炔基、-2-辛炔基、-7-辛炔基、-1-壬炔基、-2-壬炔基、-8-壬炔基、-1-癸炔基、-2-癸炔基、-9-癸炔基等等。炔基基团可以是未取代或取代的。

术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

5 “卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的如上所定义的烷基。

“酮”是指羰基基团(即 $C=O$)。

“酰基”是指 $-C(O)$ 烷基基团，其中烷基是如上所定义的烷基，酰基包括 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_4CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_5CH_3$ 等等。

10 “酰氧基”是指 $-OC(O)$ 烷基基团，其中烷基是如上所定义的烷基，酰氧基包括 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_3CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_4CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_5CH_3$ 等等。

“酯”是指 $-C(O)O$ 烷基基团，其中烷基是如上所定义的基团，酯包括 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_3CH_3$ 、

15 $-C(O)O(CH_2)_4CH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_5CH_3$ 等等。

“烷氧基”是指 $-O-(\text{烷基})$ ，其中烷基是如上所定义的基团，烷氧基包括 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-O(CH_2)_4CH_3$ 、 $-O(CH_2)_5CH_3$ 等等。“低级烷氧基”是指 $-O-(\text{低级烷基})$ ，其中低级烷基如上文所述。

20 “烷氧基烷氧基”是指 $-O-(\text{烷基})-O-(\text{烷基})$ ，包括 $-OCH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 等等，其中每个烷基独立地是如上所定义的烷基。

“烷氧基羰基”是指 -C(=O)O- (烷基), 包括 -C(=O)O-CH_3 、 $\text{-C(=O)O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-C(=O)O-(CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-C(=O)O-(CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $\text{-C(=O)O-(CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $\text{-C(=O)O-(CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等等, 其中烷基如上所述。

“烷氧基羰基烷基”是指 -(烷基)-C(=O)O- (烷基), 包括
5 $\text{-CH}_2\text{-C(=O)O-CH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C(=O)O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C(=O)O-(CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C(=O)O-(CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C(=O)O-(CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C(=O)O-(CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等等, 其中每一个烷基独立地如上文所述。

“烷氧基烷基”是指 -(烷基)-O- (烷基), 其中每一个烷基独立地是如上所定义的烷基, 烷氧基烷基包括 $\text{-CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、
10 $\text{-(CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-(CH}_2)_2\text{O(CH}_2)_2\text{CH}_3$ 等等。

“芳基”是指含有 5-10 个环原子的碳环芳香基团。代表性例子包括但不限于苯基、甲苯基、苊基、茚基、茚基、奥基、吡啶基和萘基, 以及苯并稠合碳环部分, 包括 5,6,7,8-四氢萘基。碳环芳香基团可以是未取代或取代的。在一个实施方案中, 碳环芳香基团是苯基。

15 “芳氧基”是指 -O- 芳基, 其中芳基如上文所定义。芳氧基可以是未取代或取代的。在一个实施方案中, 芳氧基的芳环是苯基。

“芳基烷基”是指 -(烷基)- (芳基), 包括 $\text{(CH}_2)_1$ 苯基、 $\text{-(CH}_2)_2$ 苯基、 $\text{-(CH}_2)_3$ 苯基、 -CH(苯基)_2 、 -CH(苯基)_3 、 $\text{-(CH}_2)_1$ 甲苯基、 $\text{-(CH}_2)_1$ 苊基、 $\text{-(CH}_2)_1$ 茚基、 $\text{-(CH}_2)_1$ 茚基、 $\text{-(CH}_2)_1$ 奥基、 $\text{-(CH}_2)_1$ 吡啶基、 $\text{-(CH}_2)_1$ 萘基等等, 其中烷
20 基和芳基如上文所定义。

“芳基烷氧基”是指 -O- (烷基)- (芳基), 包括 $\text{-O-(CH}_2)_2$ 苯基、 $\text{-O-(CH}_2)_3$ 苯基、 -O-CH(苯基)_2 、 -O-CH(苯基)_3 、 $\text{-O-(CH}_2)_1$ 甲苯基、 $\text{-O-(CH}_2)_1$ 苊基、

-O-(CH₂)苄基、-O-(CH₂)茚基、-O-(CH₂)奥基、-O-(CH₂)吡啶基、-O-(CH₂)萘基等等，其中烷基和芳基如上文所定义。

“芳氧基烷基”是指-(烷基)-O-(芳基)，包括-CH₂-O-(苯基)、-(CH₂)₂-O-苯基、-(CH₂)₃-O-苯基、-(CH₂)-O-甲苯基、-(CH₂)-O-萘基、-(CH₂)-O-苄基、-(CH₂)-O-茚基、-(CH₂)-O-奥基、-(CH₂)-O-吡啶基、-(CH₂)-O-萘基等
5 等，其中烷基和芳基如上文所定义。

“环烷基”是指含有碳和氢原子而没有碳碳多重键的饱和单环或多环。环烷基的例子包括但不限于(C₃-C₇)环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基，以及饱和环和二环萜。环烷基可以是未取代
10 或取代的。在一个实施方案中，环烷基是单环或二环。

“环烷氧基”是指-O-(烷环基)，包括-O-环丙基、-O-环丁基、-O-环戊基、-O-环己基、-O-环庚基等等，其中环烷基如上文所定义。

“环烷基烷氧基”是指-O-(烷基)-(环烷基)，包括-O-CH₂-环丙基、-O-(CH₂)₂-环丙基、-O-(CH₂)₃-环丙基、-O-(CH₂)₄-环丙基、-O-CH₂-环丁基、-O-CH₂-环戊基、-O-CH₂-环己基、-O-CH₂-环庚基等等，其中环烷基
15 和烷基如上文所定义。

“氨基烷氧基”是指-O-(烷基)-NH₂，例如-O-CH₂-NH₂、-O-(CH₂)₂-NH₂、-O-(CH₂)₃-NH₂、-O-(CH₂)₄-NH₂、-O-(CH₂)₅-NH₂ 等等，其中烷基如上文所定义。

“单烷氨基”是指-NH(烷基)，例如-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH(CH₂)₂CH₃、-NH(CH₂)₃CH₃、-NH(CH₂)₄CH₃、-NH(CH₂)₅CH₃ 等等，其中烷基如上文所定义。

20

“二烷基氨基”是指-N(烷基)(烷基, 包括-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂, -N((CH₂)₂CH₃)₂、-N(CH₃)(CH₂CH₃)等等, 其中每一个烷基独立地是上文所定义的烷基。

“单烷基氨基烷氧基”是指-O-(烷基)-NH(烷基), 包括-O-(CH₂)-NHCH₃、
5 -O-(CH₂)-NHCH₂CH₃、-O-(CH₂)-NH(CH₂)₂CH₃、-O-(CH₂)-NH(CH₂)₃CH₃、
-O-(CH₂)-NH(CH₂)₄CH₃、-O-(CH₂)-NH(CH₂)₅CH₃、-O-(CH₂)₂-NHCH₃ 等等, 其中每一个烷基独立地是上文所定义的烷基。

“二烷基氨基烷氧基”是指-O-(烷基)-N-(烷基)(烷基), 包括
-O-(CH₂)-N(CH₃)₂、-O-(CH₂)-N(CH₂CH₃)₂、-O-(CH₂)-N((CH₂)₂CH₃)₂、
10 -O-(CH₂)-N(CH₃)(CH₂CH₃)等等, 其中每一个烷基独立地是如上所定义的烷基。

“芳基氨基”是指-NH(芳基), 包括-NH(苯基)、-NH(甲苯基)、-NH(苄基)、-NH(苊基)、-NH(茚基)、-NH(萘基)、-NH(蒽基)、-NH(吡啶基), -NH(萘基)等等, 其中芳基如上文所定义。

15 “芳基烷氨基”是指-NH-(烷基)-(芳基), 包括-NH-CH₂-(苯基)、
-NH-CH₂-(甲苯基)、-NH-CH₂-(苄基)、-NH-CH₂-(苊基)、-NH-CH₂-(茚基)、
-NH-CH₂-(萘基)、-NH-CH₂-(蒽基)、-NH-CH₂-(吡啶基)、-NH-CH₂-(萘基)、-NH-(CH₂)₂-(苯基)等等, 其中烷基和芳基如上文所定义。

“烷基氨基”是指如上文所定义的单烷基氨基或二烷基氨基, 例如-N(烷基)(烷基), 包括-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N((CH₂)₂CH₃)₂、
20 -N(CH₃)(CH₂CH₃), 其中每一个烷基独立地是上文所定义的烷基, 和
-N(烷基)(烷基), 包括-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N((CH₂)₂CH₃)₂、
-N(CH₃)(CH₂CH₃)等等, 其中每一个烷基独立地是上文所定义的烷基。

“环烷基氨基”是指-NH-(环烷基),其中环烷基如上文所定义,包括-NH-环丙基、-NH-环丁基、-NH-环戊基、-NH-环己基、-NH-环庚基等等。

“羧基”是指-COOH。

“环烷基烷基氨基”是指-NH-(烷基)-(环烷基),包括-NH-CH₂-环丙基、
5 -NH-CH₂-环丁基、-NH-CH₂-环戊基、-NH-CH₂-环己基、-NH-CH₂-环庚基、-NH-(CH₂)₂-环丙基等等,其中烷基和环烷基如上文所定义。

“氨基烷基”是指-(烷基)-NH₂,包括-CH₂-NH₂、-(CH₂)₂-NH₂、-(CH₂)₃-NH₂、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₅-NH₂等等,其中烷基如上文所定义。

“单烷基氨基烷基”是指-(烷基)-NH(烷基),包括-CH₂-NH-CH₃、
10 -CH₂-NHCH₂CH₃、-CH₂-NH(CH₂)₂CH₃、-CH₂-NH(CH₂)₃CH₃、
-CH₂-NH(CH₂)₄CH₃、-CH₂-NH(CH₂)₅CH₃、-(CH₂)₂-NH-CH₃等等,其中每一个烷基独立地是上文所定义的烷基。

“二烷基氨基烷基”是指-(烷基)-N(烷基)(烷基),包括-CH₂-N(CH₃)₂、
-CH₂-N(CH₂CH₃)₂、-CH₂-N((CH₂)₂CH₃)₂、-CH₂-N(CH₃)(CH₂CH₃)、
15 -(CH₂)₂-N(CH₃)₂等等,其中每一个烷基独立地是如上所定义的烷基。

“杂芳基”是指具有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子并含有至少一个碳原子的 5-10 元芳香杂环,包括单环和二环系统。代表性杂芳基是三唑基、四唑基、噁二唑基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、喹啉基、吡咯基、吲哚基、噁唑基、苯并噁唑基、咪唑基、
20 苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、嘧啶基、氧杂环丁烷基、氮杂卓基、哌嗪基、吗啉基、二噁烷基、硫杂环丁烷基和噁唑基。

“杂芳基烷基”是指-(烷基)-(杂芳基)，其中烷基和杂芳基如上文所定义，包括-CH₂-三唑基、-CH₂-四唑基、-CH₂-噁二唑基、-CH₂-吡啶基、-CH₂-呋喃基、-CH₂-苯并呋喃基、-CH₂-噻吩基、-CH₂-苯并噻吩基、-CH₂-喹啉基、-CH₂-吡咯基、-CH₂-吲哚基、-CH₂-噁唑基、-CH₂-苯并噁唑基、-CH₂-咪唑基、-CH₂-苯并咪唑基、-CH₂-噻唑基、-CH₂-苯并噻唑基、-CH₂-异噻唑基、-CH₂-吡唑基、-CH₂-异噻唑基、-CH₂-哒嗪基、-CH₂-嘧啶基、-CH₂-吡嗪基、-CH₂-三嗪基、-CH₂-噌啉基、-CH₂-酞嗪基、-CH₂-喹唑啉基、-CH₂-嘧啶基、-CH₂-氧杂环丁烷基、-CH₂-氮杂卓基、-CH₂-哌嗪基、-CH₂-吗啉基、-CH₂-二噁烷基、-CH₂-硫杂环丁烷基、-CH₂-噁唑基、-(CH₂)₂-三唑基等等。

“杂环”是指 5-7 元单环或 7-10 元双环，所述杂环是含有 1-4 个独立地选自 N, O 和 S 的杂原子的饱和或不饱和环，其中 N 和 S 杂原子可以任选地被氧化，N 杂原子可以任选地季铵化，包括上述任一杂环与苯环稠合的双杂环。杂环可以通过杂原子或碳原子相连。杂环包括如上所定义的杂芳基。代表性的杂环包括吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、乙内酰脲基、戊内酰胺基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等等。

“与苯基稠合的杂环”是指与苯基环上两个相邻的碳原子相连的如上所定义的杂环。

“杂环烷基”是指-(烷基)-(杂环)，其中烷基和杂环如上文所定义，包括-CH₂-吗啉基、-CH₂-吡咯烷酮基、-CH₂-吡咯烷基、-CH₂-哌啶基、-CH₂-乙内酰脲基、-CH₂-戊内酰胺基、-CH₂-环氧乙烷基、-CH₂-氧杂环丁烷基、

-CH₂-四氢呋喃基、-CH₂-四氢吡喃基、-CH₂-四氢吡啶基、-CH₂-四氢嘧啶基、-CH₂-四氢噻吩基、-CH₂-四氢噻喃基、-CH₂-四氢嘧啶基、-CH₂-四氢噻吩基、-CH₂-四氢噻喃基等等。

在本发明中使用的术语“取代的”是指上述任意基团(即芳基、芳基烷
5 基、杂环和杂环烷基),其中该基团的至少一个氢原子被取代基取代或替代。在一个实施方案中,被取代的基团的每个碳原子被不超过两个取代基取代。在另一个实施方案中,被取代的基团的每个碳原子被不超过一个取代基取代。在酮取代基的情况下中,两个氢原子被一个氧原子取代,氧原子通过一个双键连接在碳上。取代基包括卤素、羟基、烷基、卤代
10 烷基、单或二取代氨基烷基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基、-NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aC(=O)NR_aR_b、-NR_aC(=O)OR_b-NR_aSO₂R_b、-OR_a、-C(=O)R_aC(=O)OR_a-C(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-NR_aSO₂R_b,或式-Y-Z-R_a,其中Y是烷二基或直接的键,Z是-O-、-S-、-N(R_b)-、-C(=O)-、-C(=O)O-、
15 -OC(=O)-、-N(R_b)C(=O)-、-C(=O)N(R_b)-或直接的键,其中R_a和R_b相同或不同并且独立地是氢、氨基、烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂环、或杂环烷基,或者R_a和R_b与它们相连的氮原子一起形成杂环。

“卤代烷基”是指一个或多个氢原子被卤素取代的如上所定义的烷基,包括-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CBr₃、-CHBr₂、-CH₂Br、-CCl₃、-CHCl₂、
20 -CH₂Cl、-Cl₃、-CHI₂、-CH₂I、-CH₂-CF₃、-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂F、-CH₂-CBr₃、-CH₂-CHBr₂、-CH₂-CH₂Br、-CH₂-CCl₃、-CH₂-CHCl₂、-CH₂-CH₂Cl、-CH₂-Cl₃、-CH₂-CHI₂、-CH₂-CH₂I等等,其中卤素如上文所述。

“羟烷基”是指一个或多个氢原子被羟基取代的如上所定义的烷基，包括 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 等等。

“羟基”是指 $-\text{OH}$ 。

5 “磺酰基”是指 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。

“磺酰基烷基”是指 $-\text{SO}_2-(\text{烷基})$ ，包括 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等等，其中烷基如上文所述。

“亚磺酰基烷基”是指 $-\text{SO}-(\text{烷基})$ ，包括 $-\text{SO}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
10 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等等，其中烷基如上文所述。

“磺酰氨基烷基”是指 $-\text{NHSO}_2-(\text{烷基})$ ，包括 $-\text{NHSO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等等，其中烷基如上文所述。

15 “硫代烷基”是指 $-\text{S}-(\text{烷基})$ ，包括 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等等，其中烷基如上文所述。

在本发明中，所使用的术语“JNK 抑制剂”指能够在体内或体外抑制 JNK 活性的化合物。JNK 抑制剂的形式可以为其药学上可接受的盐、游离碱、溶剂化物、水合物、立体异构体、包含物或前药。可以使用包括
20 第 5 部分所公开的本领域已知的分析或动物模型测定这些抑制剂的活性。在一个实施方案中，JNK 抑制剂是结构(I)-(III)的化合物。

“JNK”是指由 JNK1、JNK2、JNK3 基因表达的蛋白或其异型(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))。

在本发明中，术语“石棉相关性疾病、病症或综合症”、“与石棉接触
5 有关的疾病或病症”以及“与石棉中毒有关的疾病或病症”是指与石棉接
触或石棉中毒有关或涉及到它们的疾病、病症、综合症或异常。这些术
语包括良性和恶性疾病或病症，包括但不限于间皮瘤、纤维症、石棉沉
滞症、恶性胸腔积液、良性渗出性积液、胸膜蚀斑、胸膜钙化、扩散性
胸膜增厚、圆形肺不张、纤维化块、和肺癌。在特定实施方案中，这些
10 术语不包括肺癌。而在另一个实施方案中，不包括纤维症。

