

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/4439

A61K 31/46

A61K 31/5377

A61K 31/517

A61K 31/416

A61P 11/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03813421.7

[43] 公开日 2005 年 8 月 24 日

[11] 公开号 CN 1658873A

[22] 申请日 2003.4.8 [21] 申请号 03813421.7

[30] 优先权

[32] 2002.4.10 [33] US [31] 60/371,514

[86] 国际申请 PCT/EP2003/003624 2003.4.8

[87] 国际公布 WO2003/084539 英 2003.10.16

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.10

[71] 申请人 贝林格尔英格海姆法玛两合公司

地址 德国英格海姆

共同申请人 贝林格尔·英格海姆药物公司

[72] 发明人 伯吉特·琼 迈克尔·佩雷特

迈克尔·P·皮珀 汉斯·C·赖泽

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 30 页 说明书 124 页 附图 3 页

[54] 发明名称 基于抗胆碱能剂和 p38 激酶抑制剂
的新颖药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及基于抗胆碱能剂和 p38 激酶抑制剂
的新颖药物组合物，其制法及其用于治疗呼吸疾病
中的用途。

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

1. 一种药物组合物, 其特征在于其中包含一或多种抗胆碱能剂(A)与一或多种 p38 激酶抑制剂(B)组合, 其可任选以其对映异构体、对映异构体的混合物形式或其消旋物形式, 可任选以其溶剂合物或水合物形式, 及可任选并用药学上可接受的赋形剂。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其特征在于其中活性物质 A 与 B 共同存在于单一制剂或于两个分开制剂中。

3. 根据权利要求 1 和 2 中任一项的药物组合物, 其特征在于 A 是选自:
10 噻托品、氧托品与异丙托品。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的药物组合物, 其特征在于 A 是以氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐的形式, 优选以溴化物形式存在。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的药物组合物, 其特征在于 p38 激酶抑制剂 B 是选自下列专利所公开的化合物: 美国专利 US 5,716,972, US 5,686,455, US 5,656,644, US 5,593,992, US 5,593,991, US 5,663,334, US 5,670,527, US 5,559,137, 5,658,903, US 5,739,143, US 5,756,499, US 6,277,989, US 6,340,685 与 US 5,716,955 和 PCT 申请 WO 92/12154, WO 94/19350, WO 95/09853, WO 95/09851, WO 95/09847, WO 95/09852, WO 97/25048, WO 97/25047, WO 97/33883, WO 97/35856, WO 97/35855, WO 97/36587, WO 97/47618, WO 97/16442, WO 97/16441, WO 97/12876, WO 98/25619, WO 98/06715, WO 98/07425, WO 98/28292, WO 98/56377, WO 98/07966, WO 98/56377, WO 98/22109, WO 98/24782, WO 98/24780, WO 98/22457, WO 98/52558, WO 98/52559, WO 98/52941, WO 98/52937, WO 98/52940, WO 98/56788, WO 98/27098, WO 98/47892, WO 98/47899, WO 98/50356, WO 98/32733, WO 99/58523, WO 99/01452, WO 99/01131, WO 99/01130, WO 99/01136, WO 99/17776, WO 99/32121, WO 99/58502, WO 99/58523, WO 99/57101, WO 99/61426, WO 99/59960, WO 99/59959, WO 99/00357, WO 99/03837, WO 99/01441, WO 99/01449, WO 99/03484, WO 99/15164, WO 99/32110, WO 99/32111, WO 99/32463, WO 99/64400, WO 99/43680, WO 99/17204, WO 99/25717, WO 99/50238, WO 99/61437, WO

99/61440, WO 00/26209, WO 00/18738, WO 00/17175, WO 00/20402, WO
 00/01688, WO 00/07980, WO 00/07991, WO 00/06563, WO 00/12074, WO
 00/12497, WO 00/31072, WO 00/31063, WO 00/23072, WO 00/31065, WO
 00/35911, WO 00/39116, WO 00/43384, WO 00/41698, WO 00/69848, WO
 5 00/26209, WO 00/63204, WO 00/07985, WO 00/59904, WO 00/71535, WO
 00/10563, WO 00/25791, WO 00/55152, WO 00/55139, WO 00/17204, WO
 00/36096, WO 00/55120, WO 00/55153, WO 00/56738, WO 01/21591, WO
 01/29041, WO 01/29042, WO 01/62731, WO 01/05744, WO 01/05745, WO
 01/05746, WO 01/05749, WO 01/05751, WO 01/27315, WO 01/42189, WO
 10 01/00208, WO 01/42241, WO 01/34605, WO 01/47897, WO 01/64676, WO
 01/37837, WO 01/38312, WO 01/38313, WO 01/36403, WO 01/38314, WO
 01/47921, WO 01/27089, DE 19842833, 与 JP 2000 86657。

6. 根据权利要求 5 的药物组合物, 其特征在于 p38 激酶抑制剂 B 是选
 自下列专利所公开的化合物: US 6,277,989, US 6,340,685, WO 00/12074, WO
 15 00/12497, WO 00/59904, WO 00/71535, WO 01/64676, WO 99/61426, WO
 00/10563, WO 00/25791, WO 01/37837, WO 01/38312, WO 01/38313, WO
 01/38314, WO 01/47921, WO 99/61437, WO 99/61440, WO 00/17175, WO
 00/17204, WO 00/36096, WO 98/27098, WO 99/00357, WO 99/58502, WO
 99/64400, WO 99/01131, WO 00/43384, WO 00/55152, WO 00/55139, 与 WO
 20 01/36403。

7. 根据权利要求 6 的药物组合物, 其特征在于 p38 激酶抑制剂 B 为式
1 化合物



其中

25 R_1 为 4-吡啶基、嘧啶基、4-哒嗪基、1,2,4-三嗪-5-基、喹啉基、异喹啉
 基或喹唑啉-4-基环, 所述的环被 $Y-R_a$ 取代并任选地被其他的独立的取代基
 取代, 所述的取代基选自: C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫
 基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 CH_2OR_{12} 、氨基、单-或二- C_{1-6} 烷基取代的氨基、

N-杂环基环, 该环具有 5 至 7 员, 并任选地包括选自氧、硫或 NR_{15} 、 $\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 或 NHR_a 的其他杂原子;

Y 为氧或硫;

5 R_4 为苯基、萘-1-基或萘-基, 或杂芳基, 其可任选被一个或两个取代基取代, 各取代基独立地选择, 并且对 4-苯基、4-萘-1-基、5-萘-2-基或 6-萘-2-基的取代基为卤素、氰基、硝基、 $\text{C}(\text{Z})\text{HR}_7\text{R}_{17}$ 、 $\text{C}(\text{Z})\text{OR}_{16}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{COR}_{12}$ 、 SR_5 、 SOR_5 、 OR_{12} 、卤素取代的- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $\text{ZC}(\text{Z})\text{R}_{12}$ 、 $\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_{16}$ 、或 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{NR}_{10}\text{R}_{20}$, 其它取代位置的取代基为卤素、氰基、 $\text{C}(\text{Z})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(\text{Z})\text{OR}_3$ 、 $\text{C}(\text{R}_{10}\text{R}_{20})_m\text{COR}_3$ 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_3$ 、 OR_3 、卤素取代的- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_m\text{R}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_3$ 、 $\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_8$ 、 $\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_7\text{R}_{17}$ 、 $\text{ZC}(\text{Z})\text{R}_3$ 或 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_m\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;

Z 为氧或硫;

n 为 1 至 10 的整数;

m 为 0, 或 1 或 2 的整数;

15 m' 为 1 或 2 的整数;

m'' 为 0, 或 1 至 5 的整数;

v 为 0, 或 1 至 2 的整数;

R_2 为 $-\text{C}(\text{H})(\text{A})(\text{R}_{22})$;

A 为任选取代的芳基、杂环基或杂芳基环, 或 $\underline{\text{A}}$ 为取代的 C_{1-10} 烷基;

20 R_{22} 为任选取代的 C_{1-10} 烷基;

R_a 为芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂环基、杂环基 C_{1-6} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-6} 烷基, 其中这些部分中的每个任选被取代;

R_b 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环基或杂环基 C_{1-4} 烷基, 其中这些部分中的每个任选被取代;

25 R_3 为杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基或 R_8 ;

R_5 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 NR_7R_{17} , 排除部分 SR_5 为 $\text{SNR}_7\text{R}_{17}$ 以及 SOR_5 为 SOH 的情形;

R_6 为氢、药学上可接受的阳离子、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环基、芳基或 C_{1-10} 烷酰基;

30 R_7 与 R_{17} 分别独立选自: 氢或 C_{1-4} 烷基或 R_7 与 R_{17} 及其所连接的氮共同形成 5-7 员杂环, 该环可任选再包含一选自: 氧、硫或 NR_{15} 的杂原子;

R_8 为 C_{1-10} 烷基、卤素取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{5-7} 环烯基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-10} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ ；其中芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基可任选被取代；

5 R_9 为氢、 $C(Z)R_{11}$ 或任选取代的 C_{1-10} 烷基、 $S(O)_2R_{18}$ 、任选取代的芳基或任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基；

R_{10} 与 R_{20} 分别独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；

R_{11} 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基 C_{1-10} 烷基，其中这些部分任选被取代；

10 R_{12} 为氢或 R_{16} ；

R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基，或与其连接的氮原子一起形成 5~7 员杂环，该环任选包含选自氧、硫或 NR_9 的其他杂原子；

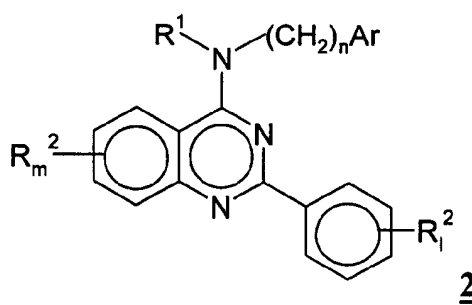
R_{15} 为 R_{10} 或 $C(Z)-C_{1-4}$ 烷基；

15 R_{16} 为 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、或 C_{3-7} 环烷基；

R_{18} 为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基 C_{1-10} 烷基；

或其可药用盐。

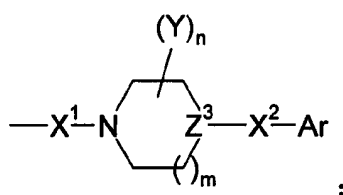
8. 根据权利要求 6 的药物组合物，其特征在于 p38 激酶抑制剂 B 为式



其中

R^1 为 H、烷基(1-6C)或芳烷基，其可任选在芳基上被 1-3 个分别独立选自下列的取代基取代：烷基(1-6C)、卤素、OR、 NR_2 、SR、 $-OOCR$ 、 $-NROCR$ 、
25 RCO 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、 $-SO_2NR_2$ 、CN、 CF_3 与 NO_2 ，其中各 R 分别独立为 H 或低级烷基(1-4C)；

各 R_2 分别独立为烷基(1-6C)、卤素、OR、SR、 $OOCR$ 、 $NROCR$ 、 $COOR$ 、



其中

X^1 为 CO、SO、CHOH 或 SO_2 ;

m 为 1;

5 Y 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基;

n 为 0、1 或 2;

Z^3 为 N;

X^2 为 CH 或 CH_2 ; 且

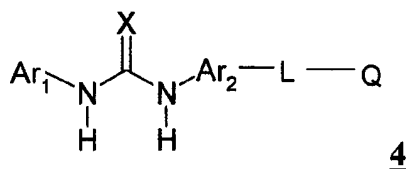
10 Ar 由 1 或 2 个直接偶联至 X^2 的苯基部分组成, 所述的一个或两个苯基部分可任选被选自下列的取代基取代: 卤素、硝基、烷基(1-6C)、烯基(1-6C)、CN、 CF_3 、RCO、COOR、 $CONR_2$ 、 NR_2 、OR、SR、OOCR、NROCR, (其中前述基团中的 R 为 H 或 1-6C 烷基)和苯基, 其本身可任选被上述取代基取代;

R_2 选自 H 与烷基(1-6C);

15 其中所述的烷基可任选包括一个或多个选自 O、S 与 N 的杂原子, 并且其中所述的烷基可任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、OR、SR、 NR_2 、RCO、COOR、 $CONR_2$ 、OOCR、NROCR(其中前述基团中的 R 为 H 或 1-6C 烷基)、CN、=O、5 或 6 员饱和碳环或含 1-2 个 N 的杂环基环, 以及任选地包含 1-2 个 N 杂原子的 6-员芳香环;

20 R_3 为 H、卤素、 NO_2 、烷基(1-6C)、烯基(1-6C)、CN、OR、SR、 NR_2 、RCO、COOR、 $CONR_2$ 、OOCR 或 NROCR, 其中 R 为 H 或烷基(1-6C)。

10. 根据权利要求 6 的药物组合物, 其特征在于 p38 激酶抑制剂 B 为式 4 化合物



25 其中

Ar_1 为选自下列的杂环基: 吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、呋喃与噻吩; 其中 Ar_1 可被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代;

Ar₂ 为苯基、萘基、喹啉、异喹啉、四氢萘基、四氢喹啉、四氢异喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、茛满基、茛基、或吲哚，每个可任选被 1-3 个 R₂ 基团取代；

L 为连接基，为

5 C₁₋₁₀ 饱和或不饱和支链或直链碳链；

其中一个或多个亚甲基可任选独立地被 O、N 或 S 替代；且

其中该连接基可任选被 0-2 个氧代基及可被一个或多个卤原子取代的一个或多个 C₁₋₄ 支链或直链烷基取代；

Q 选自：

10 d) 苯基、萘基、吡啶、嘧啶、哒嗪、咪唑、苯并咪唑、呋喃、噻吩、吡喃、二氮杂萘、噻唑并[4,5-b]吡啶与咪唑并[4,5-b]吡啶，所述基团任选被 1-3 个选自下列的基团取代：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m 及苯基氨基，其中所述苯基环任选被 1~2 个选自卤素、C₁₋₆ 烷基以及 C₁₋₆ 烷氧基的基团取代；

15 e) 四氢吡喃、四氢呋喃、1,3-二氧代环戊酮、1,3-二氧杂环己酮、1,4-二噁烷、吗啉、硫吗啉、硫吗啉亚砷、硫吗啉砷、哌啶、哌啶酮、四氢嘧啶酮、环己酮、环己醇、硫杂己环、五亚甲基亚砷、五亚甲基砷、四氢噻吩、四亚甲基亚砷与四氢噻吩砷，其可任选被 1-3 个选自下列的基团取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基-C₁₋₃ 烷基、苯基氨基-C₁₋₃ 烷基与 C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基；

20 f) C₁₋₆ 烷氧基、仲胺或叔胺，其中所述的氨基氮与选自下列的基团共价键连：C₁₋₃ 烷基与 C₁₋₅ 烷氧基烷基及苯基，其中该苯基环任选被 1~2 个基团取代，所述的基团选自卤素、C₁₋₆ 烷氧基、羟基或单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_r、苯基-S(O)_r，其中所述的苯基环任选被 1~2 个选自卤素、C₁₋₆ 烷氧基、羟基或单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基的基团取代；

R₁ 选自：

30 (g) 任选被部分或完全卤代的 C₃₋₁₀ 支链或直链烷基，且可任选被 1-3 个苯基、萘基或选自下列的杂环基取代：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基与异噻唑基；各苯基、萘基或选自上述基团的杂环被 0~5 个下述基团取代，所述的基团选自卤素、任选部分或完全卤代的 C₁₋₆ 支链或直链烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环

烯基、羟基、氰基、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 以及二(C_{1-3}) 烷基氨基羰基;

- (h) C_{3-7} 环烷基, 其选自: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基, 各基团任选被部分或完全卤代, 且可任
5 选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代, 或其中 1~3 个环亚甲基被独立地选自 O、S、
CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 和 NH 的基团替代的所述的环境基类似的基团;

- (i) 任选被部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链烯基, 且任选被 1~3 个 C_{1-5} 支
链或直链烷基、苯基、萘基或杂环基取代, 各杂环基独立地选自吡啶基、
嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、
10 异噻唑基、与异噻唑基, 各苯基、萘基或杂环基分别可被 0-5 个选自下列的
基团取代: 卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、
环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基、羟
基、氰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二-(C_{1-3})
烷基氨基羰基;

- (j) C_{5-7} 环烯基, 其选自: 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯
基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基, 其中这些环烯基可任选被 1-3
15 个 C_{1-3} 烷基取代;

(k) 氰基; 与

(l) 甲氧基羰基、乙氧基羰基与丙氧基羰基;

- R_2 选自: 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、乙酰基、芳
20 酰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷氧基, 卤素、甲氧基羰基
与苯磺酰基;

R_3 选自:

- g) 苯基、萘基或杂环基, 其选自: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、
25 吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、异噻
唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、
苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘啶
基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基与吲唑基; 其中所述的苯基、萘基或杂
30 环基可任选被 1-5 个选自下列的基团取代: C_{1-6} 支链或直链烷基、苯基、萘
基、选自上述的杂环、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基, 环丙
基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、

苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、其中所述的杂环部分选自上述基团的杂芳氧基、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘氨基、其中所述的杂环基部分选自上述基团的杂环基氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、氨基- $S(O)_2$ 、二- (C_{1-3}) 烷基氨基- $S(O)_2$ 、 R_4-C_{1-5} 烷基、 R_5-C_{1-5} 烷氧基、 $R_6-C(O)-C_{1-5}$ 烷基与 R_7-C_{1-5} 烷基(R_8)N;

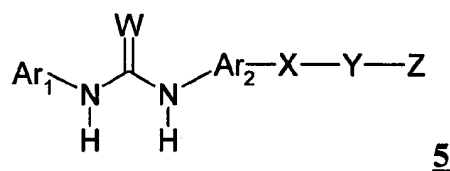
h) 稠合芳基, 其选自: 苯并环丁基、茛满基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基与苯并环庚烯基, 或稠合的杂环基, 其选自: 环戊烯并吡啶、环己基并吡啶、环戊基并嘧啶、环己基并嘧啶、环戊基并吡嗪、环己基并吡嗪、环戊基并哒嗪、环己基并哒嗪、环戊基并喹啉、环己基并喹啉、环戊基并异喹啉、环己基并异喹啉、环戊基并吡咯、环己基并吡咯、环戊基并苯并咪唑、环己基并苯并咪唑、环戊基并苯并噻唑、环己基并苯并噻唑、环戊基并咪唑、环己基并咪唑、环戊基并噻吩与环己基并噻吩; 其中所述的稠合芳基或稠合杂环基环被 0-3 个分别独立选自下列的基团取代: 苯基、萘基与选自下列的杂环基: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基与异噻唑基, 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、卤素、氰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环基部分选自上述基团的杂环氧基, 硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘氨基、杂环基部分选自上述基团的杂环基氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基、 C_{1-4} 烷基- $OC(O)$ 、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 支链或直链烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 R_9-C_{1-5} 烷基、 $R_{10}-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R_{11}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基与 $R_{12}-C_{1-5}$ 烷基(R_{13})N;

i) 环烷基, 其选自: 环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基, 该环烷基任选被部分或完全卤代, 且其可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代;

j) C_{5-7} 环烯基, 其选自: 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基, 其中这些环烯基可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代; 及

k) 乙酰基、芳酰基、烷氧基羰基烷基或苯磺酰基;

- 1) 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基;
 或 R_1 与 R_2 可任选共同形成稠合苯基或吡啶基环,
 且其中各 R_8 和 R_{13} 独立地选自: 氢和任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷基;
- 5 各 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 与 R_{12} 独立地选自: 吗啉、哌啶、哌嗪、咪唑和四唑;
 $m=0$ 、 1 、 2 ;
 $r=0$ 、 1 、 2 ;
 $t=0$ 、 1 、 2 ;
- 10 $X=O$ 或 S , 及其生理上可接受的酸或盐。
11. 根据权利要求 6 的药物组合物, 其特征在于 p38 激酶抑制剂 B 为式 5 化合物



其中:

- 15 Ar_1 选自:
 吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、噻唑、噻吩、呋喃与噻吩;
 其中 Ar_1 可被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代;
 Ar_2 为: 苯基、萘基、喹啉、异喹啉、四氢萘基、四氢喹啉、四氢异喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、茚满基、茚基或吲哚, 每个可任选被 0-3 个 R_2
- 20 基团取代;
- X 为:
- a) C_{5-8} 环烷基或环烯基, 其可任选被 0-2 个氧代基或 0-3 个 C_{1-4} 支链或直链烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基氨基链取代;
- b) 苯基、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑基、吡啶、嘧啶、吡啶酮、二氢吡
- 25 啶酮、马来酰亚胺、二氢马来酰亚胺、哌啶、哌嗪或吡嗪, 每个可任选独立地被 0-3 个下列基团取代: C_{1-4} 支链或直链烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、腈、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或卤素;
- Y 为化学键或任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 饱和或不饱和支链或直链碳链, 其中一个或多个亚甲基可任选被 O 、 NH 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 S 替代, 其

中 Y 可任选独立地被 0-2 个氧代基和可被一个或多个卤原子取代的一个或多个 C₁₋₄ 支链或直链烷基取代;

Z 为:

5 a) 苯基、吡啶、嘧啶、哒嗪、咪唑、呋喃、噻吩、吡喃, 其可任选被 1-3 个下列基团取代: 卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m、COOH 和苯基氨基, 其中苯环可任选被 1-2 个下列基团取代: 卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基;

10 b) 四氢吡喃、四氢呋喃、1,3-二氧代环戊酮、1,3-二噁烷酮基、1,4-二噁烷、吗啉、硫吗啉、硫吗啉亚砷、哌啶、哌啶酮、哌嗪、四氢嘧啶酮、环己酮、环己醇、硫杂己环、五亚甲基亚砷、五亚甲基砷、四氢噻吩、四亚甲基亚砷或四氢噻吩砷, 其可任选被 1-3 个下列基团取代: 腈、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基-C₁₋₃ 烷基、苯基氨基-C₁₋₃ 烷基与 C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基;

15 c) C₁₋₆ 烷氧基、仲胺或叔胺, 其中氨基氮与选自下列的基团共价键连: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₅ 烷氧基烷基、吡啶基-C₁₋₃ 烷基、咪唑基-C₁₋₃ 烷基、四氢呋喃基-C₁₋₃ 烷基、苯基氨基, 其中苯环可任选被下列基团取代: 1-2 个卤素、C₁₋₆ 烷氧基、羟基或单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m, 及苯基-S(O)_m, 其中苯环可任选被 1~2 个选自卤素、C₁₋₆ 烷氧基、羟基或单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基取代;

20 R₁ 为:

(a) 任选被部分或完全卤代的 C₃₋₁₀ 支链或直链烷基, 且任选被 1~3 个苯基、萘基或选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基以及异噻唑基的杂环基取代; 各苯基、萘基或选自本段中记载的上述基团的杂环被 0~5 个选自卤素、任选部分或完全卤代的 C₁₋₆ 支链或直链烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基、羟基、腈、任
25 选部分或完全卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、NH₂C(O)和二(C₁₋₃)烷基氨基羰基的基团取代;

(b) 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基的 C₃₋₇ 环烷基, 各基团任选被部分或完全卤代, 并任选地被
30 1~3 个 C₁₋₃ 烷基取代, 或其中 1~3 个环亚甲基被独立地选自 O、S、CHOH、>C=O、>C=S 和 NH 的基团替代的所述环烷基的类似物;

(c) 任选被部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链烯基, 且所述基团任选被 1-3 个下列基团取代: C_{1-5} 支链或直链烷基、苯基、萘基或杂环基, 各杂环基独立地选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、与异噻唑基, 并且各个所述的苯基、萘基或杂环基被 0-5 个选自下列的基团取代: 卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 与单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基;

(d) C_{5-7} 环烯基, 其选自: 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基, 其中所述的环烯基可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代;

(e) 腈; 与

(f) C_{1-6} 支链或直链烷氧基羰基、 C_{1-6} 支链或直链烷基氨基羰基、 C_{1-6} 支链或直链烷基羰基氨基- C_{1-3} 烷基;

R_2 为: 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、乙酰基、芳酰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷氧基, 卤素、甲氧基羰基与苯磺酰基;

R_3 为:

a) 苯基、萘基或选自下列的杂环基: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、嘌呤基与吲唑基; 其中这些苯基、萘基或杂环基可任选被 1-5 个选自下列的基团取代: 苯基、萘基、选自本段文中上述杂环、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基, 其中杂环部分选自本段文中上述基团, 硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基, 其中杂环基部分是选自本段文中的上述基团, $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基、 C_{1-5} 烷基- $C(O)$ - C_{1-4} 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、

氨基-S(O)₂、二-(C₁₋₃)烷基氨基-S(O)₂、R₄-C₁₋₅ 烷基、R₅-C₁₋₅ 烷氧基、R₆-C(O)-C₁₋₅ 烷基和 R₇-C₁₋₅ 烷基(R₈)N、羧基-单-或二-(C₁₋₅)烷基-氨基;

- 5 b) 稠合芳基, 其选自: 苯并环丁基、茚满基、茚基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基与苯并环庚烯基, 或稠合的杂环基, 其选自: 环戊烯并吡啶、环己基并吡啶、环戊基并嘧啶、环己基并嘧啶、环戊基并吡嗪、环己基并吡嗪、环戊基并哒嗪、环己基并哒嗪、环戊基并喹啉、环己基并喹啉、环戊基并异喹啉、环己基并异喹啉、环戊基并吲哚、环己基并吲哚、环戊基并苯并咪唑、环己基并苯并咪唑、环戊基并苯并噻唑、环己基并苯并噻唑、环戊基并咪唑、环己基并咪唑、环戊基并噻吩与环己基并噻吩; 其中
- 10 稠合芳基或稠合杂环基环被 0-3 个独立选自下列的基团取代: 苯基、萘基和杂环基, 所述杂环基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基与异噻唑基、任选被部分或完全卤代的 C₁₋₆ 支链或直链烷基、卤素、腈、任选被部分或完全卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、苯氧基、萘氧基、其中杂环基部分是选自本段文中的上述基团的杂环
- 15 氧基、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、其中杂环基部分是选自本段文中的上述基团的杂环基氨基、NH₂C(O)、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基羧基、C₁₋₄ 烷基-OC(O)、C₁₋₅ 烷基-C(O)-C₁₋₄ 支链或直链烷基、氨基-C₁₋₅ 烷基、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基-C₁₋₅ 烷基、R₉-C₁₋₅ 烷基、R₁₀-C₁₋₅ 烷氧基、R₁₁-C(O)-C₁₋₅ 烷基与 R₁₂-C₁₋₅ 烷基(R₁₃)N;

- 20 c) 环烷基, 其选自: 环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基, 其中该环烷基任选被部分或完全卤代, 且其可任选被 1-3 个 C₁₋₃ 烷基取代;

- d) C₅₋₇ 环烯基, 其选自: 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基, 其中这些环烯基可任选被 1-3 个
- 25 C₁₋₃ 烷基取代;

- e) 乙酰基、芳酰基、烷氧基羧基烷基或苯磺酰基; 或
- f) 任选被部分或完全卤代的 C₁₋₆ 支链或直链烷基;
- 或 R₁ 与 R₂ 可任选共同形成稠合苯基或吡啶基环,
- 各 R₈ 与 R₁₃ 独立选自: 氢与任选被部分或完全卤代的 C₁₋₄ 支链或直链
- 30 烷基;

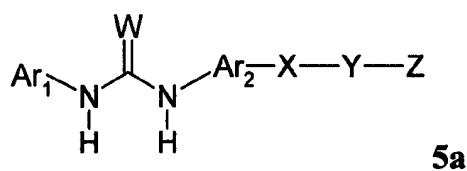
各 R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁ 与 R₁₂ 独立选自吗啉、哌啶、哌嗪、

咪唑与四唑;

m 为 0、1 或 2;

W 为 O 或 S, 及其药学上可接受的衍生物。

12. 根据权利要求 6 的药物组合物, 其特征在于 p38 激酶抑制剂 B 为式 5a 化合物



其中:

Ar₁ 为:

吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、呋喃与噻吩;

10 其中 Ar₁ 可任选被一个或多个 R₁、R₂ 或 R₃ 取代;

Ar₂ 为: 苯基、萘基、喹啉、异喹啉、四氢萘基、四氢喹啉、四氢异喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、茚满基、茚基与吲哚, 每个可任选被 0-3 个 R₂ 基团取代;

X 为:

15 C₅₋₈ 环烷基或环烯基, 其可任选被 1-2 个氧代基或 1-3 个 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷基氨基链取代, 其中所述的各基团为支链或直链;

20 苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、四氢吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、二氢吡啶酮基、马来酰亚胺基、二氢马来酰亚胺基、哌啶基、苯并咪唑、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、哌嗪基、哒嗪基或吡嗪基; 各基团任选独立地被 1-3 个下列基团取代: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、腈、氨基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基氨基)羰基、NH₂C(O)、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m 或卤素;

25 Y 为: 化学键或任选被部分或完全卤代的 C₁₋₄ 饱和或不饱和支链或直链碳链, 其中一个或多个碳原子可任选被 O、N 或 S(O)_m 替换, 其中 Y 可任选独立地被 1-2 个氧代基、腈、苯基、羟基或一个或多个任选被取代一或多个卤素原子的 C₁₋₄ 烷基取代;

Z 为:

芳基、茚满基、选自下列的杂芳基: 苯并咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、

与吡喃基、选自下列的杂环：哌嗪基、四氢嘧啶酮基、环己酮基、环己酰基、2-氧杂-或2-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚基、硫杂己环基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四氢噻吩基、四亚甲基亚砷基或四亚甲基磺酰基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧代环戊酮基、1,3-二氧杂环己酮基、1,4-二噁烷基、吗啉代、硫吗啉代、硫吗啉代亚砷基、硫吗啉代磺酰基、哌啶基、哌啶酮基、吡咯烷基与二氧戊环基，上述各Z可任选被1-3个下列基团取代：卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₆烷氧基羰基、芳酰基、杂芳酰基、杂环C₁₋₃酰基，其中杂芳基与杂环如本段文中上述定义，C₁₋₃酰基、氧代基、羟基、吡啶基-C₁₋₃烷基、咪唑基-C₁₋₃烷基、四氢呋喃基-C₁₋₃烷基、腈-C₁₋₃烷基、腈、羧基、苯基，其中所述的苯基环可任选被1-2个下列基团取代：卤素、C₁₋₆烷氧基、羟基或单-或二-(C₁₋₃烷基)氨基、氨基-S(O)_m、C₁₋₆烷基-S(O)_m或苯基-S(O)_m，其中所述的苯基环任选被1~2个卤素、C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素或单-或二-(C₁₋₃烷基)氨基取代；

或Z可任选被1-3个氨基、氨基羰基或氨基-C₁₋₃烷基取代，其中N原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代：氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷基、芳基C₀₋₃烷基、C₁₋₅烷氧基C₁₋₃烷基、C₁₋₅烷氧基、芳酰基、C₁₋₃酰基、C₁₋₃烷基-S(O)_m-或芳基C₀₋₃烷基-S(O)_m-，上述与氨基相连的各烷基与芳基任选被1-2个卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基或单-或二-(C₁₋₃烷基)氨基取代；

或Z可任选被1-3个如本段文中上述的芳基、杂环或杂芳基取代，这些基团可再被卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基取代；

或Z为羟基、羟基C₁₋₃烷基、卤素、腈、氨基，其中该N原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代：C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、芳基C₀₋₃烷基、C₁₋₅烷氧基C₁₋₃烷基、C₁₋₅烷氧基、芳酰基、C₁₋₃酰基、C₁₋₃烷基-S(O)_m-、芳基C₀₋₃烷基-S(O)_m-、腈C₁₋₄基或C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基，上述与氨基相连的各烷基与芳基可任选被1-2个卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基或单-或二-(C₁₋₃烷基)氨基、C₁₋₆烷氧基杂芳基C₀₋₃烷基、杂芳基C₀₋₃烷基或杂环C₀₋₃烷基取代，其中所述的杂芳基以及杂环如本段中前面所述，

或Z为支链或直链的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₃酰氨基、腈C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基-S(O)_m与苯基-S(O)_m，其中苯基环可任选被1-2个卤素、C₁₋₆烷氧基、羟基或单-或二-(C₁₋₃烷基)氨基取代；

R₁为：

- (a) 任选被部分或完全卤代的 C_{1-10} 支链或直链烷基, 各基团任选被 1-3 个下列基团取代: 苯基、萘基或选自下列的杂环基: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基与异噻唑基; 各苯基、萘基或选自此段文中所述的杂环可被 0-5 个选自下列的基团取代: 卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 与二(C_{1-3})烷基氨基羰基;
- (b) C_{3-7} 环烷基, 其选自: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基, 各基团任选部分或完全卤代并任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代, 或其中 1-3 个环亚甲基被独立地选自 O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 和 NH 替代的所述环烷基的类似物;
- (c) 任选被部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链烯基, 各基团任选被 1-3 个 C_{1-5} 支链或直链烷基、苯基、萘基或杂环基取代, 各杂环基独立地选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基以及异噻唑基, 并且各苯基、萘基或杂环基可被 0-5 个选自下列的基团取代: 卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 和单-或二-(C_{1-3})烷基氨基羰基;
- (d) C_{5-7} 环烯基, 其选自: 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基, 其中所述的环烯基任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代;
- (e) 腈; 与
- (f) C_{1-6} 支链或直链烷氧基羰基、 C_{1-6} 支链或直链烷基氨基羰基、 C_{1-6} 支链或直链烷基羰基氨基- C_{1-3} -烷基;
- R_2 为: 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基, 且可任选被腈取代,
- 或 R_2 为乙酰基、芳酰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷氧基, 卤素、甲氧基羰基与苯磺酰基;
- R_3 为:
- a) 苯基、萘基或杂环基, 所述的杂环基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、

- 哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、嘌呤基和吲唑基；其中所述苯基、
- 5 萘基或杂环基可任选被 1-5 个选自下列的基团取代：苯基、萘基、选自本段文中的上述杂环、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氧代基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 硫烷基、 C_{1-3} 硫烷基 C_{1-5} 烷基、
- 10 苯氧基、萘氧基、杂芳氧基，其中所述的杂环基部分选自本段文中的上述基团，硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘氨基、杂环基氨基，其中所述的杂环基部分是选自本段文中的上述基团， $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、氨基- $S(O)_2$ 、二- (C_{1-3}) 烷基氨基- $S(O)_2$ 、 R_4-C_{1-5} 烷基、 R_5-C_{1-5}
- 15 烷氧基、 $R_6-C(O)-C_{1-5}$ 烷基以及 R_7-C_{1-5} 烷基(R_8)N、羧基-单-或二- (C_{1-5}) -烷基-氨基；

- b) 稠合芳基，其选自：苯并环丁基、茛满基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基与苯并环庚烯基，或稠合的杂环基，其选自：环戊烯并吡啶、环己基并吡啶、环戊基并嘧啶、环己基并嘧啶、环戊基并吡嗪、环己基并吡嗪、环戊基并哒嗪、环己基并哒嗪、环戊基并喹啉、环己基并喹啉、环戊基并异喹啉、环己基并异喹啉、环戊基并吲哚、环己基并吲哚、环戊基并苯并咪唑、环己基并苯并咪唑、环戊基并苯并噻唑、环己基并苯并噻唑、环戊基并咪唑、环己基并咪唑、环戊基并噻吩与环己基并噻吩；其中
- 20 所述的稠合芳基或稠合杂环基环被 0-3 个独立选自下列的基团取代：苯基、萘基与杂环基，所述的杂环基选自：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基与异噻唑基，任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、卤素、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基，其中所述的杂环基部分是选自本段文中的上述基团、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘氨基、杂环基氨基，其中杂环基部分是选自本段文中的上述基团、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基、 C_{1-4} 烷基- $OC(O)$ 、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 支链或直
- 25
- 30

链烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 R_9 - C_{1-5} 烷基、 R_{10} - C_{1-5} 烷氧基、 R_{11} - $C(O)$ - C_{1-5} 烷基与 R_{12} - C_{1-5} 烷基(R_{13})N;

- 5 c) 环烷基, 其选自: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基, 其中环烷基任选被部分或完全卤代, 且其可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代;

d) C_{5-7} 环烯基, 其选自: 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基, 其中这些环烯基可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代;

- 10 e) 乙酰基、芳酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基或苯磺酰基; 或

f) 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基;

或 R_1 与 R_2 可任选共同形成稠合苯基或吡啶基环,

其中各 R_8 与 R_{13} 独立选自: 氢与任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷基;

- 15 各 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 与 R_{12} 独立地选自: 吗啉、哌啶、哌嗪、咪唑与四唑;

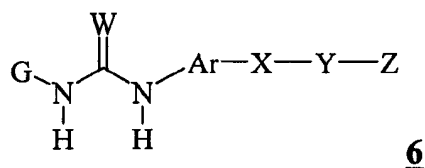
m 为 0、1 或 2;

W 为 O 或 S,

其中 X 直接与一或两个-Y-Z 相连, 及

其药学上可接受的衍生物。

- 20 13. 根据权利要求 6 的药物组合物, 其特征在于 p38 激酶抑制剂 B 为式 6 化合物



其中:

G 为:

- 25 芳香 C_{6-10} 碳环或非芳香饱和或不饱和 C_{3-10} 碳环;
含有一个或多个选自 O、N 与 S 杂原子的 6-10 员杂芳基;
含有一个或多个选自 O、N 与 S 杂原子的 5-8 员单环杂环;
或
含有一个或多个选自 O、N 与 S 杂原子的 8-11 员二环杂环;

其中 G 被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代;

Ar 为: 苯基、萘基、喹啉基、异喹啉基、四氢萘基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、苯并噻吩基、二氢苯并噻吩基、茚满基、茚基或吲哚基, 各基团任选被一个或多个 R_4 或 R_5 取代;

X 为:

C_{5-8} 环烷基或环烯基, 其可任选被 1-2 个氧代基或 1-3 个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基氨基链取代;

苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、二氢吡啶酮基、马来酰亚胺基、二氢马来酰亚胺基、哌啶基、苯并咪唑、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、哌嗪基、哒嗪基或吡嗪基;

Y 为: 化学键或任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 饱和或不饱和支链或直链碳链, 其中一个或多个亚甲基可任选被 O、N 或 $S(O)_m$ 替换, 其中 Y 可任选独立被 1-2 个氧代基、苯基或任选被一个或多个卤原子取代的一个或多个 C_{1-4} 烷基取代;

Z 为:

苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、吡喃基, 各基团任选被 1-3 个卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 、CN、 $CONH_2$ 、COOH 或苯基氨基取代, 其中苯基环任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;

四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧代环戊酮、1,3-二氧杂环己酮基、1,4-二噻烷基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉代亚砷基、硫吗啉代磺酰基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基、四氢嘧啶酮基、环己酮基、环己酰基、硫杂己环基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四氢噻吩基、四亚甲基亚砷基或四亚甲基磺酰基, 各基团任选被 1-3 个腈、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- C_{1-3} 烷基、 $CONH_2$ 、苯基氨基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基取代;

卤素、 C_{1-4} 烷基、腈、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、单-或二- $(C_{1-6}$ 烷基)氨基、仲胺或叔胺, 其中氨基氮共价连接 C_{1-3} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基烷基、吡啶基- C_{1-3} 烷基、咪唑基- C_{1-3} 烷基、四氢呋

喃基- C_{1-3} 烷基、腈- C_{1-3} 烷基、羧酰胺- C_{1-3} 烷基、苯基，其中苯基环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或苯基- $S(O)_m$ 取代，其中苯基环任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

- 5 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 与苯基- $S(O)_m$ ，其中苯基环任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

各 R_1 独立为：

- 任选被部分或完全卤代的 C_{1-10} 烷基，且可任选被 1-3 个下列基团取代：
 C_{3-10} 环烷基、羟基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡
 10 咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基与异噻唑基；上述各基团可任选被 1-5 个选自下列的基团取代：卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基或 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基与单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基；

- 15 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基或环庚氧基，各基团任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、CN、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代；或其中 1-3 个环亚甲基独立地被 O、 $S(O)_m$ 、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代的所述的环境烷基的类似基团；

- 苯氧基或苯甲氧基，各基团任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3
 20 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、CN、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代；或其中 1-2 个环亚甲基独立地被 N 替代所述的环芳基的类似基团；

- 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基，各基团任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、CN、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代；或其中 1~3 个环亚
 25 甲基独立地被 O、 $S(O)_m$ 、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代的所述的环境烷基的类似基团；

- C_{3-10} 支链或直链烯基，各基团任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个下列基团取代： C_{1-5} 支链或直链烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡
 30 嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、或异噻唑基，上述各基团可被 0-5 个下列基团取代：卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、

- 二环己基与二环庚基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二(C_{1-3} 烷基)氨基羰基； C_{3-10} 支链或直链烯基，其可任选地被一或多个选自 O、N 和 $S(O)_m$ 的杂原子中断；
- 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基，其中所述的环烯基任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代；
- 腈与卤素；
- 甲氧基羰基、乙氧基羰基与丙氧基羰基；
- 甲硅烷基，其含有三个任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基；
- C_{3-6} 支链或直链炔基链，其任选被部分或完全卤代，其中一个或多个亚
- 10 甲基可任选被 O、NH 或 $S(O)_m$ 替换，并且其中所述的炔基任选独立地被 1-2 个氧代基、吡咯烷基、吡咯基、一个或多个 C_{1-4} 烷基取代，所述烷基任选被一个或多个卤原子、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或任选被一或多个卤素原子取代的单-或二(C_{1-3} 烷基)氨基取代；
- 各 R_2 、 R_4 、与 R_5 为：
- 15 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、乙酰基、芳酰基、 C_{1-4} 支链或直链烷氧基，各基团任选被部分或完全卤代，卤素、腈、甲氧基羰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$ 、或苯磺酰基；
- C_{1-6} 烷氧基、羟基、氨基、或单-或二-(C_{1-4} 烷基)氨基、腈、卤素；
- OR_6 ；
- 20 硝基；或
- 任选被部分或完全卤代的单-或二-(C_{1-4} 烷基)氨基- $S(O)_2$ 、或 H_2NSO_2 ；
- 各 R_3 独立为：
- 苯基、萘基、吗啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、四唑基、噻吩基、
- 25 呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻吩基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基或吲哚基，前述各基团任选被 1~3 个选自下列基团中的取代基取代：苯基、萘基、如本段中前面所述的杂环或杂芳基、任选被部分或完全卤代的
- 30 C_{1-6} 支链或直链烷基，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氧