在本发明中，短语“有效量”当与 JNK 抑制剂连用时，是指治疗、预
防和/或控制石棉相关性疾病或病症的有效的 JNK 抑制剂的量。

在本发明中，短语“有效量”当与另一活性试剂连用时，是指当 JNK
抑制剂发挥治疗或预防活性时，给予的用于治疗、预防和/或控制石棉相
15 关性疾病或病症的其它活性试剂的量。

在本发明中，术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的的无
毒酸或碱制备的盐，包括无机酸和碱、有机酸和碱。适合的药学上可接
受的 JNK 抑制剂碱加成盐包括但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌等
金属盐，或赖氨酸、*N,N'*-二苄乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、
20 乙二胺、葡甲胺(*N*-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因制备的有机盐。适合的无
毒酸包括但不限于无机和有机酸，例如乙酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、
苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、糠
酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、羧乙酸、氢溴酸、

盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟耐酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸。具体的无毒酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。因此具体的盐的例子包括盐酸盐和甲磺酸盐。其它物质是本领域已知的，例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing, Easton PA(1990) 或 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第 19 版, Mack Publishing, Easton PA(1995)。

除非另有说明，本发明所用的术语“包合物”是指晶格形式的 JNK 抑制剂，或共盐，其晶格内包含内部截留了客体分子(例如溶剂或水)的空间(例如孔道)。

除非另有说明，本发明所用的术语“水合物”是指 JNK 抑制剂或其盐，其进一步包含有化学计算量或非化学计算量的通过非共价分子间力结合的水。

除非另有说明，本发明所用的术语“多晶型”是指 JNK 抑制剂的特定晶形排列。多晶型可以使用不同的工作条件和/或溶剂获得。具体地，多晶型通过在特定溶剂中重结晶 JNK 抑制剂来制备。

除非另有说明，本发明所用的术语“前药”是指 JNK 抑制剂衍生物，其在生物学条件(体外或体内)下可以水解、氧化或发生其它反应而提供活性化合物(尤其是 JNK 抑制剂)。前药的实例包括但不限于含有可生物水解部分如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的脲和可生物水解的磷酸酯类似物的 JNK 抑制剂的衍生物。优选地，带有羧基官能团的化合物的前药是该羧酸的低级烷基酯。通过酯化分子上的任何羧酸部分可以容易地

形成羧酸酯。前药一般可以用众所周知的方法来进行制备，例如在 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 第6版. (Donald J. Abraham 编, 2001, Wiley)和 *Design of Applications of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)中描述的方法来制备。

除非另有说明，本发明所用的术语“立体异构体”或“立体异构纯”指含有化合物的一种立体异构体，并且基本上不含有该化合物的其它立体异构体。例如，具有一个手性中心的立体异构体纯的化合物基本上不含有该化合物的相反对映异构体。具有两个手性中心的立体异构体纯的化合物基本上不含该化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构体纯的化合物包括大于约80%重量的该化合物的一种立体异构体和少于约20%重量的该化合物的其它立体异构体；更优选包括大于约90%重量的该化合物的一种立体异构体和少于约10%重量的该化合物的其它立体异构体；更优选包括大于约95%重量的该化合物的一种立体异构体和少于约5%重量的该化合物的其它立体异构体；最优选包括大于约97%重量的该化合物的一种立体异构体和少于约3%重量的该化合物的其它立体异构体。

4. 发明详述

本发明的第一实施方案包括治疗、预防或控制石棉相关性疾病或病症的方法，所述方法包括给有此需要的患者施用有效量的 JNK 抑制剂。

本发明的另一实施方案包括适用于治疗、预防或控制石棉相关性疾病或病症的药物组合物，所述组合物包含有效量的 JNK 抑制剂。

本发明还包括适用于治疗、预防或控制石棉相关性疾病或病症的单一单位剂型，所述剂型包含有效量的 JNK 抑制剂和任选的介质、载体或赋形剂。

5 本发明的另一个实施方案包括适用于治疗、预防或控制石棉相关性疾病或病症的试剂盒，所述试剂盒包括：包含有效量的 JNK 抑制剂的药物组合物。本发明还包括包含单一单位剂型的试剂盒。

不受任何理论的限制，相信 JNK 抑制剂在治疗、预防或控制石棉相关性疾病或病症中与某些第二活性试剂可以以互补或协同的方式起作用。因此，本发明的一实施方案包括治疗、预防和/或控制石棉相关性疾病或病症的方法，所述方法包括给有此需要的患者施用有效量的 JNK 抑制剂和有效量的第二活性试剂。

第二活性试剂的实例包括但不限于用于治疗或预防间皮瘤的常用治疗剂，例如抗癌试剂、抗生素、抗炎性试剂、甾族化合物、细胞因子、免疫调节剂、免疫抑制剂、和在例如 *Physician's Desk Reference 2003* 中
15 记载的可以缓解或减轻石棉相关性疾病或病症的其它治疗剂。

相信 JNK 抑制剂可以减轻或消除与施用用来治疗石棉相关性疾病或病症的常规治疗剂有关的不利作用，从而可以给患者施用更大量的该试剂和/或提高患者依从性。因此，本发明的另一实施方案包括逆转、减轻或避免石棉相关性疾病或病症患者中与施用第二活性试剂有关的不利
20 作用的方法，所述方法包括给有此需要的患者施用有效量的 JNK 抑制剂。

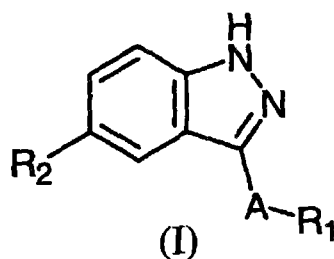
本发明还包括药物组合物、单一单位剂型和试剂盒，其包含有效量的 JNK 抑制剂和有效量的第二活性试剂。

如本文其它部分所述，石棉相关性疾病或病症的症状可用化疗、手术、放疗、光动力学疗法、免疫疗法、和/或基因疗法来治疗。不受任何理论的限制，相信这些常规治疗与 JNK 抑制剂联合应用能够为石棉相关性疾病或病症提供独特有效的治疗。因此，本发明包括治疗、预防或控制石棉相关性疾病或病症的方法，所述方法包括在化疗、手术、放疗、光动力学疗法、免疫疗法、基因疗法和/或其它基于非药物的常规治疗之前、期间或之后给患者(例如人)施用有效量的 JNK 抑制剂。

4.1 示例性 JNK 抑制剂

如上文所述，本发明涉及治疗、预防和/或控制石棉相关性疾病或病症的方法，该方法包括对此需要的患者施用有效量的 JNK 抑制剂。示例性的 JNK 抑制剂如下文所述。

在一个实施方案中，JNK 抑制剂具有结构式为(I)：



其中：

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

R_1 是芳基、杂芳基或与苯基稠合的杂环，每一个任选地被 1-4 个独立地选自 R_3 的取代基取代；

R_2 是 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、

$-(\text{CH}_2)_b\text{NR}_5\text{C}(=\text{O})\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_b\text{NR}_5\text{C}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_b\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_b\text{OR}_5$ 、
 $-(\text{CH}_2)_b\text{SO}_d\text{R}_5$ 或 $-(\text{CH}_2)_b\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$;

a 是 1、2、3、4、5 或 6;

b 和 c 相同或不同, 在每种情况下独立地选自 0、1、2、3 或 4;

5 d 在每种情况下为 0、1 或 2;

R_3 在每种情况下独立地选自卤素、羟基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟烷基、芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{OR}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、
 10 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_b\text{OR}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_b\text{R}_9$ 、
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{NR}_8\text{R}_9$, 或与苯基稠合的杂环;

R_4 是烷基、芳基、芳基烷基、杂环或杂环烷基, 每一个任选地被 1-4 个独立地选自 R_3 的取代基取代, 或者 R_4 是卤素或羟基;

R_5 、 R_6 和 R_7 相同或不同, 在每种情况下独立地是氢、烷基、芳基、
 15 芳基烷基、杂环或杂环烷基, 其中 R_5 、 R_6 和 R_7 分别任选地被 1-4 个独立选自 R_3 的取代基取代; 和

R_8 和 R_9 相同或不同, 在每种情况下独立地是氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂环、或杂环烷基, 或者 R_8 和 R_9 与一个或多个与它们相连的原子一起形成杂环, 其中每一个 R_8 、 R_9 和连接在一起形成杂环的 R_8 和 R_9
 20 任选地被 1-4 个独立地选自 R_3 的取代基取代。

在一个实施方案中, $-\text{A}-\text{R}_1$ 是苯基, 任选地被 1-4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、烷氧基、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{NR}_8\text{R}_9$, 其中 b 是 2 或 3, 并且 R_8 和 R_9 如上文所定义。

在另一个实施方案中, R_2 是 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 或 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$, 并且 b 是 0-4 的整数。

- 5 在另一个实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、3-三唑基或 5-四唑基, 其中 b 是 0, 及其中 R_8 和 R_9 如上文所定义。

在另一个实施方案中, R_2 是 3-三唑基或 5-四唑基。

在另一个实施方案中:

- 10 (a)- $A-R_1$ 是苯基, 任选地被 1-4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、烷氧基、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 和 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 其中 b 是 2 或 3; 和

(b) R_2 是 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、3-三唑基或 5-四唑基, 其中 b 是 0, 及其中 R_9 和 R_9 如上文所定义。

- 15 在另一个实施方案中:

(a)- $A-R_1$ 是苯基, 任选地被 1-4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、烷氧基、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 和 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 其中 b 是 2 或 3; 和

(b) R_2 是 3-三唑基或 5-四唑基。

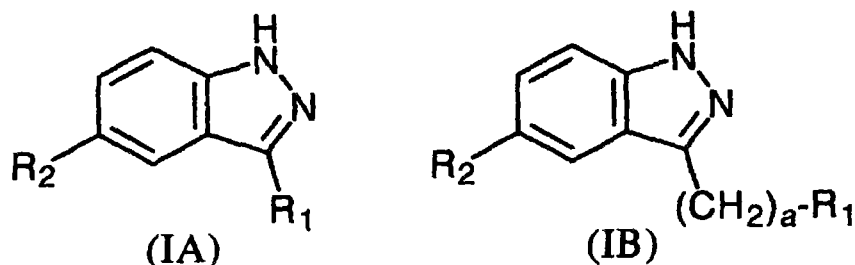
- 20 在另一个实施方案中, R_2 是 R_4 , R_4 是 3-三唑基, 任选地在其 5-位被下述基团取代:

(a) C_1 - C_4 直链或支链烷基, 其任选地被羟基、甲基氨基、二甲氨基或 1-吡咯烷基取代; 或

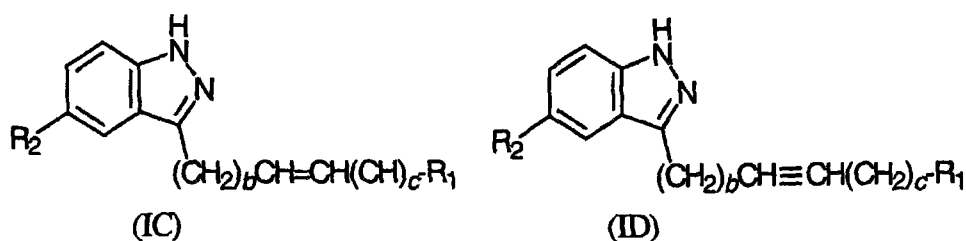
(b)2-吡咯烷基。

在另一个实施方案中, R_2 是 R_4 , R_4 是 3-三唑基, 任选地在其 5-位被下述基团取代: 甲基、正丙基、异丙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、1-(二甲基氨基)乙基、1-吡咯烷基甲基
5 或 2-吡咯烷基。

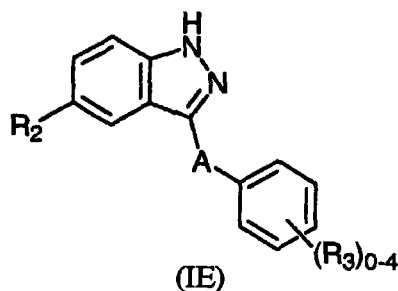
在另一个实施方案中, 当 A 是直接的键时, 结构(I)的化合物具有结构结构(IA), 当 A 是 $-(CH_2)_a-$ 时, 结构(I)的化合物具有结构结构(IB):



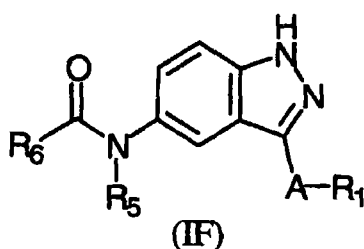
在另一个实施方案中, 当 A 是 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 时, 结构(I)的
10 化合物具有结构(IC), 当 A 是 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 时, 结构(I)的化合物具有结构(ID):



在本发明另一个实施方案中, 结构(I)的 R_1 是芳基或取代芳基, 例如苯基或取代苯基, 例如如下结构(IE):



在另一个实施方案中，结构(I)的 R_2 是 $-(CH_2)_bNR_4(C=O)R_5$ 。在此实施方案的一个方面中， $b=0$ 并且化合物具有结构(IF)：



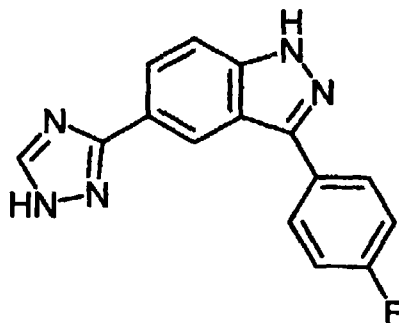
- 5 结构(I)的化合物的代表性 R_2 基团包括烷基(例如甲基和乙基)、卤素(例如氯和氟)、卤代烷基(例如三氟甲基)、羟基、烷氧基(例如甲氧基和乙氧基)、氨基、芳基烷氧基(例如苄氧基)、单或二烷基胺(例如 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-NHCH_2CH_3$)、 $-NHC(=O)R_4$ ，其中 R_6 是取代的或未取代的苯基或杂芳基(例如被羟基、羧基、氨基、酯、烷氧基、烷基、芳基、卤代
- 10 烷基、卤素、 $-CONH_2$ 和 $-CONH$ 烷基取代的苯基或杂芳基)、 $-NH$ (杂芳基烷基)(例如 $-NHCH_2$ (3-吡啶基)、 $-NHCH_2$ (4-吡啶基)、杂芳基(例如吡唑基、三唑基和四唑基)、 $-C(=O)NHR_6$ ，其中 R_6 是氢、烷基、或上文所定义的基团(例如 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ (H-羧基苯基)、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、芳基链烯基(例如苯基乙烯基、3-硝基苯基乙烯基、4-羧基苯基乙烯基)、杂芳基链烯基(例如 2-吡啶乙烯基、4-吡啶乙烯基)。
- 15

结构(I)的化合物的代表性 R_3 基团包括卤素(例如氯和氟)、烷基(例如甲基、乙基和异丙基)、卤代烷基(例如三氟甲基)、羟基、烷氧基(例如甲

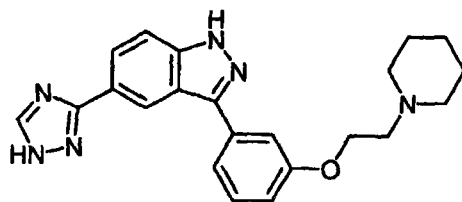
氧基、乙氧基、正丙氧基和异丁氧基)、氨基、单或二烷基胺(例如二甲
基胺)、芳基(例如苯基)、羧基、硝基、氰基、亚磺酰基烷基(例如甲基亚
磺酰基)、磺酰基烷基(例如甲磺酰基)、磺酰氨基烷基(例如-NHSO₂CH₃)、
5 -NR₈C(=O)(CH₂)₆OR₉(如 NHC(=O)CH₂OCH₃)、NHC(=O)R₉(例 如
-NHC(=O)CH₃、-NHC(=O)CH₂C₆H₅、-NHC(=O)(2-呋喃基))、和
-O(CH₂)₆NR₈R₉(例如-O(CH₂)₂N(CH₃)₂)。

结构(I)的化合物可以使用本领域技术人员已知的有机合成方法制
备,还可以使用2002年2月7日公开的国际专利公开号WO 02/10137(特
别是35页第1行至396页第12行的实施例1-430)中的方法制备,该专
10 利在此全文引用作为参考。另外,该申请还公开了这些化合物中的一些
例子。

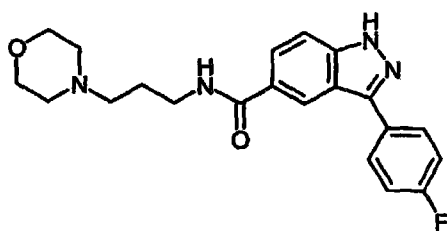
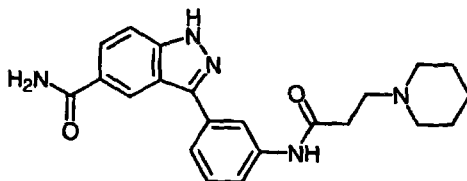
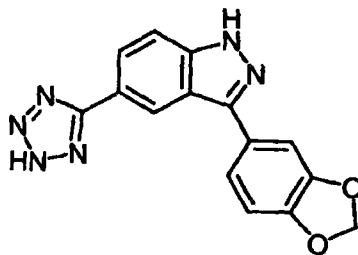
结构(I)的 JNK 抑制剂的示范性例子有:



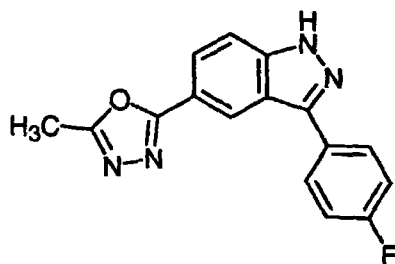
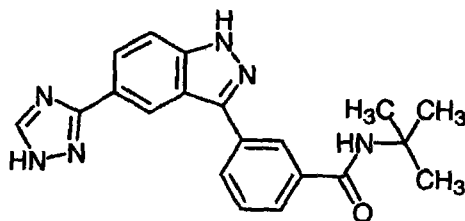
3-(4-氟-苯基)-5-(1H-[1,2,4]三唑-3-基)-1H-咪唑;



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

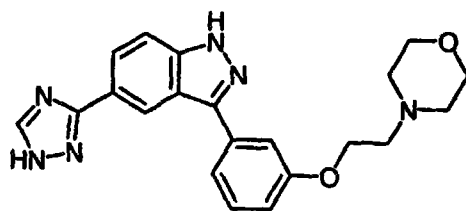
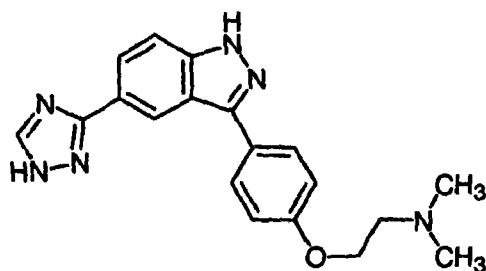
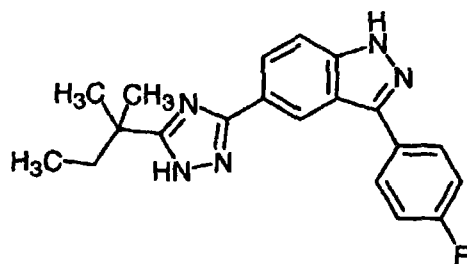
3-(4-氟-苯基)-1*H*-吲唑-5-羧酸(3-吗啉-4-基-丙基)-酰胺；3-[3-(3-哌啶-1-基-丙酰氨基)-苯基]-1*H*-吲唑-5-羧酸酰胺；

5

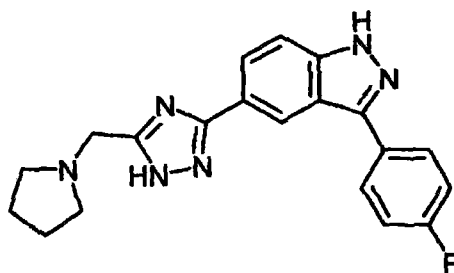
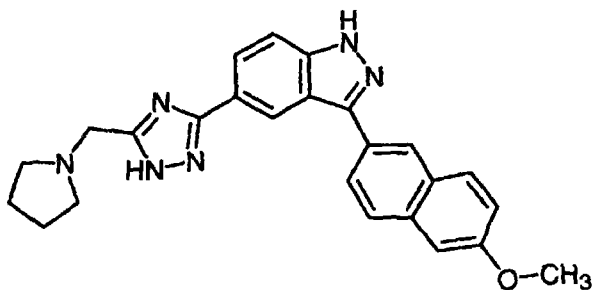
3-苯并[1,3]二氧杂环戊烷-5-基-5-(2*H*-四唑-5-基)-1*H*-吲唑；3-(4-氟-苯基)-5-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1*H*-吲唑；

10

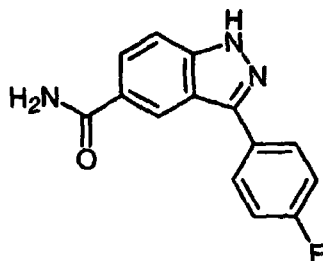
N-叔丁基-3-[5-(1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-1*H*-吲唑-3-基]-苯甲酰胺；

3-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-5-(1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-1*H*-吡唑；二甲基-(2-{4-[5-(1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-1*H*-吡唑-3-基]-苯氧基}-乙基)-胺；

5

5-[5-(1,1-二甲基-丙基)-1*H*-[1,2,4]三唑-3-基]-3-(4-氟-苯基)-1*H*-吡唑；3-(4-氟-苯基)-5-(5-吡咯烷-1-基甲基-1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-1*H*-吡唑；

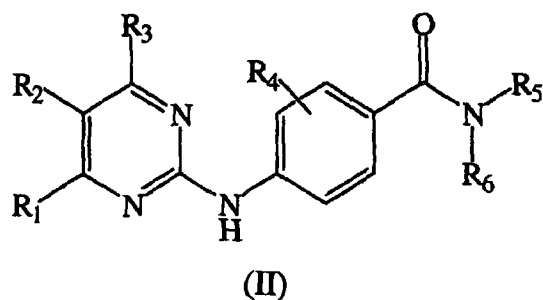
3-(6-甲氧基-萘-2-基)-5-(5-吡咯烷-1-基甲基-1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-1*H*-吡唑;
唑;



3-(4-氟-苯基)-1*H*-吡唑-5-羧酸酰胺;

5 及其药学上可接受的盐。

在另一个实施方案中, JNK 抑制剂具有如下结构(II):



其中:

R_1 是任选地被 1-4 个独立地选自 R_7 的取代基取代的芳基或杂芳基;

10 R_2 是氢;

R_3 是氢或低级烷基;

R_4 代表 1-4 个任选的取代基, 其中每个取代基相同或不同, 独立地选自卤素、羟基、低级烷基和低级烷氧基;

R_5 和 R_6 相同或不同, 独立地是 $-R_8$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)R_9$ 、

15 $-(CH_2)_aC(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$ 、

$-(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_bC(=O)R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$ 、

$(\text{CH}_2)_a\text{NR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_a\text{OR}_9$ 、 $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_c\text{R}_9$ 或 $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$;

或 R_5 和 R_6 与它们相连的 N 原子一起形成杂环或取代的杂环;

R_7 在每种情况下独立地是卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、烷基、

- 5 烷氧基、卤代烷基、酰氧基、硫代烷基、亚磺酰基烷基、磺酰基烷基、羟烷基、芳基、芳基烷基、杂环、取代的杂环、杂环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{OR}_9$ 、 $-\text{SO}_c\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_c\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{SO}_c\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_b\text{OR}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_b\text{R}_9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{NR}_8\text{R}_9$ ，或与苯基稠合的杂环;

- 10 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 相同或不同，在每种情况下分别独立地选自氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基;

或者 R_8 和 R_9 与它们相连的一个或多个原子形成杂环;

a 和 b 相同或不同，在每种情况下独立地选自 0、1、2、3 或 4; 和

c 在每种情况下为 0、1 或 2。

- 15 在一个实施方案中， R_1 是取代的或未取代的芳基或杂芳基。当 R_1 被取代时，其被一个或多个下文所述的取代基取代。在一个实施方案中，当 R_1 被取代时，其被卤素、 $-\text{SO}_2\text{R}_8$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_8\text{R}_9$ 取代。

- 在另一个实施方案中， R_1 是取代的或未取代的芳基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、喹啉基、吡咯基、吲哚基、噁唑基、苯并噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基，异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基或喹唑啉基。
- 20

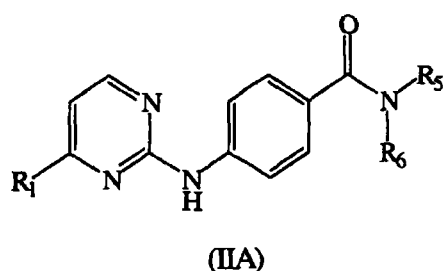
在另一个实施方案中， R_1 是取代或未取代的芳基或杂芳基。当 R_1 被取代时，其被一个或多个下文所述的取代基取代。在另一个实施方案中，当 R_1 被取代时，其被卤素、 $-\text{SO}_2\text{R}_8$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_8\text{R}_9$ 取代。

在另一个实施方案中， R_1 是取代或未取代的芳基，优选苯基。当 R_1 是取代的芳基时，取代基如下文所定义。在一个实施方案中，当 R_1 被取代时，其被卤素、 $-\text{SO}_2\text{R}_8$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_8\text{R}_9$ 取代。

在另一个实施方案中， R_5 和 R_6 与它们所连的 N 原子一起形成取代或未取代的含氮非芳香杂环，在一个实施方案中为哌嗪基、哌啶基或吗啉基。

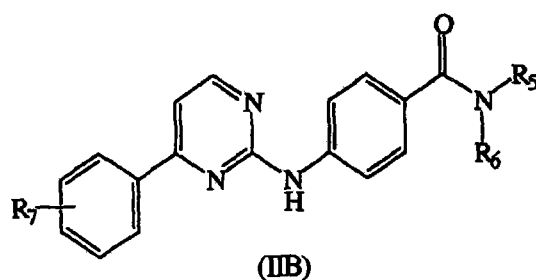
10 当 R_5 和 R_6 与它们所连的 N 原子一起形成取代的哌嗪基、哌啶基或吗啉基时，哌嗪基、哌啶基或吗啉基被一个或多个下文所述的取代基所取代。在一个实施方案中，在取代时，该取代基是烷基、氨基、烷氨基、烷氧基烷基、酰基、吡咯烷基或哌啶基。

15 在一个实施方案中， R_3 是氢并且 R_4 不存在，JNK 抑制剂具有如下结构(IIA)：



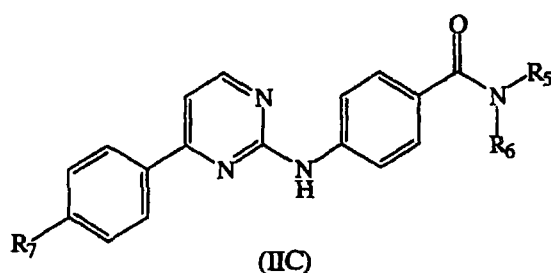
及其药学上可接受的盐。

在一个更特别的实施方案中， R_1 是任选地被 R_7 取代的苯基，具有如下结构(HB)：



及其药学上可接受的盐。

在进一步的实施方案中， R_7 处于苯基上与嘧啶相对的对位位置，表示为下结构(IIC)：



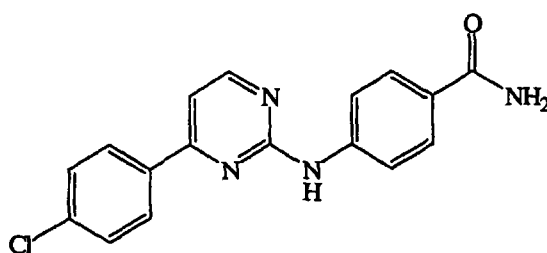
5

及其药学上可接受的盐。

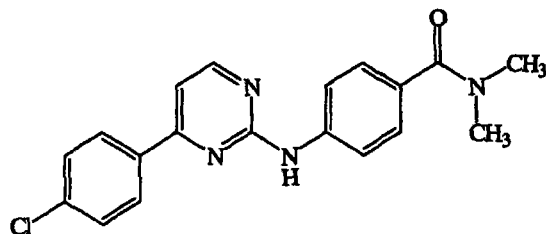
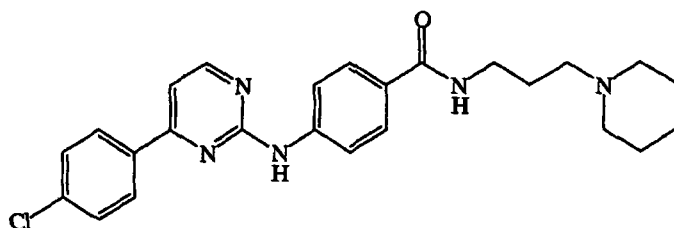
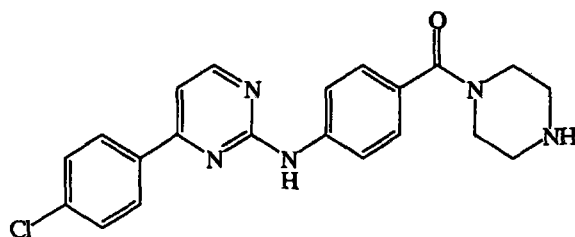
结构(II)的 JNK 抑制剂可以使用本领域技术人员已知的有机合成方法制备，还可以使用 2002 年 6 月 13 日公开的国际专利公开号 WO 02/46170(特别是第 23 页第 5 行至第 183 页第 25 行的实施例 1-27)中所述的方法进行制备，该申请在此全文引用作为参考。另外，该申请公开了

10 这些化合物的特定例子。

结构(II)的 JNK 抑制剂的示范性例子是：

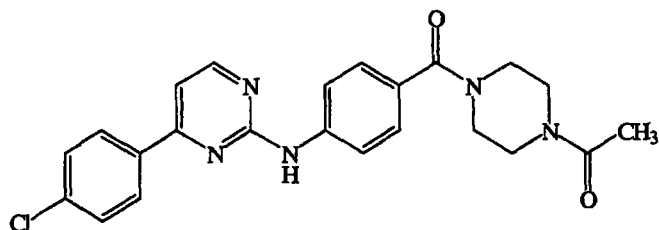


4-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酰胺；

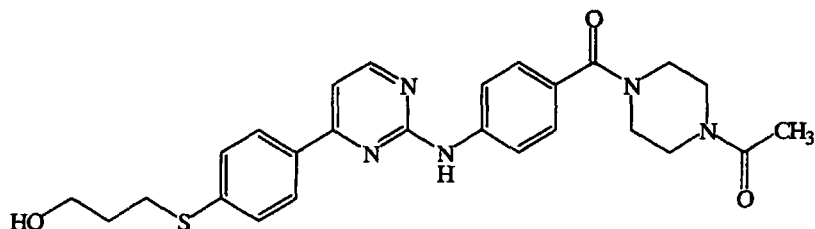
4-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-*N,N*-二甲基-苯甲酰胺;4-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-*N*-(3-哌啶-1-基-丙基)-苯甲酰胺;

5

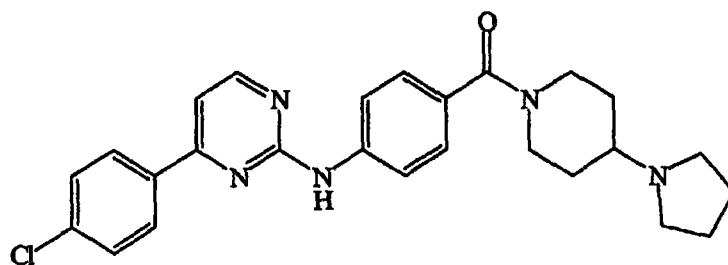
{4-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-哌嗪-1-基-甲酮;



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



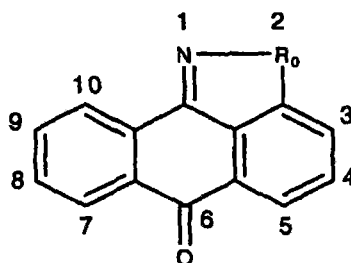
10 1-[4-(4-{4-[4-(3-羟基-丙硫基)-苯基]-嘧啶-2-基氨基}-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-乙酮;



{4-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-甲
酮；

及其药学上可接受的盐。

5 在另一个实施方案中，JNK 抑制剂具有如下结构(III)：

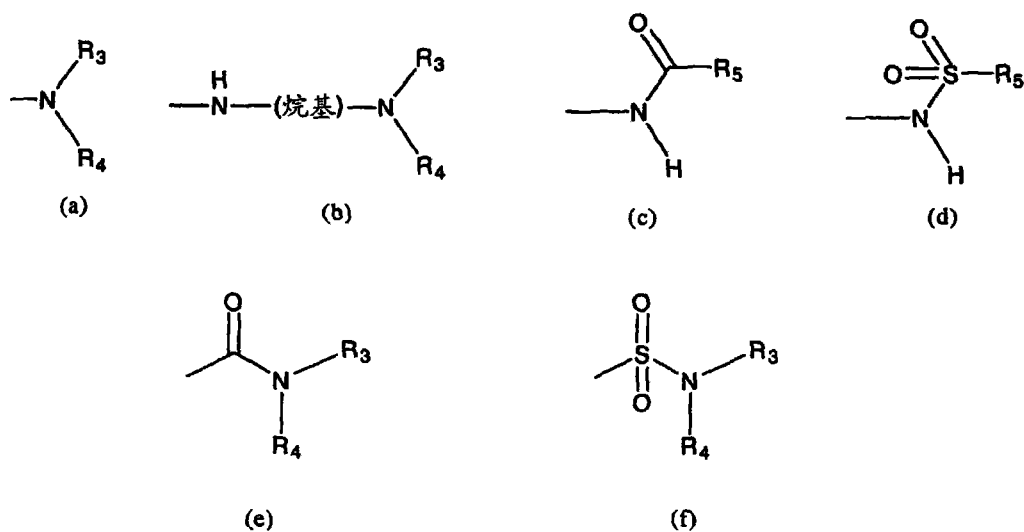


(III)