代基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基或杂环氧基，其中杂环基或杂芳基部分是如本段文中上述说明，硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、苯基氨基、萘氨基、杂芳基或杂环氨基，其中杂芳基或杂环部分是如本段文中上述说明， $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- C_{1-5} 烷基、氨基- $S(O)_2$ 、二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- $S(O)_2$ 、 R_7-C_{1-5} 烷基、 R_8-C_{1-5} 烷氧基、 $R_9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R_{10}-C_{1-5}$ 烷基(R_{11})N、羧基-单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基；

稠合芳基，其是选自：苯并环丁基、茛满基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基和苯并环庚烯基，或稠合杂芳基，其是选自：环戊烯并吡啶基、环己基并吡啶基、环戊基并嘧啶基、环己基并嘧啶基、环戊基并吡嗪基、环己基并吡嗪基、环戊基并哒嗪基、环己基并哒嗪基、环戊基并喹啉基、环己基并喹啉基、环戊基并异喹啉基、环己基并异喹啉基、环戊基并吡啶基、环己基并吡啶基、环戊基并苯并咪唑基、环己基并苯并咪唑基、环戊基并苯并噻唑基、环己基并苯并噻唑基、环戊基并咪唑基、环己基并咪唑基、环戊基并噻吩基与环己基并噻吩基；其中所述的稠合芳基或稠合杂芳基环独立地被 0-3 个下列基团取代：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、异噻唑基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、卤素、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基或杂环氧基，其中所述的杂芳基或杂环部分是如本段文中上述说明、硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、苯基氨基、萘氨基、杂芳基或杂环氨基，其中所述的杂芳基或杂环部分是如本段文中上述说明， $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、 C_{1-4} 烷基- $OC(O)$ 、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 $R_{12}-C_{1-5}$ 烷基、 $R_{13}-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R_{14}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基或 $R_{15}-C_{1-5}$ 烷基(R_{16})N；

环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基，各基团任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代；或其中 1-3 个环亚甲基独立被 O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代的所述的环境基的类似基团；

环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己

烯基二环庚烯基, 每个可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代;

C_{1-4} 烷基-苯基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基-、 C_{1-4} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基-或 C_{1-4} 烷基-苯基- $S(O)_m-C_{1-4}$ 烷基-;

C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 支链或直链烷氧基, 每个任选被部分或完全卤代或可任选被 R_{17} 取代;

OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-6} 烷基;

氨基或单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基, 其可任选被 R_{19} 取代;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$ 或 $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$ 或 $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$;

10 被 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-6} 烯基;

C_{2-6} 支链或直链炔基碳链, 其任选被部分或完全卤代, 其中一个或多个亚甲基可任选被 O、NH 或 $S(O)_m$ 替代, 其中所述的炔基可任选独立地被下列基团取代: 1-2 个氧代基、吡咯烷基、吡咯基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、一个或多个 C_{1-4} 烷基, 其可任选被一个或多个下列基团取代: 卤原子、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或可任选被一个或多个卤原子取代的单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基; 或芳酰基;

R_6 为: 任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基, 且可任选被 R_{26} 取代;

各 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{17} 、 R_{19} 、 R_{25} 与 R_{26} 独立为腈、苯基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、吡啶基、四唑基、氨基或单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基, 其任选被部分或完全卤代;

各 R_{11} 与 R_{16} 独立地为: 氢或任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基;

R_{18} 独立地为: 氢或可任选独立地被氧代基或 R_{25} 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_{20} 独立地为: 任选被部分或完全卤代的 C_{1-10} 烷基、苯基或吡啶基;

25 R_{21} 独立地为: 氢或任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基;

各 R_{22} 、 R_{23} 与 R_{24} 独立为: 氢、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、该 C_{1-6} 烷基中可任选穿插一个或多个 O、N 或 S; 该 C_{1-6} 烷基也独立任选被下列基团取代: 单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、苯基、吡啶基、氨基或单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基, 各基团任选被部分或完全卤代, 且可任选被单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代;

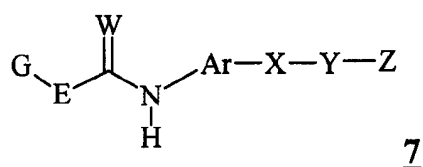
或 R_{23} 与 R_{24} 可任选共同形成杂环或杂芳基环;

$m=0、1$ 或 2 ;

W 为 O 或 S , 及

其药学上可接受的衍生物。

14. 根据权利要求 6 的药物组合物, 其特征在于 $p38$ 激酶抑制剂 B 为式 7 化合物



其中:

E 为碳或选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 与 $-S-$ 的杂原子;

G 为:

- 10 芳香的 C_{6-10} 碳环或非芳香的饱和的或不饱和的 C_{3-10} 碳环;
6-14 员单环、二环或三环杂芳基, 包含一个或更多个选自 O 、 N 和 S 的杂原子;
6-8 员单环杂环, 包含一个或多个选自 O 、 N 和 S 的杂原子;
或
15 8-11 员二环杂环, 包含一个或多个选自 O 、 N 和 S 的杂原子;
其中 G 任选被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代;
 Ar 为: 苯基、萘基、喹啉基、异喹啉基、四氢萘基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、苯并噻吩基、二氢苯并噻吩基、茚满基、茚基或吲哚基, 每个可任选被一个或多个 R_4 或 R_5 取代;

X 为:

C_{5-8} 环烷基或环烯基, 其可任选被 1-2 个氧代基或 1-3 个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基氨基链取代, 各基团可为支链或直链;

- 25 芳基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、二氢吡啶酮基、马来酰亚胺基、二氢马来酰亚胺基、哌啶基、苯并咪唑、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、哌嗪基、哒嗪基或吡嗪基; 各基团任选独立地被 1-3 个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、腈、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基氨基)羰基、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或卤素取代;

Y 为：化学键或任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 饱和或不饱和支链或直链碳链，其中一个或多个碳原子可任选被 O、N 或 $S(O)_m$ 替代，其中 Y 可任选独立被 1-2 个氧代基、腈、苯基或任选被一个或多个卤原子取代的一个或多个 C_{1-4} 烷基取代；

5 Z 为：

芳基、选自下列的杂芳基：吡啶基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基与吡喃基、选自下列的杂环：四氢嘧啶酮基、环己酮基、环己酰基、2-氧杂-或 2-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚基、硫杂己环基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四氢噻吩基、四亚甲基亚砷基或四亚甲基磺酰基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧代环戊酮、1,3-二氧杂环己酮基、1,4-二噻烷基、吗啉代、硫吗啉代、硫吗啉代亚砷基、硫吗啉代磺酰基、哌啶基、哌啶酮基、吡咯烷基与二氧戊环基，上述各 Z 可任选被 1-3 个下列基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳酰基、 C_{1-3} 酰基、氧代基、羟基、吡啶基- C_{1-3} 烷基、咪唑基- C_{1-3} 烷基、四氢呋喃基- C_{1-3} 烷基、腈- C_{1-3} 烷基、腈、羧基、苯基，其中苯基环任选被 1-2 个下列基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或苯基- $S(O)_m$ ，其中苯基环任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

10 或 Z 可任选被 1-3 个氨基或氨基- C_{1-3} 烷基取代，其中 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代：氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基、芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、芳酰基、 C_{1-3} 酰基、 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$ 或芳基 C_{0-3} 烷基- $S(O)_m$ ，上述与氨基相连的各烷基与芳基可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

25 或 Z 可任选被 1-3 个如本段文中上述的芳基、杂环或杂芳基取代，各基团可再被卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

或 Z 为羟基、卤素、腈、氨基，其中该 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代： C_{1-3} 酰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基，支链或直链的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 酰氨基、腈 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 与苯基- $S(O)_m$ ，其中苯基环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

30

各 R_1 分别独立为：任选被部分或完全卤代的支链或直链的 C_{1-10} 烷基，其中一个或多个碳原子可任选独立被 O、N 或 $S(O)_m$ 替代，且其中该 C_{1-10} 烷基可任选被 1-3 个下列基团取代： C_{3-10} 环烷基、羟基、氧代基、苯基、萆基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、二氧戊环基、异噻唑基或异噻唑基；上述各基团任选被 1-5 个选自下列的基团取代：卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基或 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基及单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基；

或 R_1 为

- 10 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基或环庚氧基，各基团任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、腈、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代；或其中 1-3 个环亚甲基独立地被 O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代的所述的环烷基的类似基团；

- 15 苯氧基或苯甲氧基，各基团任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、腈、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代；或其中 1-2 个环亚甲基独立地被 N 替代的所述的环芳基的类似基团；

- 20 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基，各基团任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、腈、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代；或其中 1-3 个环亚甲基独立地被 O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代的所述的环烷基的类似的基团；

- 25 C_{3-10} 支链或直链烯基，各基团任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个下列基团取代： C_{1-5} 支链或直链烷基、苯基、萆基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、或异噻唑基，上述基团每个被 1-5 个下列基团取代：卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基；其间可任选穿插一个或多个选自 O、N 与 $S(O)_m$ 的杂原子的 C_{3-10} 支链或直链烯基；

- 30 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基，其中这些环烯基可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代；

氧代基、腈与卤素；

甲硅烷基，其含有三个任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基；或

- 5 任选被部分或完全卤代的 C_{3-6} 支链或直链炔基碳链，其中一个或多个亚甲基可任选被 O、NH 或 $S(O)_m$ 替代，其中所述的炔基可任选独立地被下列基团取代：1-2 个氧代基、羟基、吡咯烷基、吡咯基、四氢吡喃基、一个或多个 C_{1-4} 烷基、其可任选被下列基团取代：一个或多个卤原子、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基，其可任选被一个或多个卤原子取代；

各 R_2 、 R_4 、与 R_5 为：

- 10 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、 C_{1-6} 酰基、芳酰基、 C_{1-4} 支链或直链烷氧基，各基团任选部分或完全卤代，卤素、甲氧基羰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$ 、或苯基- $S(O)_m$ ；

OR_6 、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、腈、硝基、卤素；

- 15 或氨基- $S(O)_m$ ，其中 N 原子任选独立地被 C_{1-6} 烷基或芳基 C_{0-3} 烷基单-或二-取代，或氨基，其中 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代： C_{1-3} 烷基、芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或芳基 C_{0-3} 烷基- $S(O)_m$ ，本段文中上述各烷基与芳基任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-2 个 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

各 R_3 分别独立为：

- 20 苯基、萘基、吗啉代、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、[1,3,4]噁二唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噁唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、嘌呤基与吡唑基，上述各基团任选被 1~3 个选自下列基团中的取代基所取代：苯基、萘基、本段文中上述杂环或杂芳基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氧代基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基或杂环氧基，其中所述的杂环基或杂芳基部分如本段文中上述说明，硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、苯基氨基、萘氨基、杂芳基或
- 25
- 30

杂环氨基, 其中杂芳基杂环部分是如本段文中上述说明, $\text{NH}_2\text{C(O)}$ 、单-或二- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、 C_{1-5} 烷基- $\text{C(O)}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- $(\text{C}_{1-5}$ 烷基)氨基、单-或二- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)氨基- C_{1-5} 烷基、氨基- S(O)_2 、二- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)氨基- S(O)_2 、 $\text{R}_7-\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{R}_8-\text{C}_{1-5}$ 烷氧基、 $\text{R}_9-\text{C(O)}-\text{C}_{1-5}$ 烷基与 $\text{R}_{10}-\text{C}_{1-5}$ 烷基
5 $(\text{R}_{11})\text{N}$ 、羧基-单-或二- $(\text{C}_{1-5}$ 烷基)-氨基;

稠合芳基, 其是选自: 苯并环丁基、茛满基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基与苯并环庚烯基, 或稠合杂芳基, 其是选自: 环戊烯并吡啶基、环己基并吡啶基、环戊基并嘧啶基、环己基并嘧啶基、环戊基并吡嗪基、环己基并吡嗪基、环戊基并哒嗪基、环己基并哒嗪基、环戊基并喹啉基、环己基并喹啉基、环戊基并异喹啉基、环己基并异喹啉基、环戊基并吲哚基、环己基并吲哚基、环戊基并苯并咪唑基、环己基并苯并咪唑基、环戊基并苯并噻唑基、环己基并苯并噻唑基、环戊基并咪唑基、环己基并咪唑基、环戊基并噻吩基与环己基并噻吩基; 其中所述的稠合芳基或稠合杂芳基环独立地被 0-3 个下列基团取代: 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、
10 吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、异噻唑基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、卤素、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基或杂环氧基, 其中杂芳基或杂环部分是如本段文中上述说明、硝基、氨基、单-或二- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂芳基或杂环氨基, 其中所述的杂芳基或杂环部分是
15 如本段文中上述说明, $\text{NH}_2\text{C(O)}$ 、单-或二- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、 C_{1-4} 烷基- OC(O) 、 C_{1-5} 烷基- $\text{C(O)}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 $\text{R}_{12}-\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{R}_{13}-\text{C}_{1-5}$ 烷氧基、 $\text{R}_{14}-\text{C(O)}-\text{C}_{1-5}$ 烷基或 $\text{R}_{15}-\text{C}_{1-5}$ 烷基($\text{R}_{16})\text{N}$;

环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基, 各基团任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代;
25 或其中 1-3 个环亚甲基独立地被 O、S、CHOH、 $>\text{C}=\text{O}$ 、 $>\text{C}=\text{S}$ 或 NH 替代的所述的环境基类似的基团;

环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基, 每个可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代;

C_{1-4} 烷基-苯基- $\text{C(O)}-\text{C}_{1-4}$ 烷基-、 C_{1-4} 烷基- $\text{C(O)}-\text{C}_{1-4}$ 烷基-或 C_{1-4} 烷基-苯基- $\text{S(O)}_m-\text{C}_{1-4}$ 烷基-;
30

C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 支链或直链烷氧基, 各基团任选被部分或完全卤代或可

- 任选被 R_{17} 取代;
- OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-6} 烷基;
- 氨基或单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基, 其可任选被 R_{19} 取代;
- $R_{20}C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$ 或 $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$ 、
- 5 $R_{23}R_{24}NC(O)-C_{1-3}$ 烷氧基或 $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$;
- 被 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-6} 烯基;
- C_{2-6} 支链或直链炔基碳链, 其任选被部分或完全卤代, 其中一个或多个亚甲基可任选被 O、NH 或 $S(O)_m$ 替代, 其中所述的炔基任选独立地被下列基团取代: 1-2 个氧代基、吡咯烷基、吡咯基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、
- 10 咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、一个或多个 C_{1-4} 烷基, 其可任选被下列基团取代: 一个或多个卤原子、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或可任选被一个或多个卤原子取代的单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基;
- C_{1-6} 酰基或芳酰基;
- 15 R_6 为: 任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基, 且可任选被 R_{26} 取代;
- 各 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{17} 、 R_{19} 、 R_{25} 与 R_{26} 独立地为腈、苯基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、吡啶基、四唑基、氨基或单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基, 其任选被部分或完全卤代;
- 各 R_{11} 与 R_{16} 独立地为: 氢或任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基;
- 20 R_{18} 独立地为: 氢或任选独立地被氧代基或 R_{25} 取代的 C_{1-4} 烷基;
- R_{20} 独立地为: 任选被部分或完全卤代的 C_{1-10} 烷基、苯基或吡啶基;
- R_{21} 独立地为: 氢或任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基;
- 各 R_{22} 、 R_{23} 与 R_{24} 分别独立为: 氢、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基, 所述的 C_{1-6} 烷基中可任选穿插一个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子, 该 C_{1-6}
- 25 烷基也独立地任选被下列基团取代: 单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、苯基、吡啶基、氨基或单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基, 各基团任选被部分或完全卤代, 且可任选被单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代;
- 或 R_{23} 与 R_{24} 可任选共同形成杂环或杂芳基环;
- $m=0$ 、1 或 2;
- 30 W 为 O 或 S 及其药学上可接受的衍生物。

15. 根据权利要求 1-14 中任一项的药物组合物, 其特征在于 A 与 B 的重量比范围为 1:800 至 20:1, 优选为 1:600 至 10:1。

16. 根据权利要求 1-15 中任一项的药物组合物, 其特征在于单一给药剂量相当于活性物质 A 与 B 组合的剂量为约 100 至 10000 微克, 优选为 1000 至 9000 微克。

17. 根据权利要求 1-16 中任一项的药物组合物, 其特征在于其是以适合吸入的制剂形式存在的。

18. 根据权利要求 17 的药物组合物, 其特征在于其是选自可吸入粉末、含抛射剂的计量气雾剂和不含抛射剂的可吸入溶液或悬浮液的制剂。

19. 根据权利要求 18 的药物组合物, 其特征在于其是包含 A 和 B 与合适的生理上可接受的赋形剂混合形成的可吸入粉末, 其中所述赋形剂选自: 单糖、二糖、寡糖和多糖、多元醇、盐类或这些赋形剂相互的混合物。

20. 根据权利要求 19 的可吸入粉末, 其特征在于所述赋形剂的最大平均粒径为高达 250 μ m, 优选为 10 至 150 μ m。

21. 根据权利要求 18 的药物组合物, 其特征在于其是仅包含活性物质 A 和 B 作为其成分的可吸入粉末。

22. 胶囊, 其特征在于其中包含根据权利要求 19、20 或 21 的可吸入粉末。

23. 根据权利要求 18 的药物组合物, 其特征在于其是包含溶解型或匀散型 A 与 B 的含抛射剂的可吸入性气雾剂。

24. 根据权利要求 18 的药物组合物, 其特征在于其是包含水、乙醇或水和乙醇的混合物作为溶剂的不含抛射剂的可吸入溶液或悬浮液。

25. 根据权利要求 22 的胶囊在吸入器中, 优选在手持式(Handyhaler)吸入器中的用途。

26. 根据权利要求 24 的可吸入溶液在根据 WO 91/14468 的吸入器中或 WO 97/12687 的图 6a 和 6b 中所描述的吸入器中用于雾化的用途。

27. 根据权利要求 26 的可吸入溶液在动力操作的移动式或携带式雾化器中雾化的用途, 其是根据汾丘里原理(Venturi principle)或其他原理, 通过超音或压缩空气产生可吸入的气雾剂。

28. 根据权利要求 1-24 中任一项的组合物在制备用于治疗呼吸道发炎或阻塞性疾病的药物中的用途。

基于抗胆碱能剂和 p38 激酶抑制剂的新颖药物组合物

5 发明所属的技术领域

本发明涉及基于抗胆碱能剂及 p38 激酶抑制剂的新颖药物组合物，其制法及其用于治疗呼吸疾病的用途。

发明内容

10 本发明涉及基于抗胆碱能剂及 p38 激酶抑制剂的新颖药物组合物，其制法及其用于治疗呼吸疾病的用途。

现已惊人地发现，当使用一或多种(优选一种)抗胆碱能剂并用一或多种(优选一种)p38 激酶抑制剂时，对上呼吸道或下呼吸道的疾病，特别是用于治疗过敏性或非过敏性鼻炎，具有令人意外的有利疗效，特别是增效作用。

15 根据本发明药物组合物基于此增效作用而得以采用低于一般单一疗法所使用的个别化合物的剂量进行治疗。

当这两种活性物质形成单一活性物质制剂同时给药时，及当这两种物质以分离的制剂按序给药时，即可观察到上述效果。根据本发明，若需给与这两种活性物质成分时，优选以形成单一制剂同时给药。

20 在本发明范围内，抗胆碱能剂 A 代表优选选自下列盐：噻托品(tiotropium)、氧托品(oxitropium)与异丙托品(ipratropium)，其中特别优选异丙托品与噻托品。上述盐中，阳离子噻托品、氧托品与异丙托品为药物活性成分。在本专利申请的范围内，所提及的任何上述阳离子均以代号 A' 表示。任何所提及的化合物 A 当然也包括成分 A'(噻托品、氧托品或异丙托品)。

25 本发明范围内可使用的盐 A 指该化合物中除了含有噻托品、氧托品或异丙托品作为抗衡离子(阴离子)外，还包含氯离子、溴离子、碘离子、甲磺酸根或对甲苯磺酸根。本发明范围内，所有 A 盐中，优选甲磺酸盐、氯化物、溴化物与碘化物，以甲磺酸盐与溴化特别重要。根据本发明，以选自噻托溴铵、氧托溴铵与异丙托溴铵的 A 盐尤其重要。特别优选异丙托溴铵与噻托溴铵。在根据本发明药物组合物中，A 盐可任选以其溶剂合物或水合物形式存在，优选以水合物形式存在。若使用噻托溴铵作为 A 盐时，优选以其结晶型噻托溴铵一水合物的形式存在。本发明范围内所提及的噻托