其中 R_0 是 -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、NH 或 -CH₂-；

结构(III)的化合物为：(i)未取代的，(ii)单取代并且具有第一取代基，
或(iii)二取代且具有一个第一取代基和一个第二取代基；

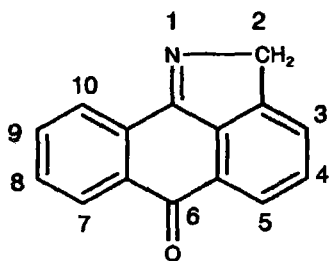
10 如果存在第一或第二取代基，则它们处于 3、4、5、7、8、9、或 10
位，其中如果存在，第一和第二取代基独立地是烷基、羟基、卤素、硝
基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳基、芳氧基、
芳基烷氧基、芳基烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧
基烷氧基、氨基烷氧基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或式(a)、
15 (b)、(c)、(d)、(e)、或(f)所代表的基团：



其中 R_3 和 R_4 连在一起且代表亚烷基或含有杂原子的环亚烷基, 或者 R_3 和 R_4 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基; 和

R_5 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳基氨基、芳基烷氨基、环烷氨基、环烷基烷氨基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

10 在另一个实施方案中, JNK 抑制剂具有如下结构(IIIA):



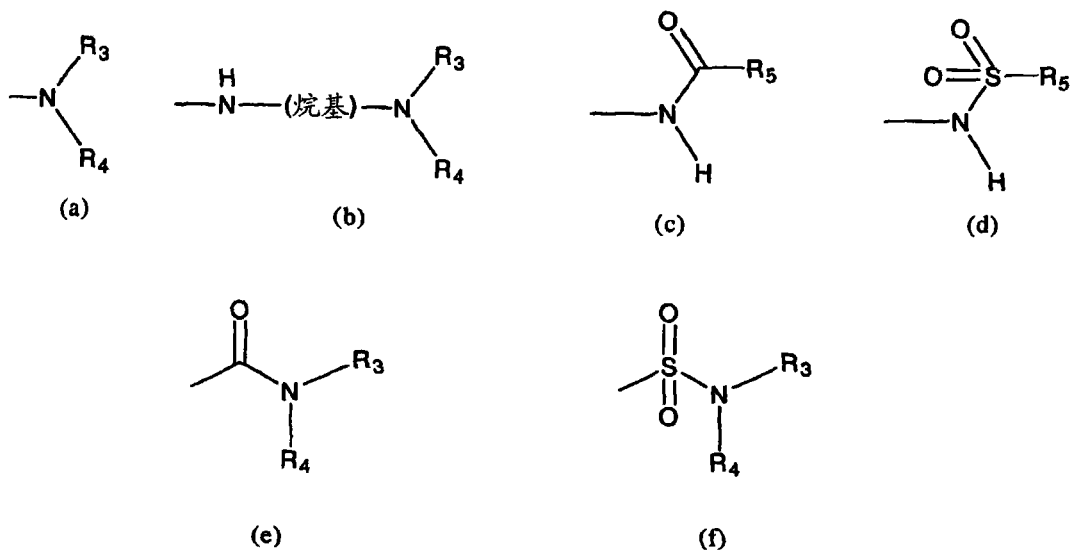
2H-二苯并[cd,g]吲哚-6-酮

(IIIA)

为：(i)未取代的，(ii)单取代并且具有第一取代基，或(iii)二取代且具有一个第一取代基和一个第二取代基；

如果存在第一或第二取代基，则它们处于 3、4、5、7、8、9、或 10 位；

- 5 其中如果存在，第一和第二取代基独立地是烷基、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨基烷氧基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、或(f)所代表的基团：



10

其中 R₃ 和 R₄ 连在一起且代表亚烷基或含有杂原子的环亚烷基，或者 R₃ 和 R₄ 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基；和

- 15 R₅ 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳基氨

基、芳基烷氨基、环烷基氨基、环烷基烷氨基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

结构(IIIA)的化合物的亚类中第一或第二取代基处于 5、7 或 9 位。

在一个实施方案中，第一或第二取代基处于 5 或 7 位。

- 5 结构(IIIA)的化合物的第二亚类中第一或第二取代基处于 5、7 或 9 位；

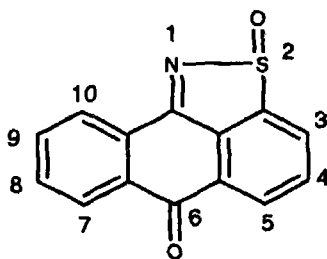
第一或第二取代基独立地是烷氧基、芳氧基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、二-烷氨基烷基、或者式(a)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团：

R_3 和 R_4 独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或环烷基烷基；

10 和

R_5 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或环烷基烷基。

在另一个实施方案中，JNK 抑制剂具有如下结构(IIIB)：



2-氧-2H-21⁴-苊[9,1-cd]异噻唑-6-酮

15

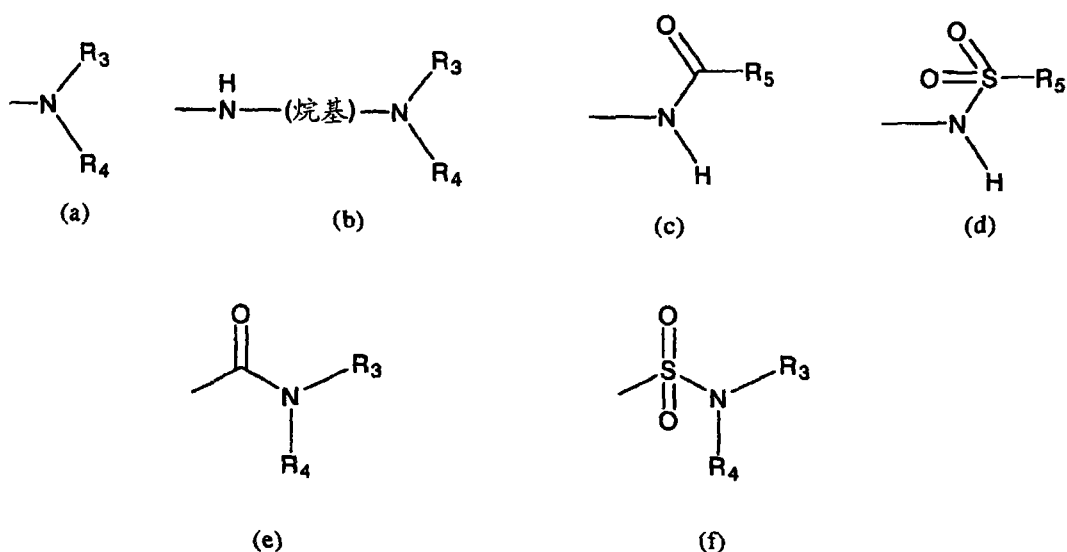
(IIIB)

为：(i)未取代的，(ii)单取代并且具有第一取代基，或(iii)二取代且具有一个第一取代基和一个第二取代基；

如果存在第一或第二取代基，则它们处于 3、4、5、7、8、9、或 10 位；

其中如果存在, 第一和第二取代基独立地是烷基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨基烷氧基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或式(a)、

5 (b)、(c)、(d)、(e)、或(f)所代表的基团:



其中 R₃ 和 R₄ 连在一起且代表亚烷基或含有杂原子的环亚烷基, 或者 R₃ 和 R₄ 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基; 和

R₅ 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳基氨基、芳基烷氨基、环烷氨基、环烷基烷氨基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

15 结构(IIIB)的化合物的亚类中第一或第二取代基处于 5、7 或 9 位。
在一个实施方案中, 第一或第二取代基处于 5 或 7 位。

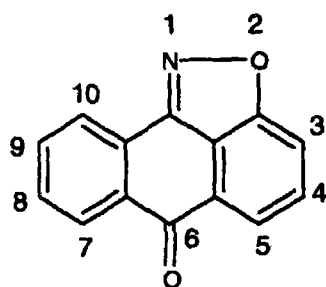
结构(IIIB)的化合物的第二亚类中,第一或第二取代基独立地是烷氧基、芳氧基、或者式(a)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团:

R_3 和 R_4 独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或环烷基烷基;

和

5 R_5 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或环烷基烷基。

在另一个实施方案中, JNK 抑制剂具有如下结构(IIIC):



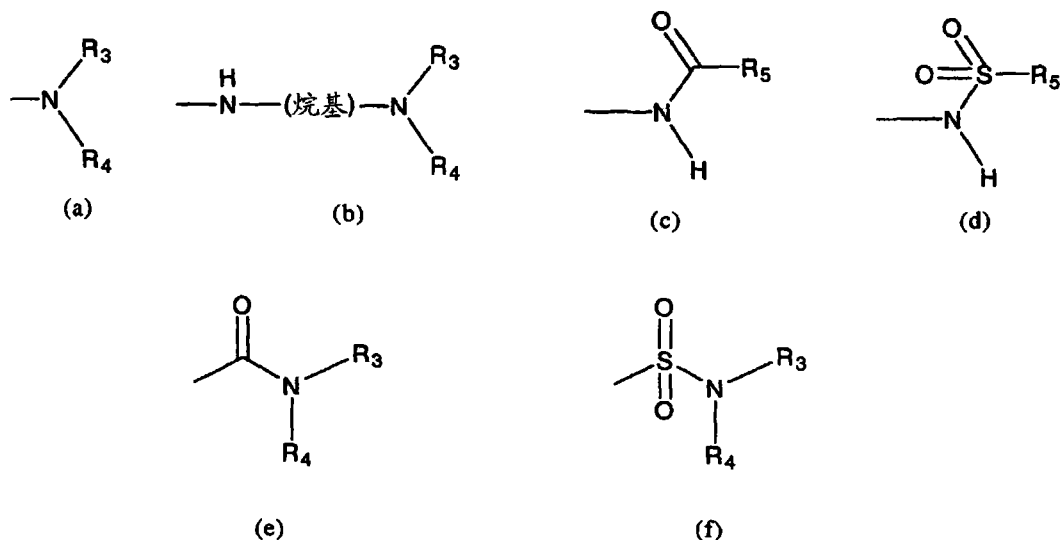
2-氧杂-1-氮杂-蒽(aceanthrylen)异噻唑-6-酮

(IIIC)

10 为: (i)单取代并且具有第一取代基, 或(ii)二取代且具有一个第一取代基和一个第二取代基;

如果存在第一或第二取代基, 则它们处于 3、4、5、7、8、9、或 10 位;

其中如果存在, 第一和第二取代基独立地是烷基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨基烷氧基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、或(f)基团:



其中 R₃ 和 R₄ 连在一起且代表亚烷基或含有杂原子的环亚烷基, 或者 R₃ 和 R₄ 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基;

5 基; 和

R₅ 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳基氨基、芳基烷氨基、环烷氨基、环烷基烷氨基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

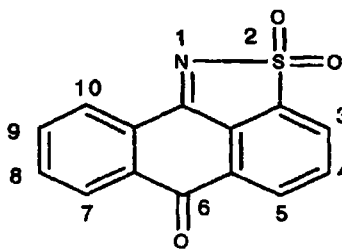
10 结构(IIIC)的化合物的亚类中第一或第二取代基处于 5、7 或 9 位。
在一个实施方案中, 第一或第二取代基处于 5 或 7 位。

结构(IIIC)的化合物的第二亚类中, 第一或第二取代基独立地是烷氧基、芳氧基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、二-烷氨基烷基、或者式(a)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团:

15 R₃ 和 R₄ 独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或环烷基烷基;
和

R₅ 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或环烷基烷基。

在另一个实施方案中, JNK 抑制剂具有如下结构(IIID):

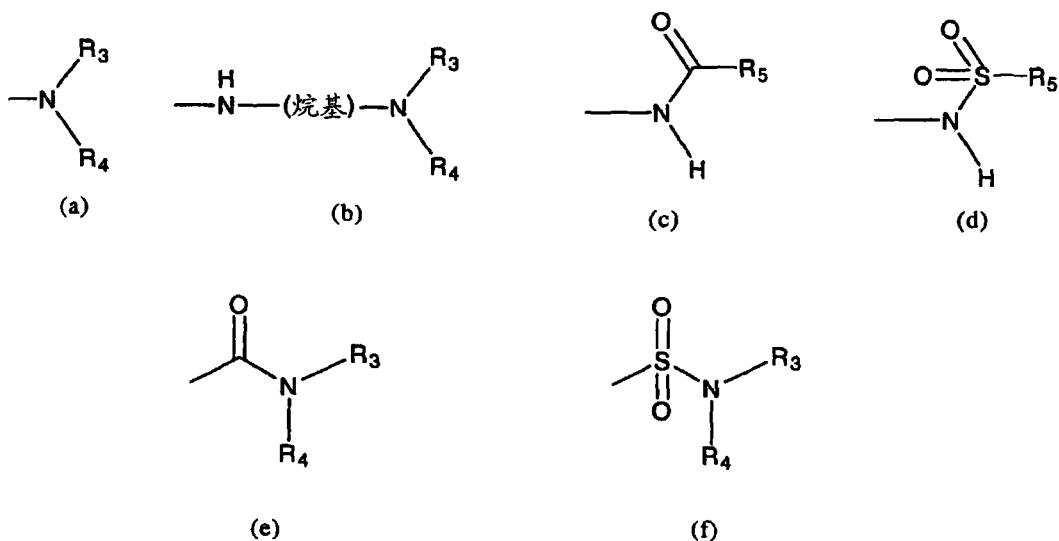


2,2-二氧基-2H-21⁶-蒽[9,1-cd]异噻唑-6-酮

(IIID)

- 5 为: (i)单取代并且具有一个处于 5、7 或 9 位的第一取代基, (ii)二取代且具有处于 5 位的第一取代基和处于 7 位的第二取代基, (iii)二取代且具有处于 5 位的第一取代基和处于 9 位的第二取代基, 或(iv)二取代且具有处于 7 位的第一取代基和处于 9 位的第二取代基;

其中如果存在, 第一和第二取代基独立地是烷基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨基烷氧基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、或(f)所代表的基团:



其中 R₃ 和 R₄ 连在一起且代表亚烷基或含有杂原子的环亚烷基,或者 R₃ 和 R₄ 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基; 和

- 5 R₅ 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳基氨基、芳基烷氨基、环烷氨基、环烷基烷氨基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

结构(IIID)的化合物的亚类中第一或第二取代基处于 5 或 7 位。

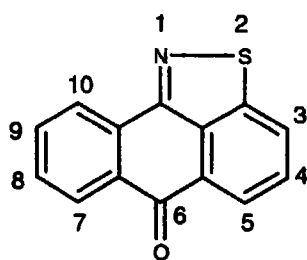
- 10 结构(IIID)的化合物的第二亚类中, 第一或第二取代基独立地是烷基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨基烷氧基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或式(a)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团。

- 15 结构(IIId)的化合物的另一个亚类中, 第一或第二取代基独立地是烷氧基、芳氧基、或式(a)、(c)、(d)、(e)或(f)所代表的基团。

R₃ 和 R₄ 独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或环烷基烷基;
和

R₅ 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或环烷基烷基。

- 20 在另一个实施方案中, JNK 抑制剂具有如下结构(IIIE):

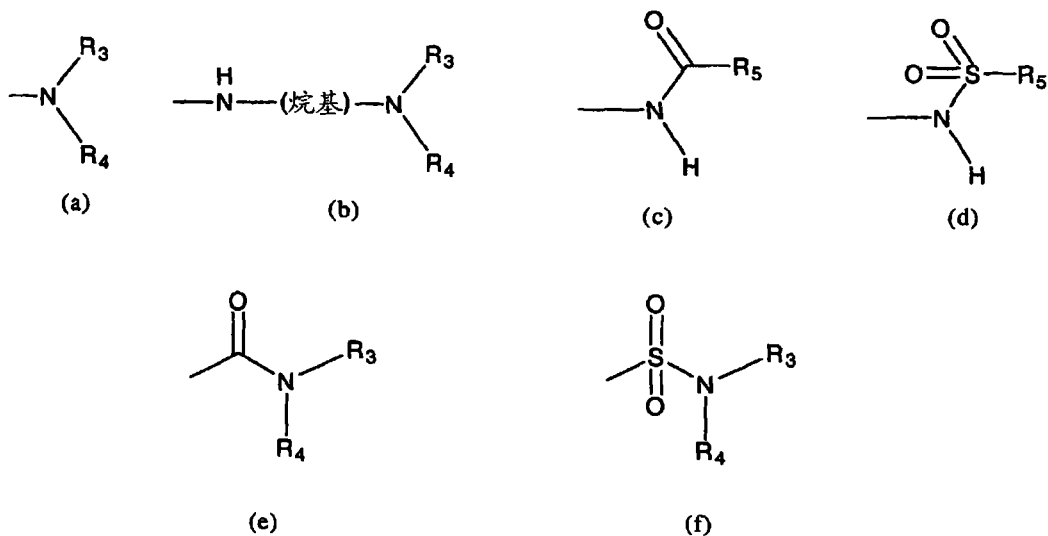


葱[9,1-cd]异噻唑-6-酮

(III E)

- 为(i)单取代并且具有处于 5、7 或 9 位的第一取代基, (ii)二取代且
 5 具有处于 5 位的第一取代基和处于 9 位的第二取代基, (iii)二取代且具有
 处于 7 位的第一取代基和处于 9 位的第二取代基, 或(iv)二取代且具有处
 于 5 位的第一取代基和处于 7 位的第二取代基;

- 其中如果存在, 第一和第二取代基独立地是烷基、卤素、羟基、硝
 基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳基、芳氧基、
 10 芳基烷氧基、芳基烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧
 基烷氧基、氨基烷氧基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或式(a)、
 (b)、(c)、(d)、(e)、或(f)所代表的基团:



其中 R₃ 和 R₄ 连在一起且代表亚烷基或含有杂原子的环亚烷基,或者 R₃ 和 R₄ 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基; 和

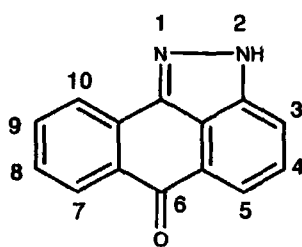
- 5 R₅ 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳基氨基、芳基烷氨基、环烷氨基、环烷基烷氨基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

结构(IIIE)的化合物的亚类中, 第一或第二取代基处于 5 或 7 位。

- 10 结构(IIID)的化合物的第二亚类中, 该结构(IIIE)的化合物是二取代的并且至少一个取代基为式(d)或(f)所代表的基团。

结构(IIIE)的化合物的另一个亚类中, 结构(IIIE)的化合物是单取代的。而结构(IIIE)的化合物的另一个亚类中, 该化合物在 5 或 7 位被式(e)或(f)所代表的基团单取代。

- 15 在另一个实施方案中, JNK 抑制剂具有如下结构(IIIF):



2H-二苯并[cd,g]吲唑-6-酮

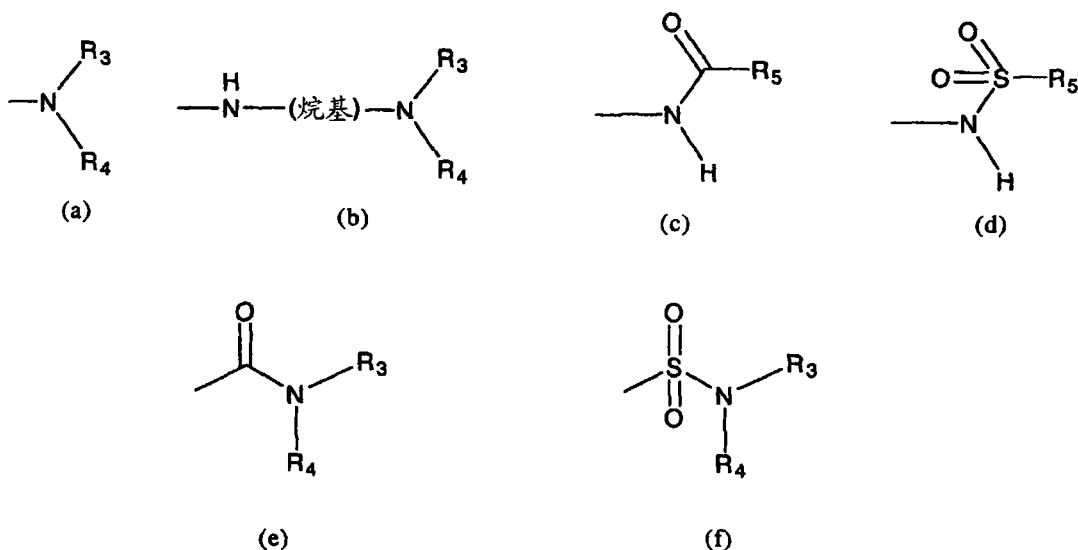
(IIIF)

为: (i) 未取代的, (ii) 单取代并且具有第一取代基, 或(iii) 二取代且

- 20 具有一个第一取代基和一个第二取代基;

如果存在第一或第二取代基,则它们处于3、4、5、7、8、9、或10位;

其中如果存在,第一和第二取代基独立地是烷基、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氨基烷氧基、单-烷氨基烷氧基、二-烷氨基烷氧基、或式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、或(f)所代表的基团:



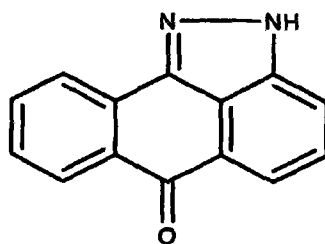
其中 R₃ 和 R₄ 连在一起且代表亚烷基或含有杂原子的环亚烷基,或者 R₃ 和 R₄ 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基; 和

R₅ 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基、单-烷氨基、二-烷氨基、芳基氨基、芳基烷氨基、环烷氨基、环烷基烷氨基、氨基烷基、单-烷氨基烷基、或二-烷氨基烷基。

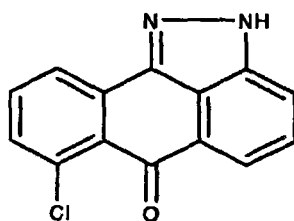
在一个实施方案中,结构(IIIF)化合物或其药学上可接受的盐在 3、4、5、7、8、9 或 10 位是未取代的。

结构(III)的 JNK 抑制剂可以使用本领域技术人员已知的有机合成方法制备,还可以使用 2001 年 2 月 22 日公开的国际专利公开号 WO 01/12609(特别是第 24 页第 6 行至第 49 页第 16 行的实施例 1-7)和 2002 年 8 月 29 日公开的国际专利公开号 WO 02/066450(特别是第 59-108 页的化合物 AA-HG)公开的方法制备。上述专利申请在此全文引用作为参考。此外,这些专利申请公开了这些化合物的特定例子。

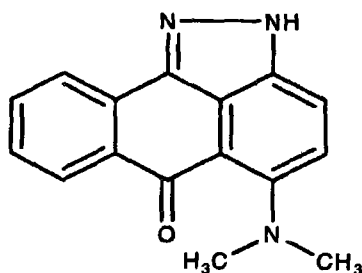
结构(III)的 JNK 抑制剂的示例性例子为:



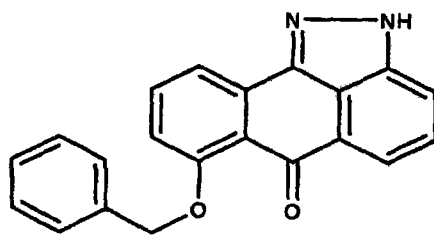
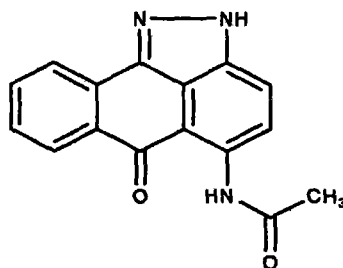
2H-二苯并[cd,g]吲唑-6-酮;



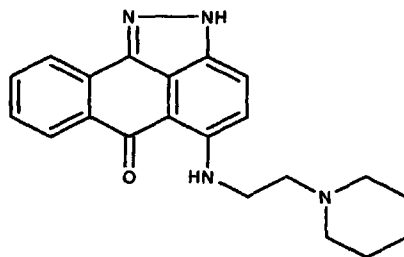
7-氯-2H-二苯并[cd,g]吲唑-6-酮;



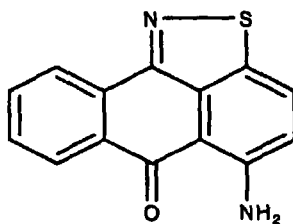
5-二甲基氨基-2H-二苯并[cd,g]吲唑-6-酮;

7-苄氧基-2*H*-二苯并[cd,g]吲唑-6-酮;

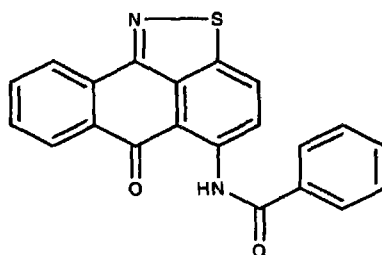
N-(6-氧基-2,6-二氢-二苯并[cd,g]吲唑-5-基)-乙酰胺;



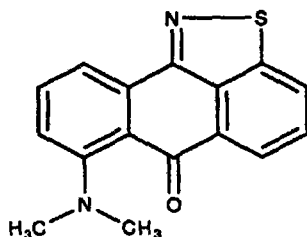
5

5-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-2*H*-二苯并[cd,g]吲唑-6-酮;

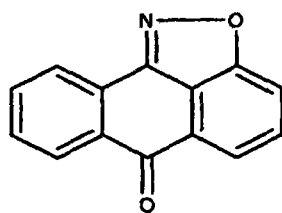
5-氨基-蒽[9,1-cd]异噻唑-6-酮;



N-(6-氧基-6H-蒽[9,1-cd]异噻唑-5-基)-苯甲酰胺;



7-二甲基氨基-蒽[9,1-cd]异噻唑-6-酮;



5 2-氧杂-1-氮杂-蒽(aceanthrylen)-6-酮;

及药学上可接受的盐。

可用于本发明的方法的其它 JNK 抑制剂包括但不限于国际专利公
 开 WO 00/39101(特别是第 2 页第 10 行至第 6 页第 12 行)、国际专利公
 开 WO 01/14375(特别是第 2 页第 4 行至第 4 页第 4 行)、国际专利公开
 10 号 WO 00/56738(特别是第 3 页第 25 行至第 6 页第 13 行)、国际专利公
 开 WO 01/27089(特别是第 3 页第 7 行至第 5 页第 29 行)、国际专利公开
 WO 00/12468(特别是第 2 页第 10 行至第 4 页第 14 行)、欧洲专利公开 1
 110 957(特别是第 19 页第 52 行至第 21 页第 9 行)、国际专利公开 WO
 00/75118(特别是第 8 页第 10 行至第 11 页第 26 行)、国际专利公开 WO
 15 01/12621(特别是第 8 页第 10 行至第 10 页第 7 行)、国际专利公开 WO
 00/64872(特别是第 9 页第 1 行至第 106 页第 2 行)、国际专利公开 WO
 01/23378(特别是第 90 页第 1 行至第 91 页第 11 行)、国际专利公开 WO
 02/16359(特别是第 163 页第 1 行至第 164 页第 25 行)、美国专利号

6,288,089(特别是第 22 栏第 25 行至第 25 栏第 35 行)、美国专利号 6,307,056(特别是第 63 栏第 29 行至第 66 栏第 12 行)、国际专利公开 WO 00/35921(特别是第 23 页第 5 行至第 26 页第 14 行)、国际专利公开 WO 01/91749(特别是第 29 页 1-22 行)、国际专利公开 WO 01/56993(特别是第 43-45 页)和国际专利公开 WO 01/58448(特别是第 39 页)中公开的化合物, 这些专利申请的全部内容在此引用作为参考。

包括本发明剂型的药物组合物可应用于本发明的方法, 所述剂型包括有效量的 JNK 抑制剂。

10 4.2 使用方法

本发明的方法包括治疗、预防和/或控制各种类型的石棉相关性疾病或病症的方法。除非另有指明, 在本发明中使用的术语“治疗”是指在石棉相关性疾病或病症的症状发作之后给予 JNK 抑制剂, 而“预防”是指在症状, 特别是具有间皮瘤或其它石棉相关性病症患病风险的患者的症状
15 发作之前给药。术语“预防”包括抑制或避免具体疾病或病症的某种症状。石棉相关性疾病或病症的症状包括但不限于呼吸困难、隔膜删除、胸膜的射线透性片样包封、胸腔积液、胸膜增厚、胸腔大小减小、胸不适、胸痛、易疲劳、发烧、出汗和体重下降。具有石棉相关性疾病或病症患病危险的患者包括但不限于: 在工地接触石棉的人群, 以及接触嵌在工
20 人衣物内的石棉的家庭成员。具有石棉相关性疾病或病症家族史的患者是预防方案的优选候选者。

除非另有说明, 本发明所使用的术语“控制石棉相关性疾病或病症”包括预防患过该疾病或病症的患者中该疾病或病症的复发, 和/或延长已

患过该疾病或病症的患者保持在缓解状态的时间。

在一个实施方案中，本发明方法包括给患有或可能患有石棉相关性疾病或病症的患者(例如人)施用 JNK 抑制剂。

不受理论的限制，相信本发明的 JNK 抑制剂能够预防性地给予，以
5 预防以前接触过石棉的人群发展成石棉相关性疾病或病症。这种预防方法可以实际地预防石棉相关性疾病或病症在第一位置发展。因此，本发明包括在可能患有石棉相关性疾病或病症的人群中预防石棉相关性疾病或病症的方法，该方法包括给有此需要的人群施用有效量的 JNK 抑制剂。

10 不受理论的限制，相信 JNK 抑制剂能够抑制诊断后石棉相关性疾病或病症的扩展，因为这种化合物能够影响细胞因子的产生(例如，TNF- α)。

发明包括在患有各阶段和各特定类型的疾病的患者中治疗、预防和控制石棉相关性疾病或病症的方法，所说的疾病包括但不限于恶性间皮瘤，石棉沉滞症，恶性胸腔积液，良性胸腔积液，胸膜蚀斑，胸膜钙化，
15 扩散性胸膜增厚，圆形肺不张，和支气管肺癌。本发明还包括对之前已经进行过石棉相关性疾病或病症治疗但是没有足够响应或没有相应的患者，以及之前没有经过该疾病或病症治疗的患者进行治疗的方法。因为患者可能具有不同的临床表现和不同的临床结果，所以根据他/她的预后，给予患者的治疗可以不同。普通临床医师将能在不进行过度实验的情况下容易地确定可有效治疗各患者的物理疗法的特定第二试剂的类型。
20

在本发明的一个实施方案中，JNK 抑制剂口服给予，其日剂量为约 1 mg-约 10,000 mg/天。更具体来说，将日剂量以均分剂量每天给药 2 次。

具体的日剂量为约 1 mg-约 5,000 mg/天, 约 10 mg-约 2,500 mg/天, 约 100 mg-约 800 mg/天, 约 100 mg-约 1,200 mg/天或约 25 mg-约 2,500 mg/天。在控制患者时, 根据患者的全身反应, 治疗应当从较低剂量开始, 大概为每天约 1 mg-约 2,500 mg, 如果需要的话增加至每天约 200 mg-约 5,000 mg, 以单一剂量或分开剂量给予。

4.2.1 与第二活性试剂联合治疗

本发明还涉及治疗, 预防和/或控制石棉相关性疾病或病症的方法, 该方法包括给有此需要的患者联合施用有效量的 JNK 抑制剂和有效量的第二活性试剂, 如预防剂或治疗剂。

相信某些联合方式在治疗石棉相关性疾病或病症中能产生协同作用。JNK 抑制剂也可用于减轻与某些第二活性试剂有关的不利作用, 而某些第二活性试剂也可用于减轻与 JNK 抑制剂有关的不利作用。

在本发明的方法和组合物中, 可以将一种或多种第二活性试剂与 JNK 抑制剂一起使用。第二活性试剂可以是高分子(例如蛋白质)或小分子(例如合成的无机的、有机金属的、或有机的分子)。

高分子活性试剂的例子是生物学分子, 诸如天然产生的或人工制备的蛋白质。特定的蛋白质包括但不限于: 细胞因子如 GM-CSF; 白介素, 如 IL-2(包括重组 IL-II("rIL2"))和金丝雀痘(canarypox) IL-2)、IL-10、IL-12 和 IL-18; 干扰素, 如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -Ia 和干扰素 γ -Ib。

在本发明的一个实施方案中, 高分子活性试剂减少、消除或预防与 JNK 抑制剂的给药有关的不利作用。根据需治疗的疾病或病症, 不良

作用包括但不限于困倦、嗜睡、恶心、呕吐、胃肠性不适、痢疾、和血管炎。

小分子的第二活性试剂也可用于缓解与 JNK 抑制剂的给药有关的不利作用。与一些大分子相似,相信许多小分子的第二活性试剂在与 JNK 抑制剂一同(例如之前、之后或同时)给药时能引起协同效应。小分子的第二活性试剂包括但不限于抗癌试剂、抗生素、抗炎性试剂、IMiD[®]和 SelCID[®] (Celgene Corporation, New Jersey) (例如, 美国专利 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; 和 6,458,810 公开的那些, 上述专利在此引为参考)和甾族化合物。