30

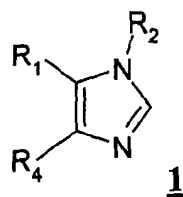
溴铵水合物根据本发明实验部分中详细说明了实验方法所制得的结晶型噻托溴铵一水合物可更好地被理解。可任选在本发明范围内所提及的特别优选的成分 A, 以“噻托溴铵 $\times$ H₂O”代表结晶型噻托溴铵一水合物。

本发明范围内所使用的 p38 激酶抑制剂是本领域已知的。本发明范围内, p38 激酶抑制剂(下文中称为 B)所指的化合物是选自例如下列专利所公开的化合物: 美国专利(US)5,716, 972, US 5,686,455, US 5,656,644, US 5,593,992, US 5,593,991, US 5,663, 334, US 5,670,527, US 5,559,137, 5,658,903, US 5,739,143, US 5,756,499, US 6,277,989, US 6,340,685, 与 US 5,716,955 与 PCT 申请案 WO 92/12154, WO 94/19350, WO 95/09853, WO 95/09851, WO 95/09847, WO 95/09852, WO 97/25048, WO 97/25047, WO 97/33883, WO 97/35856, WO 97/35855, WO 97/36587, WO 97/47618, WO 97/16442, WO 97/16441, WO 97/12876, WO 98/25619, WO 98/06715, WO 98/07425, WO 98/28292, WO 98/56377, WO 98/07966, WO 98/56377, WO 98/22109, WO 98/24782, WO 98/24780, WO 98/22457, WO 98/52558, WO 98/52559, WO 98/52941, WO 98/52937, WO 98/52940, WO 98/56788, WO 98/27098, WO 98/47892, WO 98/47899, WO 98/50356, WO 98/32733, WO 99/58523, WO 99/01452, WO 99/01131, WO 99/01130, WO 99/01136, WO 99/17776, WO 99/32121, WO 99/58502, WO 99/58523, WO 99/57101, WO 99/61426, WO 99/59960, WO 99/59959, WO 99/00357, WO 99/0383, WO 99/01441, WO 99/01449, WO 99/03484, WO 99/15164, WO 99/32110, WO 99/32111, WO 99/32463, WO 99/64400, WO 99/43680, WO 99/17204, WO 99/25717, WO 99/50238, WO 99/61437, WO 99/61440, WO 00/26209, WO 00/18738, WO 00/17175, WO 00/20402, WO 00/01688, WO 00/07980, WO 00/07991, WO 00/06563, WO 00/12074, WO 00/12497, WO 00/31072, WO 00/31063, WO 00/23072, WO 00/31065, WO 00/35911, WO 00/39116, WO 00/43384, WO 00/41698, WO 00/69848, WO 00/26209, WO 00/63204, WO 00/07985, WO 00/59904, WO 00/71535, WO 00/10563, WO 00/25791, WO 00/55152, WO 00/55139, WO 00/17204, WO 00/36096, WO 00/55120, WO 00/55153, WO 00/56738, WO 01/21591, WO 01/29041, WO 01/29042, WO 01/62731, WO 01/05744, WO 01/05745, WO 01/05746, WO 01/05749, WO 01/05751, WO 01/27315, WO 01/42189, WO 01/00208, WO 01/42241, WO

01/34605, WO 01/47897, WO 01/64676, WO 01/37837, WO 01/38312, WO 01/38313, WO 01/36403, WO 01/38314, WO 01/47921, WO 01/27089, DE 19842833, 与 JP 2000 86657, 其公开内容全部引用本文作为参考。

特别值得注意的根据本发明药物组合物为公开于下列专利中的那些
 5 p38 抑制剂 B: US 6,277,989, US 6,340,685, WO 00/12074, WO 00/12497, WO 00/59904, WO 00/71535, WO 01/64676, WO 99/61426, WO 00/10563, WO 00/25791, WO 01/37837, WO 01/38312, WO 01/38313, WO 01/38314, WO 01/47921, WO 99/61437, WO 99/61440, WO 00/17175, WO 00/17204, WO 00/36096, WO 98/27098, WO 99/00357, WO 99/58502, WO 99/64400, WO
 10 99/01131, WO 00/43384, WO 00/55152, WO 00/55139, 与 WO 01/36403。

本发明一项优选的实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 99/01131 中所公开的式 1 化合物或其可药用盐,



15 其中:

R_1 为 4-吡啶基、嘧啶基、4-哒嗪基、1,2,4-三嗪-5-基、喹啉基、异喹啉基或喹唑啉-4-基环, 该环被 $Y-R_a$ 取代, 且可任选被另外的独立的选自下列的取代基取代: C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 CH_2OR_{12} 、氨基、单-或二- C_{1-6} 烷基取代的氨基、N-杂环基环, 该环具有 5 至 7 员, 并任选地包括选自氧、硫或 NR_{15} 、 $N(R_{10})C(O)R_b$ 或 NHR_a 的其他杂原子;

20

Y 为氧或硫;

R_4 为苯基、萘-1-基或萘-基, 或杂芳基, 其可任选被一个或两个取代基取代, 每个取代基是独立选择的, 且 4-苯基、4-萘-1-基、5-萘-2-基或 6-萘-2-基的取代基为卤素、氰基、硝基、 $C(Z)NR_7R_{17}$ 、 $C(Z)OR_{16}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_vCOR_{12}$ 、 SR_5 、 SOR_5 、 OR_{12} 、卤素取代的- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $ZC(Z)R_{12}$ 、 $NR_{10}C(Z)R_{16}$ 、或 $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$, 且其它取代位置的取代基为卤素、氰基、 $C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $C(Z)OR_3$ 、 $(CR_{10}R_{20})_mCOR_3$ 、 $S(O)_mR_3$ 、 OR_3 、卤素取代的- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷

25

- 基、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_m\text{R}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_3$ 、 $\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_8$ 、 $\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_7\text{R}_{17}$ 、 $\text{ZC}(\text{Z})\text{R}_3$ 或 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{m'}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;
- Z 为氧或硫;
- n 为 1 至 10 的整数;
- 5 m 为 0, 或 1 或 2 的整数;
- m' 为 1 或 2 的整数;
- m" 为 0, 或 1 至 5 的整数;
- v 为 0, 或 1 至 2 的整数;
- R_2 为 $-\text{C}(\text{H})(\text{A})(\text{R}_{22})$;
- 10 A 为任选取代的芳基、杂环基或杂芳基环, 或 A 为取代的 C_{1-10} 烷基;
- R_{22} 为任选取代的 C_{1-10} 烷基;
- R_a 为芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂环、杂环基 C_{1-6} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-6} 烷基, 其中这些部分中的每个任选被取代;
- R_b 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环基或杂环基 C_{1-4} 烷基, 其中这些部分中的每个任选被取代;
- 15 R_3 为杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基或 R_8 ;
- R_5 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 NR_7R_{17} , 但不包括 SR_5 为 $\text{SNR}_7\text{R}_{17}$ 及 SOR_5 为 SOH 的部分;
- R_6 为氢、药学上可接受的阳离子、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环基、芳基或 C_{1-10} 烷酰基;
- 20 R_7 与 R_{17} 分别独立选自: 氢或 C_{1-4} 烷基或 R_7 与 R_{17} 及其所连接的氮共同形成 5-7 员杂环, 该环可任选包含选自氧、硫或 NR_{15} 的另外的杂原子;
- R_8 为 C_{1-10} 烷基、卤素取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{5-7} 环烯基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-10} 烷基、
- 25 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_{11}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{18}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{18}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$; 其中芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基任选被取代;
- R_9 为氢、 $\text{C}(\text{Z})\text{R}_{11}$ 或任选取代的 C_{1-10} 烷基、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{18}$ 、任选取代的芳基或任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基;
- R_{10} 与 R_{20} 分别独立选自: 氢或 C_{1-4} 烷基;
- 30 R_{11} 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基 C_{1-10} 烷基, 其中这些部分可任选被取代;

R_{12} 为氢或 R_{16} ;

R_{13} 与 R_{14} 分别独立选自: 氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 或与其所连接的氮共同形成 5 至 7 员杂环, 该环可任选包含选自氧、硫或 NR_9 的另外的杂原子;

5 R_{15} 为 R_{10} 或 $C(Z)-C_{1-4}$ 烷基;

R_{16} 为 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、或 C_{3-7} 环烷基;

R_{18} 为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基 C_{1-10} 烷基。

上述式 1 化合物中, R_2 为取代的烷基衍生物。应当理解, 此链中第一个亚甲基碳为叔碳, 其将包含一个氢部分。此亚乙基另含有两个取代基:
10 R_{22} 部分与 A 部分, $-C(H)(A)(R_{22})$ 。A 与 R_{22} 两个部分均不可为未取代的 C_{1-10} 烷基部分。

优选的实施方案中, R_2 为 $-C(AA_1)(A)$ 部分, 其中 AA_1 为 R_{22} 部分, 但特别为氨基酸的侧链残基(R), 其将于本文中进一步说明。

15 A 适合为任选取代的 C_{3-7} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基, 或 A 为取代的 C_{1-10} 烷基部分。

当 A 为芳基、杂芳基与杂环时, 该环可分别被独立地取代一次或多次, 优选被下列基团取代 1 至 3 次: C_{1-10} 烷基; 卤素; 卤素取代的 C_{1-10} 烷基, 如 CF_3 ; $(CR_{10}R_{20})_tOR_{11}$; $(CR_{10}R_{20})_tNR_{12}R_{14}$, 特别是氨基或单-或二- C_{1-4} 烷基
20 氨基; $(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_{18}$, 其中 m 为 0、1 或 2; SH; $NR_{10}C(Z)R_3$ (如 $NHCO(C_{1-10}$ 烷基)); 或 $NR_{10}S(O)_mR_8$ (如 $NHSO_2(C_{1-10}$ 烷基))。

t 适合为 0, 或 1 至 4 的整数。

当 A 为任选取代的环烷基时, 其是如下文中 R_{22} 取代基的定义。

当 A 为任选取代的杂环时, 该环优选为吗啉代、吡咯烷基、哌嗪基或
25 哌啶基环。

当 A 为任选取代的芳基部分时, 其优选为苯环。

当 A 为任选取代的杂芳基环时, 其是如下文中的定义。

当 A 为取代的 C_{1-10} 烷基部分时, 该烷基链可为直链或支链的。该链可
30 分别被独立地取代一次或多次, 优选被下列基团取代 1 至 3 次: 卤素, 如氟、氯、溴或碘; 卤素取代的 C_{1-10} 烷基, 如 CF_3 ; C_{3-7} 环烷基、 C_{1-10} 烷氧基, 如甲氧基或乙氧基; 羟基取代的 C_{1-10} 烷氧基; 卤素取代的 C_{1-10} 烷氧基, 如

OCF₂CF₂H; OR₁₁; S(O)_mR₁₈(其中 m 为 0、1 或 2); NR₁₃R₁₄; C(Z)NR₁₃R₁₄; S(O)_mNR₁₃R₁₄; NR₂₃C(Z)R₁₁; NHS(O)₂R₁₈; C(Z)R₁₁; OC(Z)R₁₁; C(Z)OR₁₁; C(Z)NR₁₁OR₉; N(OR₆)C(Z)NR₁₃R₁₄; N(OR₆)C(Z)R₁₁; C(=NOR₆)R₁₁; NR₂₃C(=NR₁₉)NR₁₃R₁₄; OC(Z)NR₁₃R₁₄; NR₂₃C(Z)NR₁₃R₁₄; 或 NR₂₃C(Z)OR₁₀。

- 5 优选 A 为 C₃₋₇ 环烷基或 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₂ 烷基, 也即亚甲基或亚乙基部分, 更优选为亚甲基部分, 其被上述基团中的一个取代。

优选地, 当 A 为 C₁₋₁₀ 烷基时, 其被下列基团取代: OR₁₁, 其中 R₁₁ 优选为氢、芳基或芳烷基; NR₁₃R₁₄; OC(Z)R₁₁; C(Z)OR₁₁。

更优选地, A 被 OR₁₁ 取代, 其中 R₁₁ 为氢。

- 10 R₂₂ 适合为 C₁₋₁₀ 烷基链, 该链可为直链或支链的, 且可任选分别被独立地取代一次或多次, 优选被下列基团取代 1 至 3 次: 卤素, 如氟、氯或碘; 卤素取代的 C₁₋₁₀ 烷基; C₁₋₁₀ 烷氧基, 如甲氧基或乙氧基; 羟基取代的 C₁₋₁₀ 烷氧基; 卤素取代的 C₁₋₁₀ 烷氧基, 如 OCF₂CF₂H; OR₁₁; S(O)_mR₁₈; NR₁₃R₁₄; C(Z)NR₁₃R₁₄; S(O)_mNR₁₃R₁₄; NR₂₃C(Z)R₁₁; NHS(O)₂R₁₈; C(Z)R₁₁; OC(Z)OR₁₁; C(Z)OR₁₁; C(Z)NR₁₁OR₉; N(OR₆)C(Z)NR₁₃R₁₄; N(OR₆)C(Z)R₁₁; C(=NOR₆)R₁₁; NR₂₃C(=NR₁₉)NR₁₃R₁₄; OC(Z)NR₁₃R₁₄; NR₂₃C(Z)NR₁₃R₁₄; NR₂₃C(Z)OR₁₀; 任选取代的 C₃₋₇ 环烷基; 任选取代的芳基, 如苯基; 任选取代的杂芳基; 或任选取代的杂环。这些环烷基、芳基、杂芳基与杂环部分上可任选取用的取代基如下文中的定义。

- 20 应注意, 那些含有碳作为第一个连接基团的 R₂₂ 取代基, 也即 C(Z)OR₁₁; C(Z)NR₁₁OR₉; C(Z)R₁₁; C(Z)NR₁₃R₁₄ 与 C(=NOR₆)R₁₁ 可为烷基链中唯一的碳。因此, R₂₂ 基团可为例如羧基、醛或酰胺, 及可为亚甲基单元的取代基, 如氨基甲酰基甲基或乙酰氨基甲基。

- 25 优选地, R₂₂ 为未取代或取代的 C₁₋₆ 烷基, 如 C₁₋₃ 亚烷基, 如甲基、乙基或异丙基, 或经上述一个部分取代的亚甲基或亚乙基部分, 或如上述那些含有一个碳的取代基可为烷基链上第一个亚甲基单元的取代基, 如羧基、C(O)OR₁₁; C(O)NR₁₃R₁₄ 或 R₂₂ 为任选取代的芳基, 如苄基或苯乙基。换言之, R₂₂ 为任选取代的烷基, 或 R₂₂ 可为 C(Z)OR₁₁; C(Z)NR₁₁OR₉; C(Z)R₁₁; C(Z)NR₁₃R₁₄ 或 C(=NOR₆)R₁₁。

- 30 优选地, R₂₂ 为未取代或取代的 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₂ 亚烷基链, 如亚甲基或亚乙基部分, 更优选为亚甲基。

优选地,烷基链被下列基团取代: OR_{11} , 其中 R_{11} 优选为氢、芳基或芳烷基; $S(O)_mR_{18}$, 其中 m 为 0, R_{18} 为 C_{1-6} 烷基; 或可任选取代的芳基, 也即苄基或苯乙基部分。

更优选地, R_{22} 为苯基、苄基、 CH_2OH 或 CH_2-O -芳基。

- 5 优选地, A 与 R_{22} 中之一或两者包含羟基部分, 如 C_{1-6} 烷基 OR_{11} , 其中 R_{11} 为氢, 也即 CH_2CH_2OH 。

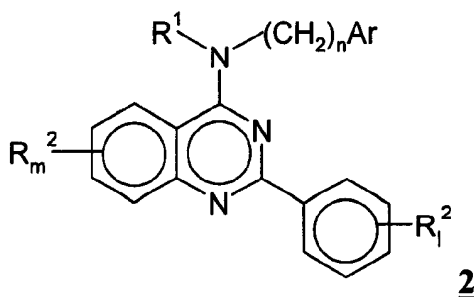
- 当 AA_1 为氨基酸的侧链残基(R)时, 它适合为 C_{1-6} 烷基, 其可为直链或支链的。这是指结构式 $R-C(H)(COOH)(NH_2)$ 的核心氨基酸的 R 基团。 R 残基为例如丙氨酸的 CH_3 、缬氨酸的 $(CH_3)_2CH$ -、亮氨酸的 $(CH_3)_2CH-CH_2$ -、苯丙氨酸的苯基- CH_2 -、甲硫氨酸的 $CH_3-S-CH_2-CH_2$ -, 等等。所有常见的一级氨基酸均包括在此类中, 例如但不限于丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、门冬氨酸、半胱氨酸、谷酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、羟基赖氨酸、甲基组氨酸, 及其他不存在于蛋白质中的天然氨基酸, 如 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、刀豆氨酸、黎豆氨酸、与 β -氰基丙氨酸, 或其他非哺乳动物的天然氨基酸。
- 10 15

优选地, AA_1 为苯丙氨酸或丙氨酸的残基。

优选地, A 为羟基取代的 C_{1-10} 烷基且 R_{22} 为 C_{1-10} 烷基或羟基取代的 C_{1-10} 烷基。

- 20 另一项优选实施方案中, 本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 99/01131 中所公开的下列化合物:
- 1-(1,3-二羟基丙-2-基)-(4-氟苯基)-5-(2-苯氧基嘧啶-4-基)咪唑;
反-1-(4-羟基环己基)-4-(4-氟苯基)-5-[(2-甲氧基)嘧啶-4-基]咪唑;
1-(4-哌啶基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基-4-嘧啶基)咪唑;
25 (4-氟苯基)-2-(4-甲基亚磺酰基苯基)-5-(4-吡啶基)-咪唑。

另一项优选实施方案中, 本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 US 6,277,989 所公开的式 2 化合物及其可药用盐:



其中

R_1 为 H、烷基(1-6C)或芳烷基, 其可任选于芳基上被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代: 烷基(1-6C)、卤素、OR、 NR_2 、SR、-OOCR、-NROCR、
5 RCO、-COOR、-CONR₂、-SO₂NR₂、CN、CF₃ 与 NO₂, 其中各 R 分别独立为 H 或低级烷基(1-4C);

各 R_2 分别独立为烷基(1-6C)、卤素、OR、SR、OOCR、NROCR、COOR、RCO、CONR₂、SO₂NR₂、CN、CF₃ 或 NO₂, 其中各 R 分别独立为 H 或低级烷基(1-4C);

10 各 1、m 与 n 分别独立为 0、1 或 2; 且

Ar 为苯基、2-、3-或 4-吡啶基、吡咯基、2-或 4-嘧啶基或苯并咪唑基, 每个可任选被下列基团取代: 任选取代的烷基、烯基、炔基、芳基、N-芳基、NH-芳酰基、卤素、OR、 NR_2 、SR、-OOCR、-NROCR、RCO、-COOR、-CONR₂、SO₂NR₂、CN、CF₃、或 NO₂, 其中各 R 分别独立为 H 或烷基(1-4C);

15 优选地, 本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 US 6,277,989 所公开的式 2 化合物, 其中

R^1 为 H;

R^2 为卤素, m 为 0、1 或 2, 且 1 为 1 或 2;

Ar 为 4-吡啶基。

20 特别优选的实施方案中, 本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 US 6,277,989 所公开的下列化合物及其可药用盐:

2-苯基-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉;

2-(2-溴苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉;

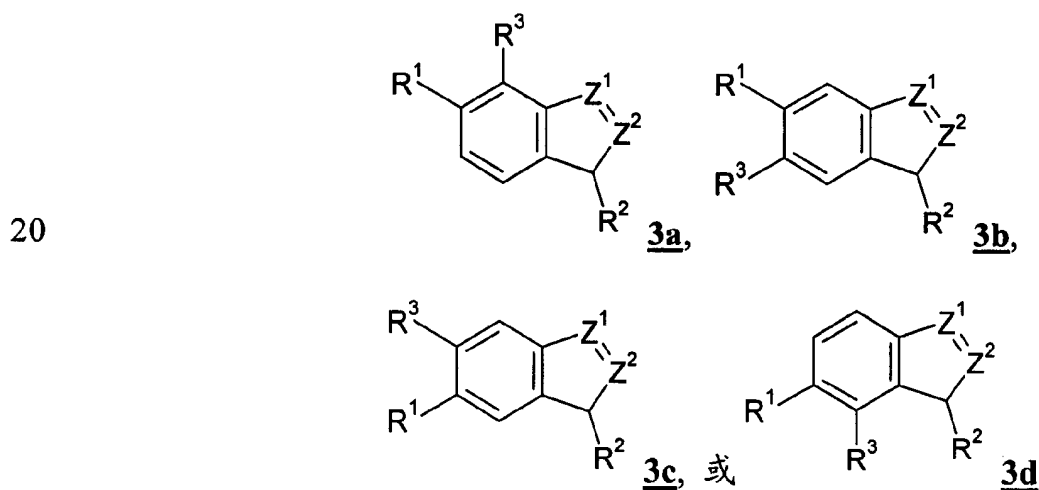
25 2-(2-氯苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉;

2-(2-氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉;

2-(2-甲基苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉;