抗癌试剂的例子包括但不限于: 阿西维辛; 阿柔比星; 盐酸阿考达唑; 阿克罗宁; 4-(氨基)-2-(2,6 二氧基(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮 (ActimidTM); 阿多来新; 阿地白介素; 六甲蜜胺; 安波霉素; 醋酸阿美萸醌; 安吡啶; 阿那曲唑; 安曲霉素; 天门冬酰胺酶; 曲林菌素; 阿扎胞苷; 阿扎替派; 阿佐霉素; 巴马司他; 苯佐替派; 比卡鲁胺; 盐酸比生群; 二甲磺酸双奈法德; 比折来新; 硫酸博来霉素; 布喹那钠; 溴匹立明; 白消安; 放线菌素 C; 卡普萘酮; 卡醋胺; 卡贝替姆; 卡铂; 卡莫斯汀; 盐酸卡柔比星; 卡折来新; 西地芬戈; 塞来昔布(COX-2 抑制剂); 苯丁酸氮芥; 西罗霉素; 顺铂; 克拉屈滨; 甲磺酸克雷斯托; 环磷酰胺; 阿糖胞苷; 达卡巴嗪; 放线菌素 D; 盐酸柔红霉素; decarbazine; 地西他滨; 右奥马铂; 地扎胍宁; 甲磺酸地扎胍宁; 地吡醌; 多西他赛; 多

柔比星；盐酸多柔比星；屈洛昔芬；柠檬酸屈洛昔芬；丙酸屈他雄酮；
偶氮霉素；依达曲沙；盐酸依氟鸟氨酸；依沙芦星；恩洛铂；恩普氨酯；
依匹哌啉；盐酸表柔比星；厄布洛唑；盐酸依索比星；雌莫司汀；磷酸
盐雌莫司汀；依他硝唑；依托泊苷；磷酸依托泊苷；氯苯乙嘧啶；盐酸
5 法倔唑；法扎拉滨；芬维 A 胺；氟尿苷；磷酸氟达拉滨；氟尿嘧啶；氟
西他滨；磷喹酮；福司曲星钠；吉西他滨；盐酸吉西他滨；羟基脲；盐
酸伊达比星；异环磷酰胺；伊莫福新；异丙铂；依立替康；盐酸依立替
康；醋酸兰瑞肽；来曲唑；醋酸亮丙瑞林；盐酸利阿唑；洛美曲索钠；
洛莫司汀；盐酸洛索蒽醌；马索罗酚；美登素；盐酸氮芥；醋酸甲地孕
10 酮；醋酸甲烯雌醇；苯丙酸氮芥；美诺立尔；巯嘌呤；甲氧蝶呤；甲氧
蝶呤钠；metoprine；美妥替哌；米丁度胺；mitocarcin；丝裂红素；米托
洁林；丝裂马菌素；丝裂霉素；米托司培；米托坦；盐酸米托蒽醌；麦
考酚酸；诺考达唑；诺加霉素；奥沙利铂；奥昔舒仑；紫杉醇；培门冬
酶；佩里霉素；奈莫司汀；硫酸派来霉素；培磷酰胺；哌泊溴烷；哌泊
15 舒凡；盐酸吡罗蒽醌；普卡霉素；普洛美坦；吡非姆钠；紫菜霉素；泼
尼莫司汀；盐酸丙卡巴肼；嘌呤霉素；盐酸嘌呤霉素；吡唑呋喃菌素；
3-(4-氨基-1-氧基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啉-2,6-二酮(RevimidTM))；利
波腺苷；沙芬戈；盐酸沙芬戈；司莫司汀；辛曲秦；磷乙酰天冬氨酸钠
(Sparfosate sodium)；司帕霉素；盐酸锗螺胺；螺莫司汀；螺铂；链黑菌
20 素；链佐星；磺氯苯脲；他利霉素；替可加兰钠(tecogalan Sodium)；多
西他赛；替加氟；盐酸替洛蒽醌；替莫泊芬；替尼泊苷；替罗昔隆；睾
内酯；硫咪嘌呤；硫鸟嘌呤；塞替派；噻唑呋啉；替拉扎明；柠檬酸托
瑞米芬；醋酸曲托龙；磷酸曲西立滨；三甲曲沙；葡糖醛酸三甲曲沙；

曲普瑞林；盐酸妥布氯唑；乌拉莫司汀；乌瑞替派；伐普肽；维替泊芬；硫酸长春碱；硫酸长春新碱；长春地辛；硫酸长春地辛；硫酸长春匹定；硫酸长春甘酯；硫酸环氧长春碱；酒石酸长春瑞滨；硫酸长春罗定；硫酸长春利定；伏氯唑；折尼铂；净司他丁；盐酸佐柔比星。

- 5 其他抗癌症药物包括但不限于：20-epi-1,25 二羟基维生素 D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龙；阿柔比星；酰基富烯；adecypenol；阿多来新；阿地白介素；ALL-TK 拮抗剂；六甲蜜胺；阿雌莫司汀；amidox；阿米福汀；氨基乙酰丙酸；氨柔比星；安吡啶；阿那格雷；阿那曲唑；穿心莲内酯；血管生成抑制剂；拮抗剂 D；拮抗剂 G；安雷利克斯；抗背部
- 10 化形态发生蛋白-1；抗雄激素，前列腺癌；抗雌激素；抗瘤酮类；反义寡核苷酸；阿非迪霉素甘氨酸盐；细胞凋亡基因调节剂；细胞凋亡调节剂；无嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精氨酸脱氨基酶；asulacrine；阿他美坦；阿莫司汀；axinastatin 1；axinastatin 2；axinastatin 3；阿扎司琼；阿扎霉素；氮胸腺嘧啶；浆果赤霉素 III 衍生物；balanol；巴马司他；
- 15 BCR/ABL 拮抗剂；苯并二氢扑酚；苯甲酰基星型包菌素； β 内酰胺衍生物； β -alethine； β -clamycin B；桦木酸；bFGF 抑制剂；比卡鲁胺；比生群；双氮丙啶基精胺；双奈法德；bistratene A；比折来新；breflate；溴匹立明；布度钛；丁基亚砷胺；卡泊三醇；钙磷酸蛋白 C；喜树碱衍生物；卡培他滨；甲酰胺-氨基-三唑；羧酰胺三唑；CaRest M3；CARN 700；
- 20 源自软骨的抑制剂；卡折来新；干酪素激酶抑制剂(ICOS)；栗树精胺；天蚕抗菌肽 B；西曲瑞克；chlorIns；氯喹啉磺胺药物；西卡前列素；顺式卟啉；克拉屈滨；克罗米芬类似物；克霉唑；collismycin A；collismycin B；康布瑞塔卡汀 A4；康布瑞塔卡汀类似物；conagenin；crambescidin 816；

克立那托; 自念珠藻环肽 8; 自念珠藻环肽 A 衍生物; curacin A; 环戊
萘醌; cycloplatam; cypemycin; 阿糖胞苷 ocfosfate; 细胞溶解因子;
cytostatin; 达昔单抗; 地西他滨; 脱氢膜海鞘素 B; 地洛瑞林; 地塞米
松; 右异环磷酰胺; 右雷佐生; 右维拉帕米; 地吡醌; 代代宁 B; didox;
5 二乙基去甲精胺; 二氢-5-氮杂胞啶; 二氢紫杉醇, 9-; dioxamycin; 二
苯基螺莫司汀; 多西他赛; 二十二烷醇; 多拉司琼; 去氧氟尿苷; 多柔
比星; 屈洛昔芬; 屈大麻酚; duocarmycin SA; 依布硒啉; 依考莫司汀;
依地福新; 依决洛单抗; 依氟鸟氨酸; 榄香烯; 乙嘧替氟; 表柔比星;
依立雄胺; 雌莫司汀类似物; 雌激素激动剂; 雌激素拮抗剂; 依他硝唑;
10 依托泊苷磷酸盐; 依西美坦; 法倔唑; 法扎拉滨; 芬维 A 胺; 非格司亭;
非那雄胺; flavopiridol; 氟卓斯汀; fluasterone; 氟达拉滨; 盐酸氟代柔
红霉素; 福酚美克; 福美斯坦; 福司曲星; 福莫司汀; 德叶咪钆; 硝酸
镓; 加洛他滨; 加尼瑞克; 白明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制
剂; hepsulfam; heregulin; 六甲撑二乙酰胺; 金丝桃素; 伊班膦酸; 伊
15 达比星; 艾多昔芬; 伊决孟酮; 伊莫福新; 伊洛马司他; imatinib(例如
Gleevec[®]); 咪喹莫特; 免疫刺激肽; 类胰岛素生长因子-1 受体抑制剂;
干扰素激动剂; 干扰素; 白介素; 碘苄胍; 碘代多柔比星; 药薯, 4-;
伊罗普拉; 伊索拉定; isobengazole; isohomohalicondrin B; 伊他司琼;
jasplakinolide; kahalalide F; 层状素-N 三醋酸基的; 兰瑞肽; leinamycin;
20 来格司亭; 硫酸蘑菇多糖; leptolstatin; 来曲唑; 白血病抑制因素; 白细
胞 α 干扰素; 亮丙瑞林+雌激素+黄体酮; 亮丙瑞林; 左旋咪唑; 利阿唑;
线性多胺类似物; 亲脂性二糖肽; 亲脂性铂化合物; lissoclin 酰胺 7; 洛
铂; 蚯蚓磷脂; 洛美曲索; 氯尼达明; 洛索萘醌; 洛索立宾; 勒托替康;

德叶琳膦; lysofylline; 溶解肽; 美坦辛; mannostatin A; 马立马司他;
马索罗酚; maspin; 基因溶解因子抑制剂; 基质金属蛋白酶抑制剂; 美
诺立尔; 麦尔巴隆; 美替瑞林; 甲硫氨酸酶; 甲氧氯普胺; MIF 抑制剂;
米非司酮; 米替福新; 米立司亭; 米托胍脲; 二溴卫矛醇; 丝裂霉素类
5 似物; 米托蒽胺; mitotoxin 纤维原细胞生长因子-皂草素(saporin); 米托
蒽醌; 莫法罗汀; 莫拉司亭; Erbitux, 人绒毛促性腺激素; 单磷酸基油
脂 A+乳酸分支杆菌细胞壁 sk; 莫哌达醇; 氮芥抗癌试剂; 印度洋海绵 B;
分枝杆菌细胞壁提取物; myriaporone; N-乙酰基地那林; N-替代苯甲脒;
那法瑞林; nagrestip; 纳洛酮+戊唑辛; napavin; naphterpin; 那托司亭;
10 奈达铂; 奈莫柔比星; 奈立膦酸; 里奴内酰胺; nisamycin; 氮氧化物调
节剂; 硝基氧抗氧化物; nitrullyn; oblimersen (Genasense®); O⁶-苄基鸟
嘌呤; 奥曲肽; okicenone; 寡核苷酸; 奥纳司酮; 恩丹西酮; 恩丹西酮;
oracin; 口服细胞因子诱导剂; 奥沙利铂; 奥沙特隆; 奥沙利铂;
oxaunomycin; 紫杉醇; 紫杉醇类似物; 紫杉醇衍生物; palau 胺; 棕榈
15 酰根霉素; 帕米膦酸; 人参三醇; 帕诺米芬; 副细菌素(parabactin); 帕
折普汀; 培门冬酶; 培得星(peldesine); 戊聚糖聚硫酸钠; 喷司他丁;
pentroazole; 全氟溴烷; 培磷酰胺; 芥子醇; phenazinomycin; 乙酸苯酯;
磷酸酶抑制剂; 溶链菌素; 盐酸匹鲁卡品; 吡柔比星; 吡曲克辛; placetin
A; placetin B; 血浆酶原活化抑制剂; 合成铂; 铂化合物; 合成铂-三胺;
20 叶非姆钠; 泊非霉素; 强的松; 丙基二-吡啶酮; 前列腺素 J2; 蛋白解体
抑制剂; 蛋白 A 基免疫调节剂; 蛋白激酶 C 抑制剂; 蛋白激酶 C 抑制剂;
微藻; 蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂; 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂; 红紫素;
吡唑并吡啶; 吡醇羧乙酯血色素聚氧化乙烯共轭物; raf 拮抗剂; 雷替曲

塞；雷莫司琼；ras 法尼基蛋白转移酶抑制剂；ras 抑制剂；ras-GAP 抑制剂；去甲基瑞替普汀；依替膦酸钠 Re 186；根霉素；核酶；R11 视黄酰胺；rohitukine；罗莫肽；罗喹美克；rubiginone B1；ruboxyl；沙芬戈；saintopin；SarCNU；sarcophytol A；沙格司亭；Sdi 1 模拟药；司莫司汀；老化衍生的抑制剂 1；有义寡核苷酸；信号转导抑制剂；西佐喃；索布佐生；硼卡钠；苯基乙酸钠；solverol；生长调节素结合蛋白；索纳明；斯帕福斯酸；spicamycin D；螺莫司汀；splenopentin；天然物质海绵素 1；角鲨胺；stipi 酰胺；基质溶解酶抑制剂；sulfinosine；超活性血管活性的肠肽拮抗剂；suradista；苏拉明；入氢吡啶三醇；他莫司汀；它莫西芬甲碘化物；牛磺莫司汀；他扎罗汀；替可加兰钠；替加氟；tellurapyrylium；端粒酶抑制剂；替莫泊芬；替尼泊苷；四氯癸烷氧化物；tetrazomine；thaliblastine；thiocoraline；血小板生成素；血小板生成素模拟物；胸腺法新；促胸腺生成素受体激动剂；胸腺曲南；甲状腺刺激性激素；初乙基卟啉锡；替拉扎明；二茂钛二氧化物；topsentin；托瑞米芬；翻译抑制剂；维 A 酸；三乙酰基尿苷；曲西立滨；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司琼；妥罗雄豚；酪氨酸激酶抑制剂；tyrphostins；UBC 抑制剂；乌苯美司；尿生殖窦性的生长抑制性因子；尿激酶受体拮抗剂；伐普肽；variolin B；维拉雷琐；ver 胺；verdins；维替泊芬；长春瑞宾；vinxaltine；vitaxin；伏氯唑；扎诺特隆；折尼铂；亚苄维 C；及净司他丁斯酯。

特定的第二活性试剂包括但不限于：蒽环霉素、铂、烷化试剂、oblimersen (Genasense[®])、吉西他滨、顺铂(cisplatinum)、环磷酰胺、temodar，卡铂、丙卡巴肼、卡莫斯汀、他莫昔芬、氮甲喋呤，多西他赛，

依立替康、拓普替康、替莫唑胺、卡培他滨、顺铂(cisplatin)、塞替派、
氟达拉滨、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、doxetaxol、紫杉醇、长春碱、
IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来磷酸、palmitronate、biaxin、
白消安，强的松、双磷酸酯、三氧化砷、长春新碱、多柔比星(Doxil®)、
5 紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、博来霉素、透明质酸酶、麦帕克林、塞替
派、四环素和丝裂霉素 C。

在一个实施方案中，以一定顺序和时间间隔对患者施用 JNK 抑制剂
和第二活性试剂，优选哺乳动物，更优选人，使得 JNK 抑制剂和该第二
活性试剂一起发挥作用以提供优于其它给药方式的益处。例如，所述第二
10 活性剂可同时施用或按照任何顺序在不同的时间点相继施用；然而，如果
未同时施用，它们的间隔时间应足够短以提供所需的治疗或预防效果。在
一个实施方案中，JNK 抑制剂和第二活性剂发挥效果的时间是重叠的。每
种第二活性剂可以任何合适形式并通过任何合适途径单独给予。在其他实
施方案中，可以在第二活性试剂施用之前，同时或之后施用 JNK 抑制剂。

15 在不同的实施方案中，JNK 抑制剂和第二活性试剂的施用时间间隔
为小于约 1 小时，约 1 小时，约 1-约 2 小时，约 2-约 3 小时，约 3-约 4
小时，约 4-约 5 小时，约 5-约 6 小时，约 6-约 7 小时，约 7-约 8 小时，
约 8-约 9 小时，约 9-约 10 小时，约 10-约 11 小时，约 11-约 12 小时，
不超过 24 小时或者不超过 48 小时。在其它实施方案中，JNK 抑制剂和
20 第二活性试剂同时进行施用。

在其它实施方案中，JNK 抑制剂和第二活性试剂的施用时间间隔为
约 2-4 天，约 4-6 天，约 1 周，约 1-2 周，或超过 2 周。

在某些实施方案中，JNK 抑制剂和任选的第二活性剂是循环给予患者

的。循环疗法包括给予一段时间第一试剂，然后给予一段时间第二试剂和/或第三试剂，并重复这种顺序给药。循环疗法可降低对一种或多种疗法产生抗性，避免或降低其中一种疗法的副作用，和/或提高治疗效果。

在某些实施方案中，JNK 抑制剂和任选的第二活性剂在小于约 3 周、
5 约每两周 1 次、约每 10 天 1 次或约每周 1 次的循环中给予。一轮循环可包括通过灌输给予 JNK 抑制剂和任选的第二活性剂，每轮的灌输时间约为 90 分钟、1 小时、45 分钟。每轮可包括至少 1 周休息、至少 2 周休息、至少 3 周休息。采用的循环数约 1-12 轮，更通常约为 2-10 轮，最通常约为 2-8 轮。

在其他实施方案中，JNK 抑制剂是以规律给药方案，通过连续灌输或
10 无较长休息期的频繁给药给予的。这种规律给药包括以无休息期的恒定间隔给药。通常，JNK 抑制剂的用量剂量较低。这种给药方案包括以相对低的剂量长期每天给药较长时间。在优选的实施方案中，使用较低剂量可使毒性副作用最小并可消除休息期。在某些实施方案中，所述 JNK 抑制剂是通过长期低剂量灌输或连续灌输给予的，灌输时间约为 24 小时至 2 天、至
15 约 1 周、至约 2 周、至约 3 周、至约 1 个月、至约 2 个月、至约 3 个月、至约 4 个月、至约 5 个月、至约 6 个月。这种剂量方案的安排可由熟练的技术人员最优化。

在其它实施方案中，治疗过程是同时向患者给药，即所述第二活性试剂的单独剂量是在一定时间间隔内分别地给予，从而使所述 JNK 抑制剂可
20 与所述第二活性试剂一起发挥作用。例如，一种组分可每周给予 1 次，而与之组合的其它组分可每两周给予 1 次或每三周给予 1 次。换句话说，即便治疗不是同时或在同一天内给予，给药方案也可同时进行。

所述第二活性剂可发挥附加作用，或者更优选的是与所述 JNK 抑制剂

协同作用。在一个实施方案中，JNK 抑制剂是与一种或多种第二活性剂在同一药物组合物中同时给予的。在其它实施方案中，JNK 抑制剂是与一种或多种第二活性剂以分开的药物组合物同时给予的。在其它实施方案中，JNK 抑制剂是在使用第二活性剂之前或之后给予的。本发明考虑通过相同或不同的给药途径，例如口服或肠胃外给药，给予 JNK 抑制剂和第二活性剂。在某些实施方案中，当 JNK 抑制剂与可能造成包括但不限于中毒等不良副作用的第二活性剂同时给予时，第二活性剂的用量宜落入造成不良副作用的域值之下。

4.2.2 与常规治疗一起使用

使用化疗、放疗、光动力学疗法、和手术等标准方法来治疗或控制间皮瘤。Kaiser LR., *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 10 月; 9 (4): 383-90, 1997。使用目标细胞因子和基因疗法的腔内方法已尝试用于患有间皮瘤的患者，其中使用含有单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSVtk)基因的重组腺病毒(rAd)而使肿瘤内基因转移至患者的胸膜空间中。出处同上，和 Sterman DH, *Hematol Oncol Clin North Am.* 6 月; 12 (3): 553-68, 1998。

本发明的某些实施方案包括治疗和控制石棉相关性疾病或病症的方法，该方法包括联合常规疗法(例如在之前、期间或之后)，给予 JNK 抑制剂。该常规疗法包括但不限于：化疗、手术、光动力学疗法、放疗、基因疗法、免疫疗法或目前用于治疗或控制疾病或病症的非药物疗法。JNK 抑制剂和常规疗法的联合应用提供了在某些患者中具有意想不到效果的独特治疗方案。

如本发明其它部分所述, 本发明包括减小、治疗和/或预防与常规疗法有关的不利或不需要的作用的方法, 该常规疗法包括但不限于化疗、光动力学疗法、手术、放疗、基因疗法、和免疫疗法。JNK 抑制剂和其它活性试剂可以在与常规疗法有关的不利作用发生之前、期间或之后给予。可以用本方法治疗或预防的与化疗和放疗有关的副作用包括但不限于: 胃肠中毒, 例如但不限于早期或晚期形成的痢疾和肠胃气胀; 恶心; 呕吐; 厌食; 白血球减少症; 贫血症; 嗜中性白血球减少症; 衰弱; 腹绞痛; 发烧; 疼痛; 体重损失; 脱水; 秃头症; 呼吸困难; 失眠症; 晕眩, 粘膜炎, 口腔干燥, 和肾衰竭。

在一实施方案中, 在使用常规疗法之前、期间或之后, 口服给予 JNK 抑制剂的量为约 1 mg~5,000 mg/天, 约 10 mg~2,500 mg/天, 约 100 mg~800 mg/天, 约 100 mg~1,200 mg/天, 或约 25 mg~2,500 mg/天, 单独给予或与本发明所述的第二活性试剂联合给予(参见, 例如, 部分 4.2.1)。在该方法的特定实施方案中, 将有效量的 JNK 抑制剂给予之前用放射疗法治疗过得间皮瘤患者。

在本方法的一实施方案中, 有效量的 JNK 抑制剂与三联疗法组合给予患有石棉相关性疾病或病症的患者。三联治疗包括三种标准手段的组合, 即手术、化疗、和放疗的组合。在本方法的一实施方案中, 在胸膜外肺切除术之后使用 JNK 抑制剂的化疗和放疗组合。在三联治疗的另一实施方案中, JNK 抑制剂与不同的化疗方案联合给予, 该化疗方案包括环磷酰胺/阿霉素/顺铂, 卡铂/紫杉醇, 或顺铂/氨甲喋呤/长春碱的组合。

4.2.3 周期性治疗

在某些具体实施方式中，JNK 抑制剂对患者周期性给药。周期性治疗包括施用一段时间的 JNK 抑制剂，接着一段时间的休息期，并重复该给药顺序。周期性治疗可降低对一种或多种治疗试剂形成的耐药性，避免或减轻一种治疗的副作用，和/或提高治疗的效力。因此，在本发明的一具体实施方案中，JNK 抑制剂在 4-6 个星期的周期(其中休息期约 1 或 2 周)内，以单独或分开剂量每日给药。通常，给予患者联合治疗的周期数量为约 1~24 个周期，更通常约 2~16 个周期，更通常约 4 至 6 个周期。本发明还允许增加频率、数量和延长给药周期。因此，本发明一具体实施方案包括与单独给予时的通常周期相比，给予 JNK 抑制剂更多的周期。在本发明另一个具体实施方案中，JNK 抑制剂以通常可引起患者剂量限制性毒性的更多周期给药，且该患者没有给予第二活性试剂。

在一实施方案中，在 4 或 6 周的周期内，JNK 抑制剂以约 400~1,200 mg/天的量每天给药，持续 3 或 4 周，然后休息一周或二周。

本发明的另一实施方案中，在 4-6 周的周期中，口服给予 JNK 抑制剂和第二活性试剂，其中，在给予第二活性试剂之前 30-60 分钟，给予 JNK 抑制剂。

在另一实施方案中，在 28 天的周期中，JNK 抑制剂在第 1 天与顺铂以 100 mg/m² 的量静脉内给予，在第 1 天、第 8 天和第 15 天与吉西他滨以 1000 mg/m² 的量静脉内给予，总共给予 6 个周期。

20

4.3 药物组合物

含有 JNK 抑制剂的组合物包括用于制备药物组合物的散装药组合物(例如不纯的或有菌的组合物)和可用于制备单一单位剂型的药物组合

物(即适合对患者施用的组合物)。这些组合物任选地包括发明所公开的预防或治疗有效量的预防和/或治疗剂或那些药剂与药学上可接受的的运载体、载体或赋形剂的组合。优选地,本发明组合物包括预防或治疗有效量的 JNK 抑制剂和第二活性试剂,以及药学上可接受的的运载体、

5 载体或赋形剂。

在特定的实施方案中,术语“药学上可接受的”是指用于动物,特别是人中是经联邦或州政府管理部门批准的、或记载在美国药典或其它广泛公认的药典中。术语“载体”指的是与 JNK 抑制剂一起给药的稀释剂、佐剂、赋形剂或运载体。这种药用运载体可以是液体,例如水和油,包

10 括石油、动物油、植物油或合成的油,例如花生油、豆油、矿物油、芝麻油等等。药用运载体可以是盐水、阿拉伯胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、尿素等等。另外,还可以使用辅助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。当对患者施用,药学上可接受的的运载体优选是无菌的。当 JNK 抑制剂静脉内给药时,该运载体可以是水。盐水

15 溶液、水性葡萄糖和甘油溶液也可以用作液体载体,特别是对于注射性溶液。适合的药用运载体还包括赋形剂例如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽糖、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等等。如果需要的话,本发明组合物还可以包括少量的湿润剂或乳化剂,或 pH 缓冲剂。

20 本发明组合物的形式可以是溶液、混悬液、乳剂、片剂、丸剂、弹丸剂、胶囊、含液体胶囊、粉末、缓释制剂、栓剂、乳状液、气雾剂、喷雾剂、悬浮液或其它任何适合的形式。在一个实施方案中,药学上可接受的的运载体是胶囊(参见例如美国专利号 5,698,155)。适合的药用运

载体的其它例子公开于 E.W., Martin 所著的“Remington’s Pharmaceutical Sciences”中。

在优选的实施方案中, JNK 抑制剂和任选的治疗剂或预防剂按照常规方法配制成适于向人静脉内给药的药物组合物。通常, 适于静脉注射
5 给药的 JNK 抑制剂是溶于无菌等渗含水缓冲液中的溶液。如有需要, 该组合物还可以包括增溶剂。静脉内注射给药的组合物任选地包括局部麻醉剂例如利多卡因, 以减轻患者注射部位的疼痛。一般而言, 在单位剂型中各组份可以是分离的或混合在一起, 例如标明活性试剂量的密封容器例如安瓿或 sachette 中的低压冻干粉末或不含水浓缩物。如果 JNK 抑
10 制剂以灌输方式给药, 那么其可以使用例如包含无菌药用等级水或盐水的灌输瓶进行分散。如果 JNK 抑制剂以注射方式给药, 可以使用装有无菌注射用水或盐水的安瓿以便于在施用前混合各组份。

用于口服递送的组合物例如可以是片剂、锭剂、水性或油性悬液、颗粒、粉末、乳剂、胶囊、糖浆或酏剂。口服给药的组合物可以包括一
15 种或多种任选的试剂, 例如甜味剂如果糖、阿司巴甜或糖精; 风味剂如薄荷油、冬青油、或樱桃; 着色剂; 和防腐剂, 以提供药用的适口的制剂。此外, 对于片剂或药丸, 可以对该组合物进行包衣达以延迟在胃肠道中的崩解和吸收, 并因此在长时间内保持持续的活性。选择性渗透膜包裹的渗透活性驱动化合物也适于 JNK 抑制剂的口服给药。在后一种情
20 况中, 胶囊周围的液体被该驱动化合物吸收, 该化合物膨胀从而将该试剂或试剂组合物从缝隙中挤出来。这些传递药物的方法能够提供与即时释放性制剂不同的基本上为零级的传输特征。也可以使用例如单硬脂酸甘油酯或甘油硬脂酸酯等缓释材料。口服组合物可以包括标准的运载体

例如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等等。
这些运载体优选是药物等级的。

此外, JNK 抑制剂可以通过合适的制剂而延迟或延长其作用。例如, 制备 JNK 抑制剂的缓慢溶解小丸, 并将其并入片剂或胶囊中。通过制作
5 不同溶解速率的小丸并将其混合物装入胶囊中, 可以改良该项技术。使用薄膜对片剂或胶囊进行包衣, 这种包衣能够在预期时间内延缓溶解。肠胃外制剂甚至能够通过将化合物溶解或悬浮在油或乳化载体中以使该化合物慢慢分散在血清中, 从而保持其长期有效性。

10 4.4 制剂

用于本发明的药物组合物可以使用一种或多种生理学上可接受的运载体、载体或赋型剂用常规方法配制。

因此, JNK 抑制剂和任选的第二活性试剂及其生理学上可接受的盐和溶剂化物能够制成药物组合物, 以通过吸入或吹入(通过嘴或鼻子)、
15 或口服、肠胃外或粘膜(例如口腔、阴道、直肠、舌下)给药。在一个实施方案中, 使用局部或全身性肠胃外给药。

为了进行口服给药, 上述药物组合物可以使用药学上可接受的赋形剂通过常规方法制备成例如片剂或胶囊的形式, 所述赋形剂例如是粘合剂(例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)、填充
20 剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙)、润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石粉或二氧化硅)、崩解剂(例如马铃薯淀粉或淀粉羟乙酸钠)、或湿润剂(例如十二烷基硫酸钠)。片剂可以使用本领域已知的方法进行包衣。口服给药的液体制剂例如为溶液、糖浆剂或悬液, 或者也可以制成使用前可以与

水或其它合适运载体组合的干燥产品。这种液体制剂可以使用药学上可接受的添加剂通过常规方法制备,所述添加剂例如是悬浮剂(例如山梨糖醇糖浆剂、纤维素衍生物或氢化食用脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水性介质(例如扁桃仁油、油酯、乙醇或分馏植物油);和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。该制剂还可以包括适当的缓冲盐、风味剂、着色剂和甜味剂。

用于口服给药的制剂可以适当地配制成 JNK 抑制剂的控释制剂。

用于口腔给药的药物组合物可以根据常规方法制备成片剂或锭剂。

为了通过吸入给药,本发明药物组合物可以使用适当的推进剂制成加压性填充器或雾化器包装的喷雾剂,所述推进剂例如是二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。在加压性烟雾剂的情况下,可以通过阀门控制释放预定量的单位剂量。可以制备在吸入器或吹入器中使用的例如明胶胶囊和药筒,其包含化合物的混合粉末和例如乳糖或淀粉等适合的粉末基质。

药物组合物可以配制成通过注射肠胃外给药,例如弹丸注射或连续灌输。注射制剂可以是单位剂型,例如安瓿或多剂量容器中的剂型,和加入的防腐剂。该药物组合物可以是油或水载体中的悬液、溶液或乳剂,包括悬浮剂、稳定剂和/或分散剂等配制试剂。任选地,活性成分可以是粉末形式,以在使用前与合适的运载体,如灭菌无热原水一起组合。

上述药物组合物还可以配制成直肠组合物,如栓剂或滞留灌肠剂,例如包含常规栓剂基质如可可豆脂或其他甘油酯的栓剂或滞留灌肠剂。

除了上述制剂,上述药物组合物还可以配制成贮药制剂。这种长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌肉)或肌肉内注射给药。因此,例如,

该药物组合物可以使用适当的聚合物或疏水性材料(例如可接受油中的乳剂)或离子交换树脂配制, 或者配制成低溶性衍生物例如低溶性盐。

发明还提供了包装在密封容器, 例如标明量的安瓿或 sachette 中的药物组合物。在一实施方案中, 该药物组合物为密封容器中的无菌冻干粉末或无水浓缩物, 对患者施用时可使用水或盐水重新调配成适当的浓度。

如果需要, 上述药物组合物可以装入一种包装盒或分配装置中, 其包括一种或多种含有活性组份的单位剂型。包装盒包括例如金属或塑料薄片, 例如泡罩包装。包装盒或分配装置还包括使用说明书。

在某些优选的实施方案中, 包装盒或分配装置包括一种或多种单位剂型, 该单位剂型包含不超过 Physician's Desk Reference(第 56 版, 2002, 在此全文引用作为参考)中所推荐的剂量的制剂。

4.5 给药途径

施用 JNK 抑制剂和任选的第二活性试剂的方法包括但不限于肠胃外给药(例如透皮、肌肉内、腹膜内、静脉内和皮下)、硬脑膜外和粘膜(例如鼻内、直肠、阴道、舌下、口腔或口服途径)。在特定的实施方案中, JNK 抑制剂和任选的第二活性试剂通过肌肉内注射、静脉内注射或皮下注射给药。JNK 抑制剂和任选的第二活性试剂还可以通过灌輸或弹丸注射给药, 可以和其它生物学活性药剂一起给药。可以局部或全身性给药。JNK 抑制剂和任选的第二活性试剂及其生理学上可接受的盐和溶剂化物可以通过吸入或吹入法(通过嘴或鼻子)给药。在一个实施方案中, 使用局部或全身性肠胃外给药。

在特定的实施方案中,将 JNK 抑制剂局部施用到需要治疗的部位是理想的。这可以通过但不限于下述方法来实现:手术期间的局部灌输,局部应用如与手术后伤口敷药结合应用,注射,借助于导管,使用栓剂,进行植入(所述植入物是包括薄膜的多孔、非多孔或胶状材料,例如 sialastic 薄膜或纤维)。在一个实施方案中,可以在动脉粥样硬化斑块组织位置(或成形位置)进行直接注射给药。

还可以进行肺部给药,例如通过使用吸入器或喷雾器和含有雾化剂的制剂,或溶在氟碳或合成的肺表面活性剂中进行灌注。在某些实施方案中,JNK 抑制剂为含有常规粘合剂和载体例如甘油三酯的栓剂。

在另一个实施方案中,JNK 抑制剂在囊泡中递送,具体是脂质体中(参见 Langer, 1990, *Science* 249: 1527-1533; Treat 等,在 *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein 和 Fidler(编辑), Liss, New York, 353-365 页(1989); Lopez-Berestein, 同上, 317-327 页;概括地参见同上)。

在另一个实施方案中,JNK 抑制剂通过控释系统进行递送。在一个实施方案中,使用泵(参见 Langer, 见上; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201; Buchwald 等, 1980, *surgery* 88: 507 Saudek 等, 1989, *N. Engl. J. Med.* 321: 574)。在另一个实施方案中,使用聚合物材料(参见 *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise(编辑), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball(编辑), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23: 61; 还参见 Levy 等, 1985, *Science* 228: 190;