- 2-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉;
 2-(3-甲氧基苯胺基 anilyl)-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉;
 2-(2,6-二氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉;
 2-(2,6-二溴苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉;
 5 2-(2,6-二氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉;
 2-(2-氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-6,7-二甲氧基喹唑啉;
 2-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-6,7-二甲氧基喹唑啉;
 2-(2-氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-6-硝基喹唑啉;
 2-(2-氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-6-氨基喹唑啉;
 10 2-(2-氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-7-氨基喹唑啉;
 2-(2-氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-6-(3-甲氧基苄基氨基)-喹唑啉;
 2-(2-氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-6-(4-甲氧基苄基氨基)-喹唑啉;
 2-(2-氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-6-(2-异丁基氨基)-喹唑啉; 与
 2-(2-氟苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-6-(4-甲基巯基(mercapto)苄基氨基)-喹唑啉。
 15

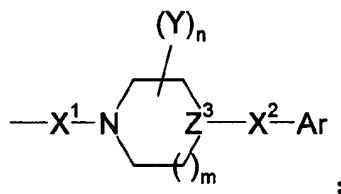
另一项优选实施方案中, 本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 US 6,340,685 所公开的式 3a、3b、3c 或 3d 化合物



- 及其可药用盐,
 25 其中各 Z^1 与 Z^2 分别独立为 CR^4 或 N;
 其中各 R^4 独立地选自: H 与烷基(1-6C);

- 其中所述烷基可任选包括一个或多个选自 O、S 与 N 的杂原子，其中该烷基可任选被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、OR、SR、NR₂、RCO、COOR、CONR₂、OOCR、NROCR、CN、=O、5 或 6 员饱和碳环或含 1-2 个 N 的杂环，及 6 员芳香环，其可任选包含 1-2 个 N 杂原子，其中
- 5 上述可任选用选的取代基中的 R 为 H 或烷基(1-6C)；

R¹ 为



其中

X¹ 为 CO、SO、CHOH 或 SO₂；

- 10 m 为 1；

Y 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基；

n 为 0、1 或 2；

Z³ 为 N；

X² 为 CH 或 CH₂；且

- 15 Ar 是由直接与 X² 偶合的一个或两个苯基部分组成，该一个或两个苯基部分可任选被选自下列的取代基取代：卤素、硝基、烷基(1-6C)、烯基(1-6C)、CN、CF₃、RCO、COOR、CONR₂、NR₂、OR、SR、OOCR、NROCR(其中上述 R 为 H 或 1-6C 烷基)，及苯基，其本身可任选被上述取代基取代；

R₂ 选自 H 与烷基(1-6C)；

- 20 其中该烷基可任选包括一个或多个选自 O、S 与 N 的杂原子，其中该烷基可任选被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、OR、SR、NR₂、RCO、COOR、CONR₂、OOCR、NROCR(其中上述 R 为 H 或 1-6C 烷基)、CN、=O、5 或 6 员饱和碳环或含 1-2 个 N 的杂环，及 6 员芳香环，其可任选包含 1-2 个 N 杂原子；

- 25 R₃ 为 H、卤素、NO₂、烷基(1-6C)、烯基(1-6C)、CN、OR、SR、NR₂、RCO、COOR、CONR₂、OOCR 或 NROCR，其中 R 为 H 或烷基(1-6C)。

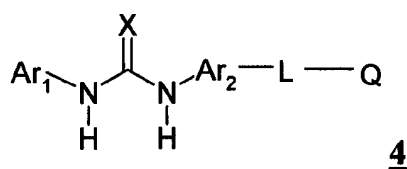
一项特别优选实施方案中，本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 US 6,340,685 所公开的下列化合物：

- 4-(2,6-二氟苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(2,3-二氟苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(3,5-二氟苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(3-氟苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
5 4-(4-羧甲基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(4-甲氧基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(4-三氟甲氧基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(4-甲基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(2,4-二氯苯甲酰基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
10 4-(3,4-二氯苯甲酰基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-[反-3-(三氟甲基)-肉桂酰基]-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(4-氯苯甲酰基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-苯并甲基苯甲酰基哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
15 4-(4-甲氧基苯甲酰基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(3,4-二氯苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(4-氯二苯甲基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-反-1-肉桂基哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(4-氯苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
20 4-[双(4-氟苄基)-甲基]-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(4-氯苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(2-氯苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-苄基哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(4-甲基硫苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
25 4-(3,4,5-三甲氧基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(2-萘基甲基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(4-二乙基氨基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(联苯基甲基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(4-苯氧基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
30 4-(4-喹啉基甲基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(4-氯苄基)-哌嗪基-1-(2-丙基)-吡啶-5-羧酰胺;

- 4-(3-氯苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
 4-(3-氯苄基)-哌嗪基-N-(2-丙基)-苯并咪唑-5-羧酰胺;
 4-(3-氯苄基)-哌嗪基-N-(2-丙基)-苯并咪唑-6-羧酰胺;
 4-(3-氯苄基)-哌嗪基-N-甲基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
 5 4-(3-氯苄基)-哌嗪基-N-甲基-苯并咪唑-6-羧酰胺;
 4-(3-氯苄基)-哌嗪基-N-乙基-苯并咪唑-5-羧酰胺; 与
 4-(3-氯苄基)-哌嗪基-N-乙基-苯并咪唑-6-羧酰胺。

另一项优选实施方案中, 本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/43384 所公开的式 4 化合物

10



其中

Ar₁ 为选自下列的杂环基: 吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、呋喃与噻吩; 其中 Ar₁ 可被一个或多个 R₁、R₂ 或 R₃ 取代;

- 15 Ar₂ 为苯基、萘基、喹啉、异喹啉、四氢萘基、四氢喹啉、四氢异喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、茚满基、茚基、或吲哚, 每个可任选被 1-3 个 R₂ 基团取代;

- L 为连接基, 为 C₁₋₁₀ 饱和或不饱和支链或直链碳链; 其中一个或多个亚甲基可任选独立地被 O、N 或 S 替代; 且其中该连接基可任选被 0-2 个氧
 20 代基及一个或多个可被一个或多个卤原子取代的 C₁₋₄ 支链或直链烷基取代;

Q 选自:

- a) 苯基、萘基、吡啶、嘧啶、哒嗪、咪唑、苯并咪唑、呋喃、噻吩、吡喃、二氮杂萘、噁唑并[4,5-b]吡啶与咪唑并[4,5-b]吡啶, 其可任选被 1-3 个选自下列的基团取代: 卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m 及苯基氨基, 其中苯环可任选被下列基团取代:
 25 1-2 个卤素、C₁₋₆ 烷基与 C₁₋₆ 烷氧基;

b) 四氢吡喃、四氢呋喃、1,3-二氧代环戊酮、1,3-二噁烷酮基、1,4-二噁烷、吗啉、硫吗啉、硫吗啉亚砷、硫吗啉砷、哌啶、哌啶酮、四氢嘧啶酮、环己酮、环己醇、硫杂己环、五亚甲基亚砷、五亚甲基砷、四氢噻吩、四

亚甲基亚砷与四氢噻吩砷, 其可任选被 1-3 个选自下列的基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- C_{1-3} 烷基、苯基氨基- C_{1-3} 烷基与 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基;

c) C_{1-6} 烷氧基、仲胺或叔胺, 其中氨基氮与选自下列的基团共价键连:

- 5 C_{1-3} 烷基与 C_{1-5} 烷氧基烷基及苯基, 其中苯环可任选被下列基团取代: 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_r$ 、苯基- $S(O)_t$, 其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代;

R_1 选自:

- 10 (a) 任选被部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链或直链烷基, 且可任选被 1-3 个苯基、萘基或选自下列的杂环基取代: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基与异噻唑基; 这些苯基、萘基或杂环分别选自上述基团, 其被 0-5 个选自下列的基团取代: 卤素、
15 羟基、氰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 与二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基;

- (b) C_{3-7} 环烷基, 其选自: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基, 其任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代, 或这些环烷基的类似物, 其中 1-3 个环亚甲基分别独立被选自下列的基团替代: O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 与 NH;
- 20

- (c) 任选被部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链烯基, 且可任选被下列基团取代: 1-3 个 C_{1-5} 支链或直链烷基、苯基、萘基或杂环基, 这些杂环基分别独立地选自: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、与异噻唑基, 这些苯基、萘基或杂环基分别可
25 被 0-5 个选自下列的基团取代: 卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基、羟基、氰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基;

- (d) C_{5-7} 环烯基, 其选自: 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基, 其中这些环烯基可任选被 1-3
30 个 C_{1-3} 烷基取代;

(e) 氟基; 与

(f) 甲氧基羰基、乙氧基羰基与丙氧基羰基;

R₂ 选自:

5 任选被部分或完全卤代的 C₁₋₆ 支链或直链烷基、乙酰基、芳酰基、任选被部分或完全卤代的 C₁₋₄ 支链或直链烷氧基、卤素、甲氧基羰基与苯磺酰基;

R₃ 选自:

10 a) 苯基、萘基或杂环基, 其选自: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、异噻唑基、噻啉基、异噻啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻喃基(benzothiofuranyl)、噻啉基、蝶啶基(pterindinyl)、酞嗪基、萘啶基(naphthypyridinyl)、噻啉基、噻唑啉基、嘌呤基与吲唑基; 其中这些苯基、萘基或杂环基可任选被 1-5 个选自下列的基团取代: C₁₋₆ 支链或直链烷基、苯基、萘基、选自上述的杂环、任选被部分或完全卤代的 C₁₋₆ 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C₁₋₅ 烷基、萘基 C₁₋₅ 烷基、卤素、羟基、氟基、任选被部分或完全卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、苯氧基、萘氧基、其中杂环部分选自上述基团的杂芳氧基、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基部分选自上述基团的杂环基氨基、NH₂C(O)、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基羰基、C₁₋₅ 烷基-C(O)-C₁₋₄ 烷基、氨基-C₁₋₅ 烷基、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基-C₁₋₅ 烷基、氨基-S(O)₂、二-(C₁₋₃)烷基氨基-S(O)₂、R₄-C₁₋₅ 烷基、R₅-C₁₋₅ 烷氧基、R₆-C(O)-C₁₋₅ 烷基和 R₇-C₁₋₅ 烷基(R₈)N;

15

20

25 b) 稠合芳基, 其选自: 苯并环丁基、茛满基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基与苯并环庚烯基、或稠合的杂环基, 其选自: 环戊烯并吡啶、环己基并吡啶、环戊基并嘧啶、环己基并嘧啶、环戊基并吡嗪、环己基并吡嗪、环戊基并哒嗪、环己基并哒嗪、环戊基并噻啉、环己基并噻啉、环戊基并异噻啉、环己基并异噻啉、环戊基并吲哚、环己基并吲哚、环戊基并苯并咪唑、环己基并苯并咪唑、环戊基并苯并噻唑、环己基并苯并噻唑、环戊基并咪唑、环己基并咪唑、环戊基并噻吩与环己基并噻吩; 其中稠合芳基或稠合杂环基环被 0-3 个独立地选自下列的基团取代: 苯基、萘基与选自下列的杂环基: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑

30

- 基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基与异噻唑基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、卤素、氰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环基部分选自上述基团的杂环氧基、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘氨基、杂环基部分选自上述基团的杂
- 5 环基氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基、 C_{1-4} 烷基- $OC(O)$ 、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 支链或直链烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 R_9-C_{1-5} 烷基、 $R_{10}-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R_{11}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基与 $R_{12}-C_{1-5}$ 烷基(R_{13})N;
- c) 环烷基, 其选自: 环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基, 该环烷基任选被部分或完全卤代, 且其可任选被 1-3 个 C_{1-3}
- 10 烷基取代;
- d) C_{5-7} 环烯基, 其选自: 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基, 其中这些环烯基可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代;
- e) 乙酰基、芳酰基、烷氧基羰基烷基或苯磺酰基;
- 15 f) 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基;
- 或 R_1 与 R_2 可任选共同形成稠合苯基或吡啶基环,
- 且其中各 R_8 、 R_{13} 独立地选自: 氢与任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷基; 各 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 与 R_{12} 独立地选自: 吗啉、哌啶、哌嗪、咪唑与四唑;
- 20 m=0、1、2;
- r=0、1、2;
- t=0、1、2;
- X=O 或 S, 及其生理上可接受的酸或盐。
- 本发明优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中
- 25 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/43384 所公开的式 4 化合物, 其中 Ar_2 为萘基、四氢萘基、茚满基或茚基。
- 本发明更优选的另一方面涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 为式 4 化合物, 其中 Ar_2 为萘基。
- 本发明还更优选的另一方面涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于
- 30 于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自前一段文中所述的式 4 化合物, 其中:
- Ar_1 为噻吩或吡唑;

Ar₂ 为 1-萘基;

L 为 C₁₋₆ 饱和或不饱和支链或直链碳链, 其中一个或多个亚甲基可任选独立地被 O、N 或 S 替代; 且

其中该连接基可任选被 0-2 个氧代基及可被一个或多个卤原子取代的一个或多个 C₁₋₄ 支链或直链烷基取代;

R₁ 选自: 支链或直链的 C₁₋₄ 烷基、环丙基与环己基, 其任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个 C₁₋₃ 烷基取代;

R₃ 选自: 支链或直链的 C₁₋₄ 烷基、环丙基、苯基、吡啶基, 每个可任选如上述被取代, 烷氧基羰基烷基; 支链或直链的 C₁₋₆ 烷基; 环丙基或环戊基, 其可任选如上述被取代。

本发明进一步优选的方面涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自前一段文中所述的式 4 化合物, 其中 Ar₁ 为吡唑。

本发明还更优选的另一方面涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自前一段文中所述的式 4 化合物, 其中 L 为 C₁₋₅ 饱和碳链, 其中一个或多个亚甲基可任选独立被 O、N 或 S 替代; 且其中该连接基可任选被 0-2 个氧代基及可被一个或多个卤原子取代的一个或多个 C₁₋₄ 支链或直链烷基取代。

L 的特别优选实施方案为丙氧基、乙氧基、甲氧基、甲基、丙基、C₃₋₅ 炔基或甲氨基, 每个可任选如本文中说明的被取代。

L 的更特别优选实施方案为任选取代的乙氧基。

下列化合物为式 4 化合物的代表, 且为根据本发明组合物中特别值得注意的成分 B:

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(反-2,6-二甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基)-2-氧代乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基)-2-甲基乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基)-1-甲基乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(硫吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基)-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-氧代硫吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-乙氧基)-3-甲基萘-1-基)-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(哌啶-4-基-乙氧基)萘-1-基)-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(噻唑烷-3-基-乙氧基)萘-1-基)-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-羰基氧代基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(四氢吡喃-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(N-甲基-2-甲氧基乙基氨基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-氧代-四氢噻吩-3-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吗啉-4-基-甲基)萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-噻唑烷-3-基-丙基)萘-1-

基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(四氢吡喃-2-基-氧)丙基)萘-1-基]-脲;

5 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙烯基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;

10 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(四氢呋喃-2-基-氧)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(甲氧基甲氧基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;

15 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基)-3-甲基丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基)-3,3-二甲基丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(四氢吡喃-2-基-氧)丁炔-1-基)萘-1-基]-脲;

20 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(呋喃-2-基羰基氧)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(哌啶-1-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;

25 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-甲氧基甲基吗啉-4-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

30 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吡啶-4-基-丙氧基)萘-1-基]-脲;

- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-苯并咪唑-1-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲基氨基)萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-羰基氨基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吗啉-4-基-乙酰氨基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-3-基-甲基氨基)萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-3-基-羰基氨基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-异丙基-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-(四氢吡喃-3-基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-环己基-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-(1-甲基环丙-1-基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-乙氧基羰基-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-(1-甲基环己-1-基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

- 脲;
- 1-[5-叔丁基-2-苄基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(4-氯苄基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 5 -1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-丁基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(乙氧基羰基甲基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-氨基甲酰基苄基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-(2-乙氧基羰基乙烯基)苄基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-(吗啉-4-基)甲基苄基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 15 吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-二甲基氨基甲基苄基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(3-(2-吗啉-4-基-乙基)苄基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-(3-(四氢吡喃-4-基氨基)苄基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(3-二甲基氨基甲基苄基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(4-(四氢吡喃-4-基氨基)苄基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 25 -4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(4-(3-苄基脲基)苄基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-氯吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(反-2,6-二甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吗啉-4-基-丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-二甲基氨基甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-异丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(噻吩-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-环戊基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-异丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(四氢吡喃-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(1-氧代-四氢噻吩-3-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(噻吩-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-环戊基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吡啶-4-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-甲基氨基吡啶-4-基)

- 丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;
1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(1-氧代-四氢噻吩-3-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;
1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(噻唑烷-3-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;
5 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(四氢吡喃-4-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;
1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-甲基氨基嘧啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲;
10 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-甲基氨基嘧啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-甲氧基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-甲基氨基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
15 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-[1,8]萘啶-4-基)乙氧基]萘-1-基]-脲;
20 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
1-[5-叔丁基-2-吡啶-3-基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-甲基氨基嘧啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲;
1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-甲基氨基嘧啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
25 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-甲氧基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-甲基氨基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
30 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-[1,8]萘啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-甲基氨基嘧啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-甲基氨基嘧啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-甲氧基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-甲基氨基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-[1,8]萘啶-4-基)乙氧基]萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 及其生理上可接受的酸或盐。
- 20 特别优选实施方案中,本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物,其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/43384 所公开的下列式 4 化合物:
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(反-2,6-二甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基)-2-氧代乙氧基)萘-1-基]-脲;

- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基)-2-甲基乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基)-1-甲基乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-硫吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-氧代硫吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-乙氧基)-3-甲基萘-1-基)-脲];
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-羰基氧代)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(四氢吡喃-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-氧代-四氢噻吩-3-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吗啉-4-基-甲基)萘-1-基]-脲;
- 20 脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(四氢吡喃-2-基-氧)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(四氢吡喃-2-基-氧)丁炔-1-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(哌啶-1-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;
- 30 -1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-甲氧基甲基吗啉-4-基)

- 丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 5 基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吡啶-4-基-丙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲基氨基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-异丙基-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 15 脲;
- 1-[5-环己基-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-(1-甲基环丙-1-基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-(1-甲基环己-1-基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 25 脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(4-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-丁基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-氨基甲酰基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-(吗啉-4-基)甲基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-二甲基氨基甲基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

5 1-[5-叔丁基-2-(3-二甲基氨基甲基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(2-氯吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

10 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

15 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(反-2,6-二甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

20 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吗啉-4-基-丙炔-1-基)萘-1-基]-脲;

本发明范围内的特别优选的 p38 激酶抑制剂 B 为下列式 4 化合物:

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

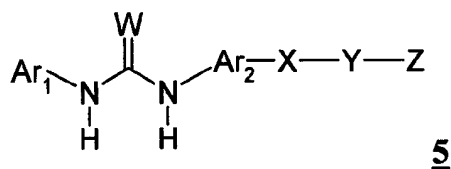
25 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-氧代硫吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲或

30 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲。

另一优选实施方案中，本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/55139 所公开的式 5 化合物



5 其中：

Ar₁ 选自：吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、呋喃与噻吩；其中 Ar₁ 可被一个或多个 R₁、R₂ 或 R₃ 取代；

Ar₂ 为：苯基、萘基、喹啉、异喹啉、四氢萘基、四氢喹啉、四氢异喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、茚满基、茚基或吲哚，每个可任选被 0-3 个 R₂ 基团取代；

X 为：

a) C₅₋₈ 环烷基或环烯基，其可任选被 0-2 个氧代基或 0-3 个 C₁₋₄ 支链或直链烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷基氨基链取代；

b) 苯基、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑基、吡啶、嘧啶、吡啶酮、二氢吡啶酮、马来酰亚胺、二氢马来酰亚胺、哌啶、哌嗪或吡嗪，每个任选独立地被 0-3 个下列基团取代：C₁₋₄ 支链或直链烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、腈、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m 或卤素；

Y 为：

a) 化学键或任选被部分或完全卤代的 C₁₋₄ 饱和或不饱和支链或直链碳链，其中一个或多个亚甲基可任选被 O、NH、S(O)、S(O)₂ 或 S 替代，其中 Y 可任选独立被 0-2 个氧代基和可被一个或多个卤原子取代的一个或多个 C₁₋₄ 支链或直链烷基取代；

Z 为：

a) 苯基、吡啶、嘧啶、哒嗪、咪唑、呋喃、噻吩、吡喃，其可任选被 1-3 个下列基团取代：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m、COOH 与苯基氨基，其中苯环可任选被 1-2 个下列基团取代：卤素、C₁₋₆ 烷基与 C₁₋₆ 烷氧基；

b) 四氢吡喃、四氢呋喃、1,3-二氧代环戊酮、1,3-二噁烷酮基、1,4-二噁烷、吗啉、硫吗啉、硫吗啉亚砷、哌啶、哌啶酮、哌嗪、四氢嘧啶酮、环

己酮、环己醇、硫杂己环、五亚甲基亚砷、五亚甲基砷、四氢噻吩、四亚甲基亚砷或四氢噻吩砷，其可任选被 1-3 个下列基团取代：腈、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- C_{1-3} 烷基、苯基氨基- C_{1-3} 烷基与 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基；