During 等, 1989, *Ann. Neurol.* 25: 351; Howard 等, 1989, *J. Neurosurg.* 71: 105)。在另一个实施方案中, 控释系统放置在 JNK 抑制剂的靶标附近例如肝脏位置, 因此只需要全身性剂量的一部分(参见例如, Goodson, 在 *Medical Applications of Controlled Release*, 见上, 第 2 卷, 115-138 页(1984))。也可以使用在 Lange, 1990, *Science* 249: 1527-1533)中讨论的其它控释系统。

4.6 剂量

JNK 抑制剂治疗、预防或控制 CRPS 的有效量根据标准研究方法确定。例如可以通过将 JNK 抑制剂向动物模型, 例如本领域技术人员已知的动物模型给药来确定治疗、预防或控制 CRPS 的 JNK 抑制剂的有效剂量。此外, 任选地使用体外测定方法, 帮助确定理想的剂量范围。

本领域技术人员综合考虑本领域已知的一些因素能够确定(例如通过临床试验)具体有效剂量的选择。所述因素包括治疗或预防的疾病、相关症状、患者的体重、患者的免疫状态和本领域技术人员已知的其它因素。

用于制剂的精确剂量还取决于施用途径和石棉相关性疾病或病症的严重程度, 这应该根据医生的判断和每一位患者的具体情况来决定。有效剂量可以根据由体外或动物模型试验系统得出的剂量响应曲线进行推断。

给患者例如人服用的 JNK 抑制剂的剂量在很大程度上是可变的, 并且可以独立地判断。实际上, JNK 抑制剂日剂量经常在一天的不同时间

施用。然而，在任何病例中，使用 JNK 抑制剂的量取决于下述因素：活性成分的溶解性、使用的制剂、患者状况(例如体重)，和/或施用途径。

在一个实施方案中，JNK 抑制剂单独使用或与第二活性试剂联合应用的常规有效剂量范围是约 0.001 mg/天至约 1,000 mg/天，更优选约 0.001 mg/天至 750 mg/天，更优选约 0.001 mg/天至 500 mg/天，更优选约 0.001mg/天至 250 mg/天，更优选约 0.001 mg/天至 100 mg/天，更优选约 0.001 mg/天至 75 mg/天，更优选约 0.001 mg/天至 50 mg/天，更优选约 0.001 mg/天至 25mg/天，更优选约 0.001 mg/天至 10 mg/天，更优选约 0.001 mg/天至 1 mg/天。当然，实际上经常在一天的不同时间分批服用该日剂量的化合物。然而，在任何病例中，化合物的施用量取决于下述因素：活性成分的溶解性、使用的制剂、患者状况(例如体重)、和/或施用途径。

4.7 试剂盒

15 本发明提供了包含一个或多个容器的药物包或试剂盒，所述容器中装有能够有效地治疗、预防或控制和/或 CRPS 的 JNK 抑制剂和任选的一种或多种第二活性试剂。本发明还提供了包含一个或多个容器的药物包或试剂盒，所述容器中装有一种或多种药物组合物成分。任选地，这种容器还附有管理药物制剂或生物制品生产、使用或销售的政府机构规定的
20 的注意事项，证明产品得到了生产、使用或销售人用药机构的批准，或是组合物的使用说明书。

本发明提供了可用于上述方法的试剂盒。在一个实施方案中，试剂盒包括在一个或多个容器中的 JNK 抑制剂，和在一个或多个另外的容器中的任选的一种或多种用于治疗、预防或控制 CRPS 的第二活性试剂。

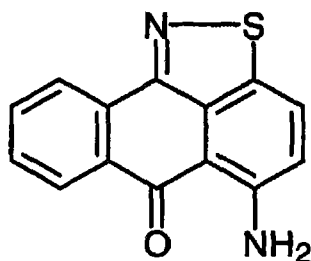
5. 实施例

以下实施例说明了本发明的某些方面，而不限本发明的范围。

5.1 JNK 抑制剂活性测定

JNK 抑制剂抑制 JNK 的能力和相应地用于治疗、预防和/或控制石棉相关性疾病或病症的能力，可以使用一种或多种下述测定方法进行证明。

5.1.1 实施例：5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的生物学活性



15 JNK 测定

向溶在 20% DMSO/80% 稀释缓冲液中的 10 μ L 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮中加入溶在相同稀释缓冲液中的 30 μ L 50-200ng His6-JNK1、JNK2 或 JNK3，所述稀释缓冲液包括溶解在水中的 20 mM HEPES (pH 7.6)、0.1 mM EDTA、2.5 mM 氯化镁、0.004% Triton $\times$ 100、2 μ g/mL 亮肽素、20 mM β -磷酸甘油酯、0.1 mM 钒酸钠、和 2 mM DTT。将该混合物在室温下预孵化 30 分钟。加入 60 微升溶在分析缓冲液中的 10 μ g

GST-c-Jun (1-79), 然后在室温下反应 1 小时, 所述缓冲液包括溶于水中的 20 mM HEPES (pH 7.6)、50 mM 氯化钠、0.1 mM EDTA、24 mM 氯化镁、1 mM DTT、25 mM PNPP、0.05% Triton×100、11 μ M ATP 和 0.5 μ Ci γ -³²P ATP。加入 150 μ L 12.5% 的三氯醋酸终止 c-Jun 磷酸化。30 分钟后, 5 收集沉淀物放在滤板上, 用 50 μ L 闪烁液进行稀释, 并通过计数器定量。IC₅₀ 值被计算为当 c-Jun 磷酸化作用降为对照组的 50% 时 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的浓度。在此测定中抑制 JNK 的化合物优选其 IC₅₀ 值为 0.01-10 μ M。5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮对于 JNK2 的 IC₅₀ 值为 1 μ M, 对于 JNK3 的 IC₅₀ 值为 400 nM。然而, 根据上述检测方法测定得 10 到的 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的 IC₅₀ 值表现某些变化, 因为 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮在水性介质中的溶解度有限。尽管存在这种变化, 但是测定结果同样标明了 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮能够抑制 JNK。测定结果标明, 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮, 一种示例性 JNK 抑制剂, 能够抑制 JNK2 和 JNK3, 因此, 可用于治疗、预防和/或控制石棉相关 15 性疾病或病症。

JNK 选择性

使用本领域技术人员已知的技术(参见例如 Protein Phosphorylation, Sefton & Hunter, 编辑, Academic Press, 97-367 页, 1998)还可以测定 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮对某些蛋白激酶的抑制活性, 这些蛋白激 20 酶列出如下。并测得了如下 IC₅₀ 值:

酶	IC ₅₀
p38-2	> 30,000 nM
MEK6	>30,000 nM
LKK1	>30,000 nM

IKK2

>30,000 nM

这一测定结果表明, 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮, 一种示例性 JNK 抑制剂, 相对于其它蛋白激酶能够选择性地抑制 JNK, 因此其为选择性 JNK 抑制剂。因此, 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮, 一种示例性 JNK 抑制剂, 可用于治疗、预防和/或控制石棉相关性疾病或病症。

Jurkat T 细胞 IL-2 产物分析:

Jurkat T 细胞(克隆 E6-1)购自 Manassas, VA 的美国典型培养物保藏中心(American Type Culture collection), 在由 RPMI 1640 培养基组成的菌种生长培养基中维持, 所述 RPMI 1640 培养基包括 2 mM L-谷酰胺(从 Herndon, VA 的 Mediatech Inc. 购得)、以及 10% 胎牛血清(从 Omaha, NE 的 Hyclone Laboratories Inc. 购得)和青霉素/链霉素。所有的细胞都在 37°C, 95% 空气和 5% CO₂ 的环境中培养。细胞以 0.2×10^6 细胞/孔的密度平铺在 200 μ L 培养基中。化合物批(20 mM)在菌种生长培养基中稀释, 向每个孔中加入 25 μ L 的 10 $\times$ 浓溶液, 混合, 预孵化细胞 30 分钟。化合物运载体(二甲亚砜)在所有的样品中的最终浓度均为 0.5%。30 分钟后, 细胞使用 PMA(豆蔻酸-乙酸佛波醇酯, 终浓度 50 ng/mL)和 PHA(植物凝血素, 终浓度 2 μ g/mL)活化。将 PMA 和 PHA 作为组成菌种生长培养基的 10 $\times$ 浓溶液, 每个孔中加入 25 μ L。将细胞板培养 10 小时。通过离心使细胞沉淀, 去除培养基, 在 -20°C 保存。按照生产厂家的说明书 (Woburn, MA 的 Endogen Inc.) 通过夹心酶联免疫分析测定培养基等分中的 IL-2。IC₅₀ 值被计算为当 IL-2 产物降至对照组的 50% 时, 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的浓度。在该分析中 JNK 抑制化合物的优选 IC₅₀ 值为 0.1-30 μ M。5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的 IC₅₀ 值为 30 μ M。然而,

根据上述检测方法测定得到的 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的 IC_{50} 值表现出某些变化, 这时因为 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮在水性介质中的溶解度有限。尽管存在这种变化, 但是测定结果同样表明了 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮能够抑制 JNK。

- 5 测定结果说明了 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮, 一种示例性 JNK 抑制剂, 能够抑制 Jurkat T-细胞中的 IL-2 产生, 相应地其能够抑制 JNK。因此, 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮, 一种示例性 JNK 抑制剂, 可用于治疗、预防和/或控制石棉相关性疾病或病症。

[3H]多巴胺细胞培养测定:

- 10 多巴胺能神经元的培养物根据 Raymon 和 Leslie (*J. Neurochem.* 62: 1015-1024, 1994)中描述的改进方法制备。将时间匹配的怀孕大鼠在怀孕 14-15 天(顶臀长度 11-12mm)处死, 通过剖腹手术取出胚胎。对每个胚胎中的包含多巴胺能神经元的下侧中脑进行解剖。将约 48 个胚胎的组织碎片混合在一起, 通过酶和机械方法进行分离。对得到的细胞悬液的等分
- 15 试样进行计数, 将细胞平铺在含有 10%胎牛血清的高葡萄糖 DMEM/F12 培养基中, 密度为生物包衣性聚-D-赖氨酸-包衣的 96-孔板的每个孔有 1×10^5 个细胞。细胞平铺之后的那一天被认为是体外第一天(DIV)。将细胞保存在一个稳定的环境中, 具体为 37°C 温度、95%湿度和 5% CO_2 。在 3 DIV 时更换部分培养基。在 7 DIV 时, 在存在和不存在 5-氨基-蒽
- 20 (9,1-cd)异噻唑-6-酮的情况下用神经毒素、6-羟基多巴胺(6-OHDA, 30 μM)处理细胞。22 小时后对细胞培养进行 [3H]多巴胺摄取处理。

[3H]多巴胺摄取用于测量培养物中的多巴胺能神经元的健康和完整性(Prochiantz 等, *PNAS* 76: 5387-5391, 1979)。在这些研究中, 监视多

巴胺能神经元在暴露于神经毒素 6-OHDA 后的生存能力。6-OHDA 显示出在体内和体外均能损害多巴胺能神经元, 可用作帕金森病中观察到的细胞死亡模型(Ungerstedt, U., *Eur. J. Pharm.*, 5 (1968) 107-110 和 Hefti 等, *Brain Res.*, 195 (1980) 123-137)。简单地说, 在暴露于 6-OHDA 22 小时后, 在吸收检测中测定在存在和不存在 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的情况下用使用 6-OHDA 处理的细胞。移除培养基, 用含有钙和镁的温暖的磷酸盐缓冲盐水(PBS)、10 μ M 帕吉林、1 mM 抗坏血酸和 50 nM [3 H]多巴胺取代。37°C 下培养物孵化 20 分钟。移除放射性物质, 培养物使用冰冷 PBS 洗涤 3 次。为了测定 [3 H]多巴胺在细胞内的聚集, 将细胞用 M-PER 洗涤剂裂解, 等分部分进行液体闪烁计数。然而, 根据上述检测方法测定得到的 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮对 [3 H]多巴胺在细胞内的聚集作用表现出某些变化, 因为 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮在水性介质中的溶解度有限。尽管存在这种变化, 但是测定结果同样表明了 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮能够保护小鼠下侧中脑神经元免于 6-OHDA 的毒性作用。因此, 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮, 一种示例性 JNK 抑制剂, 可用于治疗、预防和/或控制石棉相关性疾病或病症。

体内 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮在脑血浆中的分布

对斯普拉-道来(氏)大鼠静脉注射 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮(10 mg/kg)。2 小时后, 从动物体采取血样, 使用大约 100 mL 盐水对血管系统灌输以清除其脑中的血。将该脑从动物体移除, 称重, 在含有 10 当量 (w/v) 甲醇/盐水(1: 1)的 50 mL 锥形瓶中使用组织匀浆液(Fischer Scientific)进行均质化。加入 600 μ L 冷甲醇到 250 μ L 脑匀浆中, 涡旋 30 秒, 再离心 5 分钟, 以萃取该均质化材料。离心后, 将 600 μ L 得到的上清液转入

一个干净的试管中，室温下减压浓缩得到沉淀。将该得到的沉淀重新溶解在 250 μL 30%的含水甲醇中，制备得到脑匀浆分析样品。血浆分析样品按照和上述脑匀浆分析样品制备方法相同的方法制备，只不过用血浆代替脑匀浆。含有已知量 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的标准血浆样品和标准脑匀浆样品通过下述方法制备：将 5 μL 在冷乙醇中新鲜制备的 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的系列稀释溶液(50: 1)加入到 250 μL 对照小鼠血浆(Hicksville, NY 的生物回收)或对照脑匀浆中。标准血浆样品和标准脑匀浆样品然后通过蛋白沉淀、离心、蒸发和重新溶解步骤制成同样的萃取物，上述步骤和由脑匀浆制备脑匀浆标准分析样品和血浆标准分析样品的步骤相同。分析脑匀浆分析样品、血浆分析样品和标准分析样品，并利用 HPLC 对其进行比较，具体方法为将 100 μL 样品注射到 5 μm C-18 Luna 柱上(4.6 mm $\times$ 150 mm，可从 Torrance, CA 的 Phenomenex 购得)，使用含 0.1%三氟乙酸的 30%乙腈水溶液至含 0.1%三氟乙酸的 90%乙腈水溶液的线性梯度以 1 mL/min 的速度进行洗脱 8 分钟，然后以含有 0.1%三氟乙酸的 90%乙腈水溶液洗脱 3 分钟，在 450 nm 处检测吸收率。血浆中 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮的回收率为 $56\pm 5.7\%$ ，脑浆中的回收率为 $42\pm 6.2\%$ 。将脑匀浆分析样品和血浆分析样品的 HPLC 谱图与脑匀浆标准分析样品和血浆标准分析样品的标准曲线分别进行比较，测定脑和血浆中的 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮浓度。研究结果显示 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮在静脉注射后，跨过了血脑屏障而达到了很显著的程度。具体地，在施用 2 小时后脑药物浓度约为 65 nmol/g，血浆浓度约为 7 μM ，脑-血浆浓度比约为 9(假定 1 g 脑组织相当于 1 mL 血浆)。这个实施例说明了 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮，一种示例性 JNK

抑制剂，具有穿过血脑屏障的增强性能力。此外，这个实施例还说明了当对患者使用 JNK 抑制剂特别是 5-氨基-蒽(9,1-cd)异噻唑-6-酮时，其能够穿过血脑屏障。

5 5.2 在间皮瘤患者中进行的临床试验

将 1-(5-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)(1*H*-吡唑-3-基))-3-(2-哌啶基乙氧基)苯和长春瑞滨对患有恶性间皮瘤或恶性胸腔积液间皮瘤综合症的患者给药。患者接受约 1 mg~1,000 mg/天，约 1 mg~500 mg/天，或约 1 mg~250 mg/天或 1-100 mg/天的 1-(5-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)(1*H*-吡唑-3-基))-3-(2-哌啶基乙氧基)苯 10、20、30、60、90、120 或 200 天。临床有效的患者继续进行治疗。

针对对常规疗法没有反应的不可切除或复发的间皮瘤患者，使用 1-(5-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)(1*H*-吡唑-3-基))-3-(2-哌啶基乙氧基)苯进行其它临床试验。在一个实施方案中，将 1-(5-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)(1*H*-吡唑-3-基))-3-(2-哌啶基乙氧基)苯以约 1-1,000 mg/天，1-500 mg/天，1-250 mg/天或 1-100 mg/天的量给予至患者 10、20、30、60、90、120 或 200 天。可以理解，在其它优选的实施方案中，1-(5-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)(1*H*-吡唑-3-基))-3-(2-哌啶基乙氧基)苯以约 75-900 mg/天或更大剂量给予，通常以日剂量的约 1.5~2.5 倍每隔一天给予。用 JNK 抑制剂治疗患有间皮瘤的患者的试验表明，药物在这种疾病中具有治疗效果。

可以理解的是，虽然本发明出于举例说明的目的详细描述了一些特定的实施例，但本发明说明的内容和要求保护的范围并不限于此。这些实施方案只是为了要说明本发明的一些方面。可以预料到任何同等的实

施方案均在本发明的范围内。事实上，除了本发明显示和说明的内容之外的各种变化对于本领域技术人员来说，也可以根据上文的描述变得显而易见。这样的变化同样包含在本发明附加的权利要求的保护范围内。

本文引用了很多参考文献，在此全部全文引用作为参考。