- 5 c) C_{1-6} 烷氧基、仲胺或叔胺，其中氨基氮与选自下列的基团共价键连： C_{1-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基烷基、吡啶基- C_{1-3} 烷基、咪唑基- C_{1-3} 烷基、四氢呋喃基- C_{1-3} 烷基、苯基氨基，其中苯环可任选被下列基团取代：1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基， C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ ，及苯基- $S(O)_m$ ，其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基
- 10 取代；

R_1 为：

- (a) 任选被部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链或直链烷基，且可任选被下列基团取代：1-3 个苯基、萘基或选自下列的杂环基：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基与异噻唑基；这些苯基、萘基或杂环分别选自本段文中上述基团，且被 0-5 个选自
- 15 下列的基团取代：卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 与二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基；

- (b) C_{3-7} 环烷基，其选自：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基，每个任选被部分或完全卤代，且可任选
- 20 被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代，或这些环烷基的类似物，其中 1-3 个环亚甲基分别独立被选自下列的基团替代：O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 与 NH；

- (c) 任选被部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链烯基，且可任选被下列基团取代：1-3 个 C_{1-5} 支链或直链烷基、苯基、萘基或杂环基，这些杂环基每个独立地选自：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、与异噻唑基，这些苯基、萘基或杂环基分别可
- 25 被 0-5 个选自下列的基团取代：卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$
- 30 与单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基；

(d) C_{5-7} 环烯基，其选自：环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯

基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基，其中这些环烯基可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代；

(e) 腈；与

- (f) C_{1-6} 支链或直链烷氧基羰基、 C_{1-6} 支链或直链烷基氨基羰基、 C_{1-6} 支链或直链烷基羰基氨基- C_{1-3} -烷基；

R_2 为：

任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、乙酰基、芳酰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷氧基，卤素、甲氧基羰基与苯磺酰基；

- 10 R_3 为：

- a) 苯基、萘基或选自下列的杂环基：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基与吲唑基；其中这些苯基、萘基或杂环基可任选被 1-5 个选自下列的基团取代：苯基、萘基、选自本段文中上述的杂环、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基，其中杂环部分是选自本段文中上述基团，硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基，其中杂环基部分是选自本段文中的上述基团， $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、氨基- $S(O)_2$ 、二- (C_{1-3}) 烷基氨基- $S(O)_2$ 、 R_4-C_{1-5} 烷基、 R_5-C_{1-5} 烷氧基、
25 $R_6-C(O)-C_{1-5}$ 烷基与 R_7-C_{1-5} 烷基(R_8)N、羧基-单-或二- (C_{1-5}) 烷基氨基；

- b) 稠合芳基，其选自：苯并环丁基、茚满基、茚基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基与苯并环庚烯基，或稠合的杂环基，其选自：环戊烯并吡啶、环己基并吡啶、环戊基并嘧啶、环己基并嘧啶、环戊基并吡嗪、环己基并吡嗪、环戊基并哒嗪、环己基并哒嗪、环戊基并喹啉、环己基并喹啉、环戊基并异喹啉、环己基并异喹啉、环戊基并吲哚、环己基并吲哚、环戊基并苯并咪唑、环己基并苯并咪唑、环戊基并苯并噻唑、环己基并苯并

嘧唑、环戊基并咪唑、环己基并咪唑、环戊基并噻吩与环己基并噻吩；其中稠合芳基或稠合杂环基环被 0-3 个独立地选自下列的基团取代：苯基、萘基与杂环基，其选自：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基与异噻唑基，任选被部分或完全卤代的 C₁₋₆ 支链或直链烷基、卤素、腈、任选被部分或完全卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基，其中杂环基部分是选自本段文中的上述基团，硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基、苯基氨基、萘氨基、杂环基氨基，其中杂环基部分是选自本段文中的上述基团，NH₂C(O)、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基羧基、C₁₋₄ 烷基-OC(O)、C₁₋₅ 烷基-C(O)-C₁₋₄ 支链或直链烷基、氨基-C₁₋₅ 烷基、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基-C₁₋₅ 烷基、R₉-C₁₋₅ 烷基、R₁₀-C₁₋₅ 烷氧基、R₁₁-C(O)-C₁₋₅ 烷基与 R₁₂-C₁₋₅ 烷基(R₁₃)N；

c) 环烷基，其选自：环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基，其中该环烷基任选被部分或完全卤代，且其可任选被 1-3 个 C₁₋₃ 烷基取代；

d) C₅₋₇ 环烯基，其选自：环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基，其中这些环烯基可任选被 1-3 个 C₁₋₃ 烷基取代；

e) 乙酰基、芳酰基、烷氧基羧基烷基或苯磺酰基；或

f) 任选被部分或完全卤代的 C₁₋₆ 支链或直链烷基；

或 R₁ 与 R₂ 可任选共同形成稠合苯基或吡啶基环，

每个 R₈ 与 R₁₃ 独立地选自：氢与任选被部分或完全卤代的 C₁₋₄ 支链或直链烷基；

每个 R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁ 与 R₁₂ 独立地选自：吗啉、哌啶、哌嗪、咪唑与四唑；

m 为 0、1 或 2；

W 为 O 或 S 及其药学上可接受的衍生物。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/55139 所公开的式 5 化合物，其中：

Ar₂ 为萘基、四氢萘基、茚满基或茚基且 W 为 O。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在

于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/55139 所公开的式 5 化合物,

其中:

Ar_1 选自: 噻吩与吡唑;

5 X 为 C_{5-7} 环烷基或 C_{5-7} 环烯基, 其可任选被 0-2 个氧代基或 0-3 个 C_{1-4} 支链或直链烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基氨基取代; 或 X 为苯基、吡啶、四氢吡啶、嘧啶、呋喃或噻吩, 每个可任选独立地被 0-3 个下列基团取代: C_{1-4} 支链或直链烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、腈、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或卤素;

10 R_1 为支链或直链的 C_{1-4} 烷基、环丙基与环己基, 其任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代;

R_3 为支链或直链 C_{1-4} 烷基、苯基、嘧啶基、吡唑基或吡啶基, 每个可任选如上述最广义说明部分中的说明被取代, 烷氧基羰基烷基或环丙基或环戊基, 其可任选如上述最广义说明部分中的说明被取代。

15 本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/55139 所公开的式 5 化合物, 其中 Ar_1 为吡唑;

20 X 为环戊烯基、环己烯基或环庚烯基, 其可任选被一个氧代基或 0-3 个 C_{1-4} 支链或直链烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基氨基取代; 或 X 为苯基、吡啶、呋喃或噻吩, 其可任选分别被 0-3 个下列基团取代: C_{1-4} 支链或直链烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、腈、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或卤素;

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/55139 所公开的式 5 化合物

其中:

25 Y 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 或化学键; 且

30 Z 为苯基、咪唑、呋喃、哌嗪、四氢吡喃、吗啉、硫吗啉、硫吗啉亚砷、哌啶、吡啶、仲胺或叔胺, 其中氨基氮与选自下列的基团共价键连: C_{1-3} 烷基与 C_{1-5} 烷氧基烷基, 苯基氨基, 其中苯环可任选被下列基团取代: 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基, C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 与苯基- $S(O)_m$, 其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代。

本发明另一项实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/55139 所公开的式 5 化合物，其中：

Ar₁ 为 5-叔丁基-吡唑-3-基；其中吡唑环可被 R₃ 取代；

- 5 R₃ 为支链或直链的 C₁₋₄ 烷基、苯基、嘧啶基、吡唑基、吡啶基，每个可任选如上述最广义说明部分中的说明被取代，烷氧基羰基烷基或环丙基或环戊基，其可任选如上述最广义说明部分中的说明被取代。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/55139 所公开的式 5 化合物，其中 X 为吡啶基。

- 10 本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/55139 所公开的式 5 化合物，其中吡啶基通过 3-吡啶基位置与 Ar₁ 相连。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/55139 所公开的下列式 5 化合物：

- 15 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(吗啉-4-基)苯基)萘-1-基]-脲；

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲；

- 20 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(2-(吗啉-4-基)乙基)苯基)萘-1-基]-脲；

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-二甲基氨基苯基)萘-1-基]-脲；

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基)苯基)萘-1-基]-脲；

- 25 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲；

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]-脲；

- 30 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-吗啉-4-基甲基-吡啶-2-基)萘-1-基]-脲；

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-吗啉-4-基甲基-咪喃-2-

- 基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基苯基)萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3,4-二(吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-吡啶-4-基甲基-吡啶-2-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-氧代-硫吗啉-4-基甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-氧代-硫吗啉-4-基甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-四氢吡喃-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-氧代-四氢噻吩-3-基甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(咪唑-1-基甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[2-(3-二甲基氨基甲基苯基-5-(1-甲基-环己基)-2H-吡唑-3-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 25 1-[2-(5-(1-甲基-环己基)-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基甲基-嘧啶-5-基)萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-甲氧基-5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯基)萘-1-基]-脲;

- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(二甲基氨基)苯基)萘-1-基]脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-3-(甲基磺酰基)苯基]萘-1-基]脲;
- 5-叔丁基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]脲基}噻吩-2-羧酸甲酯;
- 5-叔丁基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]脲基}噻吩-2-羧酸甲基酰胺;
- 10 5-叔丁基-1-甲基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]脲基}-1H-吡咯-2-羧酸甲酯;
- 5-叔丁基-1-甲基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]脲基}-1H-吡咯-2-羧酸甲基酰胺;
- 15 2-乙酰氨基 N-(5-叔丁基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]脲基}噻吩-2-基甲基)乙酰胺;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吗啉-4-基-环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吗啉-4-基-环庚-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吗啉-4-基-环庚-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吡啶-4-基-甲基氨基)环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(二甲基氨基乙氧基)环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吡啶-3-基-甲基氨基)环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(苯基-甲基氨基

- 基)环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-苯基乙氨基)环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(咪喃-2-基-甲基氨基)环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-吡啶-2-基-乙氨基)环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-哌啶-1-基-乙氨基)环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-咪唑-4-基-乙氨基)环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吡啶-2-基-甲基氨基)环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-(4-甲氧基苯基)乙氨基)环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-3-氧代-环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(1-氧代-四氢噻吩-3-基甲基)-3-氧代-环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(1-氧代-硫吗啉-4-基甲基)-3-氧代-环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-3-氧代-环己-1-烯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-{6-氧代-1-(四氢吡喃-4-基甲基)-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基}萘-1-基]脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-氧代-1-吡啶-4-基甲基-哌啶-4-基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-氧代-1-吡啶-4-基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)萘-1-基]脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-氧代-1-吡啶-4-基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)萘-1-基]脲;

- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-氧代-1-吡啶-4-基甲基-哌啶-4-基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-氧代-1-吡啶-4-基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)萘-1-基]脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-氧代-1-吡啶-4-基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)萘-1-基]脲;
- 5-叔丁基-3-{3-[4-(6-氧代-1-吡啶-4-基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)萘-1-基]脲基}噻吩-2-羧酸甲酯;
- 5-叔丁基-1-甲基-3-{3-[4-(6-氧代-1-吡啶-4-基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)萘-1-基]脲基}吡咯-2-羧酸甲酯;
- 10 5-叔丁基-1-甲基-3-{3-[4-(6-氧代-1-吡啶-4-基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)萘-1-基]脲基}吡咯-2-羧酸甲基酰胺;
- 5-叔丁基-3-{3-[4-(3-吗啉-4-基-环己-1-烯基)萘-1-基]脲基}噻吩-2-羧酸甲酯;
- 15 5-叔丁基-1-甲基-3-{3-[4-(3-吗啉-4-基-环己-1-烯基)萘-1-基]脲基}吡咯-2-羧酸甲酯; 与
- 5-叔丁基-1-甲基-3-{3-[4-(3-吗啉-4-基-环己-1-烯基)萘-1-基]脲基}吡咯-2-羧酸甲基酰胺, 以及
- 与其药学上可接受的衍生物。
- 20 优选地, 本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自下列式 5 化合物,
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(2-(吗啉-4-基)乙基)苯基)萘-1-基]脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-吗啉-4-基甲基-吡啶-2-基)萘-1-基]脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-吗啉-4-基甲基-呋喃-2-

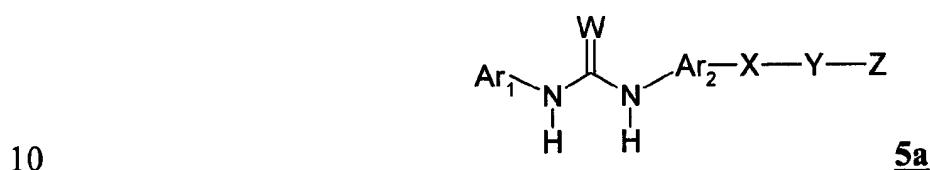
基)萘-1-基]脲;

1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡唑-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]脲;

5 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)萘-1-基]脲以及

其药学上可接受的衍生物。

本发明另一项实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/55139 所公开的式 5a 化合物



其中:

Ar_1 为: 吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、噻唑、噻吩、呋喃与噻吩; 其中 Ar_1 可任选被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代;

15 Ar_2 为: 苯基、萘基、喹啉、异喹啉、四氢萘基、四氢喹啉、四氢异喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、茚满基、茚基与吲哚, 每个可任选被 0-3 个 R_2 基团取代;

X 为: C_{5-8} 环烷基或环烯基, 其可任选被 0-2 个氧代基或 1-3 个每个为支链或直链的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基氨基链取代;

20 苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、四氢吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、二氢吡啶酮基、马来酰亚胺基、二氢马来酰亚胺基、哌啶基、苯并咪唑、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、哌嗪基、哒嗪基或吡嗪基; 每个可任选独立地被下列基团取代: 1-3 个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、腈、氨基、单-或二- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)氨基、单-或二- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基氨基)羰基、
25 $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ 、 C_{1-6} 烷基- $\text{S}(\text{O})_m$ 或卤素;

Y 为: 化学键或任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 饱和或不饱和支链或直链碳链, 其中一个或多个碳原子可任选被 O、N 或 $\text{S}(\text{O})_m$ 替代, 其中 Y 可任选独立地被下列基团取代: 1-2 个氧代基、腈、苯基、羟基或任选一个或多个 C_{1-4} 烷基, 其可任选被一个或多个卤原子取代;

- Z 为：芳基、茛满基、选自下列的杂芳基：苯并咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、与吡喃基、选自下列的杂环：哌嗪基、四氢嘧啶酮基、环己酮基 (cyclohexanonyl)、环己酰基 (cyclohexanoly1)、2-氧杂-或 2-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚基、硫杂己环基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四氢噻吩基、四亚甲基亚砷基或四亚甲基磺酰基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧化代环戊酮、1,3-二噻烷酮基、1,4-二噻烷基、吗啉代、硫吗啉代、硫吗啉代亚砷基、硫吗啉代磺酰基、哌啶基、哌啶酮基、吡咯烷基与二氧戊环基，上述各 Z 可任选被下列基团取代：1-3 个卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳酰基、杂芳酰基、杂环 C_{1-3} 酰基，其中杂芳基与杂环如本段文中上述定义， C_{1-3} 酰基、氧代基、羟基、吡啶基- C_{1-3} 烷基、咪唑基- C_{1-3} 烷基、四氢呋喃基- C_{1-3} 烷基、腈- C_{1-3} 烷基、腈、羧基、苯基，其中苯环可任选被下列基团取代：1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、氨基- $S(O)_m$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或苯基- $S(O)_m$ ，其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

- 或 Z 可任选被下列基团取代：1-3 个氨基、氨基羰基或氨基- C_{1-3} 烷基，其中 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代：氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基、芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、芳酰基、 C_{1-3} 酰基、 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$ -或芳基 C_{0-3} 烷基- $S(O)_m$ -，上述与氨基相连的各烷基与芳基可任选被下列基团取代：1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基；

- 或 Z 可任选被 1-3 个如本段文中上述的芳基、杂环或杂芳基取代，每个可再任选被卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；
- 或 Z 为羟基、羟基 C_{1-3} 烷基、卤素、腈、氨基，其中该 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代： C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、芳酰基、 C_{1-3} 酰基、 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$ -、芳基 C_{0-3} 烷基- $S(O)_m$ -、腈 C_{1-4} 基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基，上述与氨基相连的各烷基与芳基可任选被下列基团取代：1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷氧基杂芳基 C_{0-3} 烷基、杂芳基 C_{0-3} 烷基或杂环 C_{0-3} 烷基，其中杂芳基与杂环如本段文中上述说明，

或 Z 为支链或直链的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 酰氨基、腈 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 与苯基- $S(O)_m$ ，其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

R_1 为：

- 5 (a) C_{1-10} 支链或直链烷基，其任选被部分或完全卤代且可任选被下列基团取代：1-3 个苯基、萘基或选自下列的杂环基：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基与异噻唑基；这些苯基、萘基或选自此段文中所述的基团的杂环被 0-5 个选自下列的基团取代：卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、 C_{3-8} 环烷基、
10 C_{5-8} 环烯基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 与二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基；

- (b) C_{3-7} 环烷基，其选自：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基，其分别任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代，或这些环烷基的类似物，其中 1-3 个环亚甲基分别独立被选自下列的基团替代：O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 与 NH；
15

- (c) 任选被部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链烯基，且可任选被下列基团取代：1-3 个 C_{1-5} 支链或直链烷基、苯基、萘基或杂环基，这些杂环基每个独立地选自：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、与异噻唑基，这些苯基、萘基或杂环基分别可
20 被 0-5 个选自下列的基团取代：卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 与单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基；

- (d) C_{5-7} 环烯基，其选自：环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基，其中这些环烯基可任选被 1-3
25 个 C_{1-3} 烷基取代；

(e) 腈；或

(f) C_{1-6} 支链或直链烷氧基羰基、 C_{1-6} 支链或直链烷基氨基羰基、 C_{1-6} 支链或直链烷基羰基氨基- C_{1-3} -烷基；

- 30 R_2 为：任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基，且可任选被腈取代，或 R_2 为乙酰基、芳酰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链

烷氧基, 卤素、甲氧基羰基或苯磺酰基;

R_3 为:

- a) 苯基、萘基或选自下列的杂环基: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、
 5 异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、嘌呤基与吲唑基; 其中这些苯基、萘基或杂环基可任选被 1-5 个选自下列的基团取代: 苯基、萘基、选自本段文中上述杂环、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、
 10 环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氧代基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 硫烷基、 C_{1-3} 硫烷基 C_{1-5} 烷基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基, 其中杂环部分选自本段文中上述基团, 硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基, 其中杂环基部分是选自本段文中的上述基团, $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、氨基- $S(O)_2$ 、二- (C_{1-3}) 烷基氨基- $S(O)_2$ 、 R_4-C_{1-5} 烷基、 R_5-C_{1-5} 烷氧基、 $R_6-C(O)-C_{1-5}$ 烷基与 R_7-C_{1-5} 烷基(R_8)N、羧基-单-或二- (C_{1-5}) -烷基-氨基;
 15
 b) 稠合芳基, 其选自: 苯并环丁基、茛满基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基与苯并环庚烯基, 或稠合的杂环基, 其选自: 环戊烯并吡啶、环己基并吡啶、环戊基并嘧啶、环己基并嘧啶、环戊基并吡嗪、环己基并吡嗪、环戊基并哒嗪、环己基并哒嗪、环戊基并喹啉、环己基并喹啉、环戊基并异喹啉、环己基并异喹啉、环戊基并吲哚、环己基并吲哚、环戊基并苯并咪唑、环己基并苯并咪唑、环戊基并苯并噻唑、环己基并苯并噻唑、环戊基并咪唑、环己基并咪唑、环戊基并噻吩与环己基并噻吩; 其中稠合芳基或稠合杂环基环被 0-3 个独立地选自下列的基团取代: 苯基、萘基与杂环基, 其选自: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基与异噻唑基, 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、卤素、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基, 其中杂环基部分是选自本段文中的上述基团,
 20
 25
 30 硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基, 其

中杂环基部分是选自本段文中的上述基团, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基、 C_{1-4} 烷基- $\text{OC}(\text{O})$ 、 C_{1-5} 烷基- $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-4} 支链或直链烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 R_9 - C_{1-5} 烷基、 R_{10} - C_{1-5} 烷氧基、 R_{11} - $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-5} 烷基与 R_{12} - C_{1-5} 烷基(R_{13})N;

- 5 c) 环烷基, 其选自: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基, 其中该环烷基任选被部分或完全卤代, 且其可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代;

d) C_{5-7} 环烯基, 其选自: 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基, 其中这些环烯基可任选被 1-3 个

- 10 C_{1-3} 烷基取代;

e) 乙酰基、芳酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基或苯磺酰基; 或

f) 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基;

或 R_1 与 R_2 可任选共同形成稠合苯基或吡啶基环;

其中每个 R_8 与 R_{13} 独立地选自: 氢与任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 支

- 15 链或直链烷基;

每个 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 与 R_{12} 独立地选自: 吗啉、哌啶、哌嗪、咪唑与四唑;

m 为 0、1 或 2;

W 为 O 或 S,

- 20 其中 X 直接与一或两个- $Y-Z$ 相连,

及其药学上可接受的衍生物。

本发明另一项实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 5a 化合物,

其中:

- 25 Ar_2 为萘基、四氢萘基、茛满基或茛基且

W 为 O。

本发明另一项实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 5a 化合物, 其中:

Ar_1 为噻吩或吡唑, 每个独立地被 1-3 个 R_1 、 R_2 、或 R_3 取代;

- 30 X 为:

C_{5-7} 环烷基或环烯基, 其可任选被 1-2 个氧代基或 1-3 个分别为支链或

直链的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基氨基取代；或

- 5 苯基、茚满基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基，四氢吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、哌啶基、苯并咪唑或哌嗪基；每个可任选分别独立被 1-3 个下列基团取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、腈、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基氨基)羰基、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或卤素；

Y 为：

- 10 化学键或任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 饱和或不饱和支链或直链碳链，其中一个或多个碳原子可任选被 O、N 或 $S(O)_m$ 替代，其中 Y 可任选独立地被下列基团取代：1-2 个氧代基、腈、苯基、羟基或任选一个或多个 C_{1-4} 烷基，其可任选被一个或多个卤原子取代；

Z 为：

- 15 芳基、选自下列的杂芳基：吡啶基、咪唑基、呋喃基与噻吩基、选自下列的杂环：哌嗪基、2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚基、硫杂己环基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四氢呋喃基、吗啉代、硫吗啉代与哌啶基，上述各 Z 可任选被下列基团取代：1-3 个卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳酰基、吗啉代羰基、 C_{1-3} 酰基、氧代基、羟基、吡啶基- C_{1-3} 烷基、咪唑基- C_{1-3} 烷基、四氢呋喃基- C_{1-3} 烷基、腈- C_{1-3} 烷基、腈、羧基、苯基，其中苯环可任选被下列基团取代：1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、氨基- $S(O)_m$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或苯基- $S(O)_m$ ，其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

- 25 或 Z 可任选被下列基团取代：1-3 个氨基、氨基羰基或氨基- C_{1-3} 烷基，其中 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代：氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基、芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、芳酰基、 C_{1-3} 酰基、 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$ -或芳基 C_{0-3} 烷基- $S(O)_m$ -，上述与氨基相连的各烷基与芳基可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

或 Z 可任选被 1-3 个如本段文中上述的芳基、杂环或杂芳基取代，该基团可再任选被卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

- 30 或 Z 为羟基、羟基 C_{1-3} 烷基、卤素、腈、氨基，其中该 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代：芳酰基、 C_{1-3} 酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基

C_{1-3} 烷基、吡啶基 C_{1-3} 烷基、四氢呋喃基 C_{1-3} 烷基、腈 C_{1-4} 烷基或苯基，其中苯环可任选被 1-2 卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基取代；
或 Z 为支链或直链的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或腈 C_{1-4} 烷基；

R_1 为：

- 5 任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷基；环丙基、环丁基、环戊基、环己基与环庚基，其分别任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代，或这些环烷基的类似物，其中 1-3 个环亚甲基独立地被选自下列的基团替代：O、S 与 NH；

- 10 任选被部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链烯基，且可任选被 1-3 个 C_{1-5} 支链或直链烷基取代；

环戊烯基与环己烯基，其可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代；

R_2 为：

任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基，且可任选被腈取代，

R_3 为：

- 15 苯基或杂环基，其选自：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基与吡唑基，其中这些苯基、或杂环基可任选被 1-5 个选自下列的基团取代：苯基、选自本段文中上述杂环、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氧代基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 硫烷基、 C_{1-3} 硫烷基 C_{1-5} 烷基、
20 苯氧基、萘氧基、杂芳氧基，其中杂环部分选自本段文中上述基团，硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基，其中杂环基部分是选自本段文中的上述基团， $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基、 C_{1-5} 烷基- $C(O)$ - C_{1-4} 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、
25 氨基- $S(O)_2$ 、二- (C_{1-3}) 烷基氨基- $S(O)_2$ 、 R_4 - C_{1-5} 烷基、 R_5 - C_{1-5} 烷氧基、 R_6 - $C(O)$ - C_{1-5} 烷基与 R_7 - C_{1-5} 烷基(R_8)N、羧基-单-或二- (C_{1-5}) -烷基-氨基；

- 稠合芳基，其选自：苯并环丁基、茛满基、茛基，其中稠合芳基被 0-3 个独立地选自下列的基团取代：苯基、萘基与杂环基，其选自：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、
30 异噻唑基与异噻唑基，任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、卤素、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基，其

- 中杂环基部分是选自本段文中的上述基团, 硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基、苯基氨基、萘氨基、杂环基氨基, 其中杂环基部分是选自本段文中的上述基团, NH₂C(O)、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基羰基、C₁₋₄烷基-OC(O)、C₁₋₅烷基-C(O)-C₁₋₄支链或直链烷基、氨基-C₁₋₅烷基、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基-C₁₋₅烷基、R₉-C₁₋₅烷基、R₁₀-C₁₋₅烷氧基、R₁₁-C(O)-C₁₋₅烷基与 R₁₂-C₁₋₅烷基(R₁₃)N;
- 5 环烷基, 其选自: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基, 其中环烷基任选被部分或完全卤代, 且其可任选被 1-3 个 C₁₋₃ 烷基取代;
- C₁₋₆ 烷氧基羰基 C₁₋₆ 烷基;
- 或 R₁ 与 R₂ 可任选共同形成稠合苯基或吡啶基环,
- 10 每个 R₈ 与 R₁₃ 独立地选自: 氢与任选被部分或完全卤代的 C₁₋₄ 支链或直链烷基; 及
- 每个 R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁ 与 R₁₂ 独立地选自: 吗啉、哌啶、哌嗪、咪唑与四唑;
- 其中 X 直接与一个 -Y-Z 相连,
- 15 本发明另一项实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 5a 化合物, 其中:
- Ar₁ 为吡唑;
- X 为:
- 环戊烯基、环己烯基或环庚烯基, 其可任选被 1 个氧代基或 1-3 个分别为支链或直链的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷基氨基取代;
- 20 苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、哌啶基或嘧啶基; 每个可任选独立地被 1-3 个下列基团取代: C₁₋₂ 烷氧基、羟基或卤素;
- Z 为:
- 苯基、选自下列的杂芳基: 吡啶基、咪唑基与呋喃基、选自下列的杂
- 25 环: 2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚基、硫杂己环基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌嗪基、吗啉代、硫吗啉代、硫吗啉亚砷与哌啶基,
- 上述各 Z 可任选被下列基团取代: 1-3 个卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、芳酰基、吗啉代羰基、C₁₋₃ 酰基、氧代基、羟基、吡啶基-C₁₋₃ 烷基、咪唑基-C₁₋₃ 烷基、四氢呋喃基-C₁₋₃ 烷基、腈-C₁₋₃ 烷基、腈、羧基、苯基, 其中苯环可任选被下列基团取代: 1-2 个卤

素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、氨基- $S(O)_m$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或苯基- $S(O)_m$ ，其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

- 5 或 Z 可任选被下列基团取代：1-3 个氨基、氨基羰基或氨基- C_{1-3} 烷基，其中 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代：氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基、芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、芳酰基、 C_{1-3} 酰基、 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$ -、吡啶基 C_{0-3} 烷基、四氢呋喃基- C_{0-3} 烷基或芳基 C_{0-3} 烷基- $S(O)_m$ -，上述与氨基相连的各烷基与芳基可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

- 10 或 Z 为羟基、羟基 C_{1-3} 烷基、卤素、腈、氨基，其中该 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代： C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{0-3} 烷基、四氢呋喃基 C_{0-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 酰基、腈 C_{1-4} 烷基或苯基，其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

或 Z 为支链或直链的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或腈 C_{1-4} 烷基；

- 15 R_1 为：

任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷基；环丙基、环丁基、环戊基、环己基与环庚基，其任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代，或这些环烷基的类似物，其中 1-3 个环亚甲基分别独立被选自下列的基团替代：O、S 与 NH；

- 20 任选被部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链烯基，且可任选被 1-3 个 C_{1-3} 支链或直链烷基取代；

环戊烯基与环己烯基，其可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代；

R_2 为：

任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基，且可任选被腈取代，

- 25 R_3 为：

苯基或杂环基，其选自：吡啶基、嘧啶基、哒嗪基与吡唑基，其中这些苯基或杂环基可任选被 1-5 个选自下列的基团取代：苯基、选自本段文中上述杂环、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、苯基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氧代基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 硫烷基、 C_{1-3} 硫烷基 C_{1-5} 烷基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、 $NH_2C(O)$ 或单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基，

C₁₋₆ 烷氧基羰基 C₁₋₆ 烷基;

或 R₃ 为环丙基或环戊基, 每个任选被部分或完全卤代, 且其可任选被 1-3 个 C₁₋₃ 烷基取代;

或 R₁ 与 R₂ 可任选共同形成稠合苯基或吡啶基环。

- 5 本发明另一项实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 5a 化合物, 其中:

Y 为 -CH₂-、-O-(CH₂)₀₋₃、-CH₂CH₂-、-CH₂NH-、-CH₂CH₂NH-、NH-CH₂CH₂-、-CH₂NH-CH₂-、-NH-、-NH-C(O)-、-C(O)-、-CH(OH)-、CH₂(CH₂CH₃)-或化学键;

- 10 X 为:

环戊烯基, 其可任选被 1 个氧代基或 1-3 个分别为支链或直链的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷基氨基取代;

苯基、吡啶基、吡嗪基、哌啶基或嘧啶基, 每个可任选独立地被下列基团取代: 1-3 个 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、羟基或卤素;

- 15 Z 为:

苯基、选自下列的杂芳基: 吡啶基、咪唑基与呋喃基、选自下列的杂环: 2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚基、硫杂己环基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌嗪基、吗啉代、硫吗啉代、硫吗啉亚砷与哌啶基,

- 20 上述各 Z 可任选被 1-3 个下列基团取代: 卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、芳酰基、吗啉代羰基、C₁₋₃ 酰基、氧代基、羟基、吡啶基-C₁₋₃ 烷基、咪唑基-C₁₋₃ 烷基、四氢呋喃基-C₁₋₃ 烷基、腈-C₁₋₃ 烷基、腈、羧基、苯基, 其中苯环可任选被下列基团取代: 1-2 个卤素、C₁₋₆ 烷氧基、羟基或单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、氨基-S(O)_m、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m 或苯基-S(O)_m, 其中苯环可任选被 1-2 个卤素、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素或单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基取代;

- 25 或 Z 可任选被 1-3 个氨基或氨基羰基取代, 其中 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代: 氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷基、芳基 C₀₋₃ 烷基、C₁₋₅ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₅ 烷氧基、芳酰基、C₁₋₃ 酰基、C₁₋₃ 烷基-S(O)_m-或芳基 C₀₋₃ 烷基-S(O)_m-, 上述与氨基相连的各烷基与芳基可任选被 1-2 个卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代;
- 30

或 Z 为羟基、羟基 C₁₋₃ 烷基、卤素、腈、氨基，其中该 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代：C₁₋₃ 烷基、吡啶基 C₁₋₂ 烷基、四氢呋喃基 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 酰基、腈 C₁₋₄ 烷基、苯基，其中苯环可任选被 1-2 个卤素、C₁₋₆ 烷氧基、羟基或单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基取代；

5 或 Z 为支链或直链的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或腈 C₁₋₄ 烷基；

R₁ 为：任选被部分或完全卤代的 C₁₋₄ 支链或直链烷基；

R₂ 为：任选被部分或完全卤代的 C₁₋₃ 支链或直链烷基，且可任选被腈取代，

R₃ 为：

10 苯基或杂环基，其选自：吡啶基、嘧啶基与吡唑基，其中这些苯基或杂环基可任选被 1-5 个选自下列的基团取代：任选被部分或完全卤代的 C₁₋₃ 支链或直链烷基、任选被部分或完全卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 硫烷基、C₁₋₃ 硫烷基 C₁₋₅ 烷基、氨基或 NH₂C(O)；

C₁₋₃ 烷氧基羰基；

15 或 R₃ 为环丙基或环戊基，其分别任选被部分或完全卤代，且其可任选被 1-3 个 C₁₋₃ 烷基取代；

本发明另一项实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 5a 化合物，

其中：

20 Ar₁ 为 5-叔丁基-吡唑-3-基；其中吡唑环分别独立被 1-2 个 R₂ 或 R₃ 取代；

X 为：

环己烯基；

苯基、吡啶基、吡嗪基、哌啶基或嘧啶基，每个任选独立地被 C₁₋₂ 烷氧基或羟基取代；

25 Z 为：

苯基、选自下列的杂芳基：吡啶基与呋喃基、选自下列的杂环：2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚基、硫杂己环基、五亚甲基亚砷基、四氢呋喃基、哌嗪基、吗啉代、硫吗啉代与哌啶基，

上述各 Z 可任选被 1-3 个 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氧代基、羟基或
30 NH₂C(O)-取代；

或 Z 为羟基 C₁₋₃ 烷基、氨基，其中 N 原子可任选独立地被下列基团单-

或二取代：吡啶基甲基、四氢呋喃基甲基、C₁₋₃烷氧基 C₁₋₃烷基、C₁₋₃酰基或腈 C₁₋₄烷基，

或 Z 为腈 C₁₋₄烷基；

R₃ 为

- 5 苯基或选自下列的杂环基：吡啶基、嘧啶基、与吡唑基，其中这些苯基或杂环基可任选被 1-2 个选自下列的基团取代：任选被部分或完全卤代的 C₁₋₂烷基、任选被部分或完全卤代的 C₁₋₂烷氧基、C₁₋₂硫烷基、C₁₋₂硫烷基 C₁₋₃烷基、氨基或 NH₂C(O)；

C₁₋₃烷氧基羰基；

- 10 或 R₃ 为环丙基或环戊基，每个任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个 C₁₋₃烷基取代。

本发明另一项实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 5a 化合物，其中：X 为吡啶基。

- 15 本发明另一项实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 5a 化合物，其中：吡啶基通过 3-吡啶基位置连接在 Ar₁ 上。

优选地，本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自下列式 5a 化合物：

- 20 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-吗啉-4-基-甲基苯基)-萘-1-基]-脲；

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[3-(4-吗啉-4-基-甲基苯基)-5-萘-1-基]-脲；

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-吗啉-4-基-甲基呋喃-2-基)-萘-1-基]-脲；

- 25 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基-甲基)环己烯基)-萘-1-基]-脲；

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-吗啉-4-基)乙基苯基)-萘-1-基]-脲；

- 30 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-二甲基氨基甲基苯基)-萘-1-基]-脲；

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-2-

- 基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-(吗啉-4-基)乙基氨基)环己烯基)-萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3,4-(吗啉-4-基-甲基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基-甲基)苯基]-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(哌啶-1-基-甲基)苯基]-萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-(吡啶-2-基)乙基氨基)环己烯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(2-(吡啶-4-基)乙基氨基甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(吡啶-3-基-甲基氨基甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(3,4-二甲氧基苯基甲基)-3-羟基苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(吗啉-4-基-甲基)咪唑-1-基)萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(吗啉-4-基-甲基)咪唑-1-基)萘-1-基]-脲;

- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(呋喃-3-基-甲基)-3-羟基苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(4-羟基丁基氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(吡啶-3-基-甲基)-3-羟基苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-氨基甲酰基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(咪唑-2-基-甲基)-3-羟基苯基)萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(3-羟基吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(N-2-甲氧基乙基-N-甲基氨基甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(4-羟基吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基-甲基)环己烯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(四氢呋喃-3-基-甲基)-3-羟基苯基)-萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(N,N-二-(2-甲氧基乙基)氨基甲基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(3-氰基丙氧基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-吗啉-4-基-甲基-哌啶基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(N,N-二-(2-氰基乙基)氨基甲基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(1-吗啉-4-基-茚满-5-基)-萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(呋喃-2-基-甲

- 基)-3-羟基苯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(硫吗啉-4-基-甲基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(3-酰胺基吗啉-4-基-甲基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基-甲基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(4-羟基丁氧基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[3-叔丁基-1'H-[1,4']联吡唑-5-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(呋喃-2-基-甲基)-3-甲氧基苯基)-萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-(吗啉-4-羰基)吡嗪-2-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(四氢硫吡喃-4-基-氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-(2-氰基乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(2,6-二甲基吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(2-氨基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-羰基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚-5-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(3-氨基甲酰基苯基)萘-1-基)-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(N-(2-氰基乙基)-N-(吡啶-3-基-甲基)氨基甲基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(N-(2-氰基乙基)-N-(吡啶-2-基-甲基)氨基甲基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(N-(2-氰基乙基)-N-(四氢呋喃-2-基-甲基)氨基甲基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)-4-甲氧基吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(N-(3-甲氧基丙基)氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(N-(3-甲氧基丙基)-N-甲基氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[3-叔丁基-1'-甲基-1'H-[1,4']联吡唑-5-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-苄基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(N-N二-(2-氰基乙基)氨基甲基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(4-氨基甲酰基苯基)萘-1-基)-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-氧代-四氢硫吡喃-4-基-氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(四氢吡喃-4-基-氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 30 1-[3-叔丁基-1'-(3-氰基丙基)-1'H-[1,4']联吡唑-5-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-

- 甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-甲基亚磺酰基苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-甲基亚磺酰基苯基)萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-磺酰氨基苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基)羰基苯基)萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-(四氢硫吡喃-4-基-氨基)吡嗪-2-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(甲基羰基氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-4-羰基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 15 1-[3-叔丁基-1'-(3-甲硫烷基丙基)-1'H-[1,4']联吡唑-5-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-(吗啉-4-基-羰基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-(吗啉-4-基-甲基)吡嗪-2-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-氨基吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-甲基哌啶-4-基-氨基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(2-甲基-3-氧代基-哌嗪-1-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-羰基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(N,N-二-(2-甲氧基乙基)氨基甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-氧代-硫吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(四氢吡喃-4-基-氨基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-(吗啉-4-基-甲基)吡嗪-2-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基硫嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吡啶-3-基-氧)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吡啶-3-基-氨基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-氨基甲酰基吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-氨基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[3-叔丁基-1'-甲基-1'H-[1,4']联吡唑-5-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(2-环丙基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吡啶-3-基-氨基)嘧啶-5-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-氧代-四氢硫吡喃-4-基-氨基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(硫吗啉-4-基-甲基)吡啶

-3-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-苄基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)萘-1-基]-脲;

5 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吡啶-3-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-羰基)嘧啶-5-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-甲基)嘧啶-5-基)萘-1-基]-脲;

10 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-氨基-4-氨基甲酰基苯基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-氧代-硫吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

15 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吡啶-3-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(羟基-吡啶-3-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-甲基)嘧啶-5-基)萘-1-基]-脲;

20 及其药学上可接受的衍生物。

本发明另一项实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自下列式 5a 化合物:

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-2-基)-萘-1-基]-脲;

25 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-(吡啶-2-基)乙基氨基)环己烯基)-萘-1-基]-脲;

30 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(吡啶-3-基-甲基氨基甲基)苯基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(吗啉-4-基-甲

- 基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(4-羟基丁基氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-氨基甲酰基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(3-羟基哌啶-1-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(4-羟基吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基-甲基)环己烯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(四氢呋喃-3-基-甲基)-3-羟基苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(N,N-二-(2-甲氧基乙基)氨基甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(3-氰基丙氧基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-吗啉-4-基-甲基-哌啶基)萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(N,N-二-(2-氰基乙基)氨基甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(呋喃-2-基-甲基)-3-羟基苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(硫吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(3-酰胺基哌啶-1-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(4-羟基丁氧基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[3-叔丁基-1'H-[1,4']联吡唑-5-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(四氢硫吡喃-4-基-氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-氰基乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(2,6-二甲基吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-氨基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-4-羰基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚-5-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(N-(2-氰基乙基)-N-(吡啶-3-基-甲基)氨基甲基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(4-(N-(2-氰基乙基)-N-(四氢呋喃-2-基-甲基)氨基甲基)苯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)-4-甲氧基吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-吗啉-4-基-丙基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[3-叔丁基-1'-甲基-1'H-[1,4']联吡唑-5-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-氧代-四氢
- 30 硫吡喃-4-基-氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(四氢吡喃-4-

基-氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-(四氢硫吡喃-4-基-氨基)吡嗪-2-基)-萘-1-基]-脲;

5 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(甲基羰基氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-[3-叔丁基-1'-(3-甲基硫烷基丙基)-1'H-[1,4']联吡唑-5-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-氧代-硫吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

10 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(四氧吡喃-4-基-氨基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(2-甲基硫嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

15 1-[5-叔丁基-2-(2-氨基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

1-[3-叔丁基-1'-甲基-1'H-[1,4']联吡唑-5-基]-3-[4-(6-(吗啉-4-基-甲基)苯基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-氧代-四氢硫吡喃-4-基-氨基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

20 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(硫吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-羰基)嘧啶-5-基)萘-1-基]-脲;

25 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-甲基)嘧啶-5-基)萘-1-基]-脲;

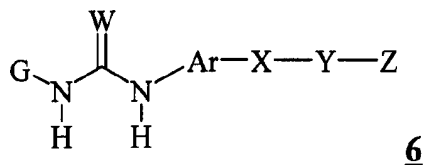
1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-氧代-硫吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-甲基)嘧啶-5-基)萘-1-基]-脲; 以及

30 其可药用盐。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在

于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/55139 所公开的式 6 化合物:



其中:

G 为:

- 5 芳香 C₆₋₁₀ 碳环或非芳香饱和或不饱和 C₃₋₁₀ 碳环;
 含有一个或多个选自 O、N 与 S 的杂原子的 6-10 员杂芳基;
 含有一个或多个选自 O、N 与 S 的杂原子的 5-8 员单环杂环;
 或
 含有一个或多个选自 O、N 与 S 的杂原子的 8-11 员二环杂环;
- 10 其中 G 被一个或多个 R₁、R₂ 或 R₃ 取代;

Ar 为:

- 苯基、萘基、喹啉基、异喹啉基、四氢萘基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、苯并噻吩基、二氢苯并噻吩基、茚满基、茚基或吲哚基, 每个可任选被一个或多个 R₄ 或 R₅ 取代;
- 15

X 为:

C₅₋₈ 环烷基或环烯基, 其可任选被 1-2 个氧代基或 1-3 个 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷基氨基链取代;

- 苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、二氢吡啶酮基、马来酰亚胺基、二氢马来酰亚胺基、哌啶基、苯并咪唑、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、哌嗪基、哒嗪基或吡嗪基;
- 20

Y 为:

- 化学键或任选被部分或完全卤代的 C₁₋₄ 饱和或不饱和支链或直链碳链, 其中一个或多个亚甲基可任选被 O、N 或 S(O)_m 替代, 其中 Y 可任选独立被 1-2 个氧代基、苯基或任选被一个或多个卤原子取代的一个或多个 C₁₋₄ 烷基取代;
- 25

Z 为:

苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、吡喃基, 每个可任选被下列基团取代: 1-3 个卤

素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 、CN、 $CONH_2$ 、 $COOH$ 或苯基氨基，其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

- 5 四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧代环戊酮、1,3-二噻烷酮基、1,4-二噻烷基、吗啉代、硫吗啉代、硫吗啉代亚砷基、硫吗啉代磺酰基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基、四氢嘧啶酮基、环己酮基、环己酰基、硫杂己环基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四氢噻吩基、四亚甲基亚砷基或四亚甲基磺酰基，每个可任选被 1-3 个腈、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- C_{1-3} 烷基、 $CONH_2$ 、苯基氨基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基取代；
- 10

- 卤素、 C_{1-4} 烷基、腈、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、单-或二- $(C_{1-6}$ 烷基)氨基、仲胺或叔胺，其中氨基氮共价连接 C_{1-3} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基烷基，吡啶基- C_{1-3} 烷基、咪唑基- C_{1-3} 烷基、四氢呋喃基- C_{1-3} 烷基、腈- C_{1-3} 烷基、羧酰胺- C_{1-3} 烷基、苯基，其中苯环可任选被
- 15 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或苯基- $S(O)_m$ 取代，其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 与苯基- $S(O)_m$ ，其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

- 20 各 R_1 分别独立为：

- 任选被部分或完全卤代的 C_{1-10} 烷基，且可任选被 1-3 个 C_{3-10} 环烷基、羟基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基取代；上述各基团分别可任选被 0-5 个选自下列的基团取代：卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、
- 25 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基或 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基与单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基；

- 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基或环庚氧基，每个任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、CN、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基替代；或这些环烷基的类似物，其中 1-3 个环亚甲基独立被下列基团替代：O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $\rangle C=O$ 、 $\rangle C=S$ 或 NH ；
- 30

苯氧基或苯甲氧基，每个任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个

任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、CN、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代；或这些环芳基的类似物，其中 1-2 个环亚甲基分别独立被 N 替代；

- 5 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基，每个任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、CN、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代；或这些环烷基的类似物，其中 1-3 个环亚甲基独立被 O、 $S(O)_m$ 、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代；

- C_{3-10} 支链或直链烯基，每个任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个 C_{1-5} 支链或直链烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、或异噻吩基取代，上述基团每个被 0-5 个卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基取代； C_{3-10} 支链或直链烯基，其间可任选穿插一个或多个选自 O、N 与 $S(O)_m$ 中的杂原子；
- 15

环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基，其中这些环烯基可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代；

腈与卤素；

甲氧基羰基、乙氧基羰基与丙氧基羰基；

- 20 甲硅烷基，其含有三个任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基；

- 任选被部分或完全卤代的 C_{3-6} 支链或直链炔基碳链，其中一个或多个亚甲基可任选被 O、NH 或 $S(O)_m$ 替代，其中该炔基可任选独立地被下列基团取代：1-2 个氧代基、吡咯烷基、吡咯基、一个或多个 C_{1-4} 烷基，其可任选被下列基团取代：一个或多个卤原子、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基，其可任选被一个或多个卤原子取代；
- 25

各 R_2 、 R_4 、与 R_5 为：

- 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、乙酰基、芳酰基、 C_{1-4} 支链或直链烷氧基，每个任选被部分或完全卤代，卤素、腈、甲氧基羰基、
- 30 任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$ 、或苯磺酰基；

C_{1-6} 烷氧基、羟基、氨基、或单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基、腈、卤素；

OR₆;

硝基; 或

任选被部分或完全卤代的单-或二-(C₁₋₄ 烷基)氨基-S(O)₂、或 H₂NSO₂;

各 R₃ 分别独立为:

- 5 苯基、萘基、吗啉代、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、嘌呤基或吲哚基, 上述各基团可任选被 1-3 个苯基、萘基、本段文中上述杂环或杂芳基取代, 任选被部分或完全卤代的 C₁₋₆ 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C₁₋₅ 烷基、萘基 C₁₋₅ 烷基、卤素、羟基、氧代基、腈、任选被部分或完全卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基或杂环氧基, 其中杂环或杂芳基部分是如本段文中上述说明, 硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、苯基氨基、萘氨基、杂芳基或杂环氨基, 其中杂芳基或杂环部分是如本段文中上述说明, NH₂C(O)、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基羰基、C₁₋₅ 烷基-C(O)-C₁₋₄ 烷基、氨基-C₁₋₅ 烷基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基-C₁₋₅ 烷基、氨基-S(O)₂、二-(C₁₋₃ 烷基)氨基-S(O)₂、R₇-C₁₋₅ 烷基、R₈-C₁₋₅ 烷氧基、R₉-C(O)-C₁₋₅ 烷基、R₁₀-C₁₋₅ 烷基
- 10 (R₁₁)N、羧基-单-或二-(C₁₋₅ 烷基)氨基;

- 20 稠合芳基, 其是选自: 苯并环丁基、茛满基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基与苯并环庚烯基、或稠合杂芳基, 其是选自: 环戊烯并吡啶基、环己基并吡啶基、环戊基并嘧啶基、环己基并嘧啶基、环戊基并吡嗪基、环己基并吡嗪基、环戊基并哒嗪基、环己基并哒嗪基、环戊基并喹啉基、环己基并喹啉基、环戊基并异喹啉基、环己基并异喹啉基、环戊基并吲哚基、环己基并吲哚基、环戊基并苯并咪唑基、环己基并苯并咪唑基、环戊基并苯并噻唑基、环己基并苯并噻唑基、环戊基并咪唑基、环己基并咪唑基、环戊基并噻吩基与环己基并噻吩基; 其中稠合芳基或稠合杂芳基环独立地被下列基团取代: 0-3 个苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、异噻唑基、
- 25 任选被部分或完全卤代的 C₁₋₆ 烷基、卤素、腈、任选被部分或完全卤代的
- 30

C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基或杂环氧基, 其中杂芳基或杂环部分是如本段文中上述说明, 硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、苯基氨基、萘氨基、杂芳基或杂环氨基, 其中杂芳基或杂环部分是如本段文中上述说明, $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、 C_{1-4} 烷基- $OC(O)$ 、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 $R_{12}-C_{1-5}$ 烷基、 $R_{13}-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R_{14}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基或 $R_{15}-C_{1-5}$ 烷基(R_{16})N;

环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基, 每个任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代; 或这些环烷基的类似物, 其中 1-3 个环亚甲基独立被 O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代;

环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基, 每个可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代;

C_{1-4} 烷基-苯基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基-、 C_{1-4} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基-或 C_{1-4} 烷基-苯基- $S(O)_m-C_{1-4}$ 烷基-;

C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 支链或直链烷氧基, 每个任选被部分或完全卤代或可任选被 R_{17} 取代;

OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-6} 烷基;

氨基或单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基, 其可任选被 R_{19} 取代;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$ 或 $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$ 或 $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$;

被 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-6} 烯基;

C_{2-6} 支链或直链炔基碳链, 其任选被部分或完全卤代, 其中一个或多个亚甲基可任选被 O、NH 或 $S(O)_m$ 替代, 其中该炔基可任选独立地被下列基团取代: 1-2 个氧代基、吡咯烷基、吡咯基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、一个或多个 C_{1-4} 烷基, 其可任选被一个或多个下列基团取代: 卤原子、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或可任选被一个或多个卤原子取代的单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基; 或

芳酰基;

R_6 为:

任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基, 且可任选被 R_{26} 取代;

各 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{17} 、 R_{19} 、 R_{25} 与 R_{26} 分别独立为腈、苯基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、吡啶基、四唑基、氨基或单-或二-(C_{1-4} 烷基)氨基，其任选被部分或完全卤代；

各 R_{11} 与 R_{16} 分别独立为：氢或任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基；

5 R_{18} 独立为：氢或可任选独立地被氧代基或 R_{25} 取代的 C_{1-4} 烷基；

R_{20} 独立为：任选被部分或完全卤代的 C_{1-10} 烷基、苯基或吡啶基；

R_{21} 独立为：氢或任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基；

各 R_{22} 、 R_{23} 与 R_{24} 分别独立为：

10 氢、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、该 C_{1-6} 烷基中可任选穿插一个或多个 O、N 或 S；该 C_{1-6} 烷基还可独立地任选被下列基团取代：单-或二-(C_{1-3} 烷基)氨基羰基、苯基、吡啶基、氨基或单-或二-(C_{1-4} 烷基)氨基，每个任选被部分或完全卤代，且可任选被单-或二-(C_{1-3} 烷基)氨基取代；

或 R_{23} 与 R_{24} 可任选共同形成杂环或杂芳基环；

$m=0$ 、1 或 2；

15 W 为 O 或 S，及

其药学上可接受的衍生物。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 6 化合物，其中：

G 为：

20 苯基、萘基、苯并环丁基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、茚满基、茚基；

吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并硫苯基、苯并噻唑酮基、苯并[1,4]噻嗪-3-酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮基、苯并呋喃-3-酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基(indolinonyl)、酞酰亚胺基；

30 环氧丙烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢硫苯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、四氢吡喃基、二噁烷基、四亚甲基磺酰基、四亚甲基亚砷基、噻唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯啉基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫吗啉代、噻唑烷基、二氢噻嗪基、二

氢吡喃基、氧杂环辛烷基(oxocanyl)、环庚烷基(heptacanyl)、噻哌烷基或二噻烷基；其中 G 被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 6 化合物，其中：

- 5 G 为苯基、吡啶基、吡啶酮基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并硫苯基、茛满基、茛基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基或吲哚满酮基，其中 G 被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代；

Ar 为：

- 10 萘基、喹啉基、异喹啉基、四氢萘基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、茛满基、茛基或吲哚基，每个可任选被一个或多个 R_4 或 R_5 取代；

X 为：

- 苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、二氢吡啶酮基、马来酰亚胺基、二氢马来酰亚胺基、哌啶基、
15 哌嗪基、哒嗪基或吡嗪基；

Y 为：

化学键或

- C_{1-4} 饱和或不饱和碳链，其中一个碳原子可任选被 O、N 或 $S(O)_m$ 替代，其中 Y 可任选独立被 1-2 个氧代基、苯基或任选被一个或多个卤原子取代的一个或多个 C_{1-4} 烷基取代；
20

Z 为：

- 苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、二氢噻唑基、二氢噻唑基亚砷基、吡喃基、吡咯烷基，其可任选被 1-3 个腈、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 $CONH_2$ 或 OH 取代；
25 四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧代环戊酮、1,3-二噻烷酮基、1,4-二噻烷基、吗啉代、硫吗啉代、硫吗啉代亚砷基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基、四氢嘧啶酮基、硫杂己环基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四氢噻吩基、四亚甲基亚砷基或四亚甲基磺酰基，其可任选被 1-3 个腈、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 $-CONH_2$ 或 OH 取代；
30 腈、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、单-或二- $(C_{1-6}$ 烷基)氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基或 $NH_2C(O)$ ；

各 R_1 分别独立为:

任选被部分或完全卤代的 C_{3-6} 烷基, 且可任选被 1-3 个 C_{3-6} 环烷基、苯基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基取代; 上述基团各可任选被 1-3 选自下列的基团取代: 卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、羟基、腈或任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基;

5 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环戊基或二环己基, 每个任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、CN、羟基 C_{1-3} 烷基或苯基取代; 或这些环烷基的类似物, 其中 1-3 个环亚甲基独立被 O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代; 或

10 甲硅烷基, 其含有三个任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基;

R_2 独立为: 卤素、 C_{1-3} 烷氧基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$ 、苯磺酰基或腈;

R_3 独立为:

15 苯基、吗啉代、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基, 每个可任选被下列基团取代: 1-3 个苯基、萘基、如本段文中上述说明的杂环或杂芳基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、氧代基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基或杂环氧基, 其中杂芳基或杂

20 环部分如本段文中上述说明, 硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、苯基氨基、萘氨基、杂芳基或杂环氨基, 其中杂芳基或杂环部分如本段文中上述说明, $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、 C_{1-5} 烷基- $C(O)$ - C_{1-4} 烷基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- $S(O)_2$ 、 R_7 - C_{1-5} 烷基、 R_8 - C_{1-5} 烷氧基、 R_9 - $C(O)$ - C_{1-5} 烷基、 R_{10} - C_{1-5} 烷基

25 基(R_{11})N、羧基-单-或二- (C_{1-5}) -烷基氨基;

C_{1-3} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 每个任选被部分或完全卤代或可任选被 R_{17} 取代;

OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-6} 烷基;

氨基或单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基, 其可任选被 R_{19} 取代;

30 $R_{20}C(O)N(R_{21})$ -、 $R_{22}O$ -; $R_{23}R_{24}NC(O)$ -; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$ - 或 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$ -;

被 $R_{23}R_{24}NC(O)$ -取代的 C_{2-4} 烯基；或

- 任选被部分或完全卤代的 C_{2-4} 支链或直链炔基碳链，且可任选独立地被下列基团取代：1-2 个氧代基、吡咯烷基、吡咯基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或任选被一个或多个卤原子取代的一个或多个 C_{1-4} 烷基；及

R_{23} 与 R_{24} 可任选共同形成咪唑基、哌啶基、吗啉代、哌嗪基或吡啶基环。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 6 化合物，其中：

- 10 G 为苯基、吡啶基、吡啶酮基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、苯并硫苯基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并硫苯基、茚满基、茚基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基或吲哚满酮基，其中 G 被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代；

Ar 为萘基；

- 15 X 为

苯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、吡嗪基或吡嗪基，每个可任选独立地被 1-3 个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、腈、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基氨基)羰基、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或卤素取代；

- 20 Y 为：

化学键或

C_{1-4} 饱和碳链，其中一个碳原子可任选被 O 、 N 或 S 替代，其中 Y 可任选独立地被氧代基取代；

Z 为：

- 25 苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、二氢噻唑基、二氢噻唑基亚砷基、吡喃基或吡咯烷基，其可任选被 1-2 个 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基取代；

四氢吡喃基、吗啉代、硫吗啉代、硫吗啉代亚砷基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基或四氢嘧啶酮基，其可任选被 1-2 个 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基取代；

- 30 或

C_{1-3} 烷氧基；

各 R_1 分别独立为:

任选被部分或完全卤代的 C_{3-5} 烷基, 且可任选被苯基取代, 该苯基被 0-3 个卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、羟基、腈或任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基取代;

- 5 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环戊基或二环己基, 每个任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、CN、羟基 C_{1-3} 烷基或苯基取代; 及这些环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环戊基或二环己基的类似物, 其中 1 个环亚甲基被 O 替代; 及

甲硅烷基, 其含有三个分别独立的任选被部分或完全卤代的 C_{1-2} 烷基;

- 10 各 R_2 分别独立为: 溴、氯、氟、甲氧基、甲磺酰基或腈;

各 R_3 分别独立为:

苯基、吗啉代、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷二酮基、咪唑基、吡唑基, 上述基团各可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、卤素、氧代基、羟基、腈和任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基取代;

- 15 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 每个任选被部分或完全卤代或可任选被 R_{17} 取代;

OR_{18} 或可任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-3} 烷基;

氨基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基, 其可任选被 R_{19} 取代;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ 或

- 20 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;

被 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-4} 烯基; 或

被吡咯烷基或吡咯基取代的 C_{2-4} 炔基; 及

R_{23} 与 R_{24} 可任选共同形成吗啉代。

- 25 本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 6 化合物, 其中

G 为苯基、吡啶基、吡啶酮基、萘基、喹啉基、异喹啉基、二氢苯并呋喃基、茛满基、二氢吲哚基、吲哚酮基或吲哚满酮基, 其中 G 被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代;

Ar 为 1-萘基;

- 30 X 为: 苯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、哒嗪基或吡嗪基;

Y 为:

化学键或

-CH₂-、-CH₂CH₂-、-C(O)-、-O-、-S-、-NH-CH₂CH₂CH₂-、-N(CH₃)-、
或-NH-;

5 各 R₁ 分别独立为:

任选被部分或完全卤代的 C₃₋₅ 烷基, 且可任选被苯基取代;

环丙基、环戊基、环己基与二环戊基, 每个可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的甲基、CN、羟基甲基或苯基取代; 或被甲基取代的 2-四氢呋喃基; 或

10 三甲硅烷基;

各 R₃ 分别独立为:

苯基、吗啉代、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷二酮基、咪唑基或吡唑基, 其中上述任何基团可任选被任选被部分或完全卤代的 C₁₋₂ 烷基取代;

15 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 每个任选被部分或完全卤代或可任选被二乙基氨基取代;

OR₁₈ 或 C₁₋₃ 烷基, 其可任选被 OR₁₈ 取代;

氨基或单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基, 其可任选被 R₁₉ 取代;

CH₃C(O)NH-、R₂₂O-; R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₆CH₂C(O)N(R₂₁)- 或

20 R₂₆C(O)CH₂N(R₂₁)-;

被 R₂₃R₂₄NC(O)-取代的 C₂₋₄ 烯基; 或

被吡咯烷基或吡咯基取代的 C₂₋₄ 炔基;

R₂₃ 与 R₂₄ 为 H 或 R₂₃ 与 R₂₄ 可任选共同形成吗啉代; 及

R₂₆ 为吗啉代。

25 本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 6 化合物, 其中:

G 为: 苯基、吡啶基或萘基, 其中 G 被一个或多个 R₁、R₂ 或 R₃ 取代;

X 为: 咪唑基或吡啶基;

Y 为: -CH₂-、-NH-CH₂CH₂CH₂-或-NH-;

30 Z 为吗啉代;

各 R₁ 分别独立为: 叔丁基、仲丁基、叔戊基或苯基;

R_2 为氯;

R_3 独立为: 甲基、甲氧基、甲氧基甲基、羟丙基、乙酰胺、吗啉代或吗啉代羰基。

5 本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 6 化合物, 其中: X 为吡啶基。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 6 化合物, 其中吡啶基通过 3-吡啶基位置连接 Ar。

10 优选地, 本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自下列式 6 化合物:

1-(3-氟基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-(3-氟-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

15 1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-(3,4-二甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-(3-碘-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-间甲苯基-脲

20 1-(4-甲硫烷基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-(3-氯-4-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-(4-氯-3-硝基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-(2,5-二氯-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-萘-2-基-脲

25 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-苯基-脲

1-(3-氯-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲

30 1-(2-甲基-3-硝基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-(4-甲基-2-硝基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

- 1-(2,3-二氯-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
 脲
- 5 1-(2-氯-6-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(2,4-二氯-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(4-甲基-3-硝基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(2,4-二甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(2,3-二甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(4-氟基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
- 10 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-脲
 1-联苯-4-基-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(2,5-二氯-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(3-氯-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
 脲
- 15 1-(4-苄氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(2-甲硫烷基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
 脲
- 20 1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
 脲
 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(2,4,5-三甲基-苯基)-脲
 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
 1-(3-甲硫烷基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
- 25 1-(2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
 脲
 1-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
 脲
- 30 1-(2-氟-5-硝基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(4-乙氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

- 1-(2,5-二甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(4,5-二甲基-2-硝基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
 脲
- 5 1-(5-氯-2-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
 脲
- 10 1-(2-二氟甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(4-异丙基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(4-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(3-乙基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(2-乙氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-(4-丁氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 4-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯甲酸乙酯
 1-(4-丁基-2-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
- 15 1-(2,6-二溴-4-异丙基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
 脲
- 1-(3-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(4-三氟甲硫烷基-苯基)-脲
 5-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-异酞酸二甲酯
- 20 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
 基]-脲
 3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯甲酸乙酯
 1-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
 脲
- 25 1-(2-羟甲基-4-苯基-环己基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
 基]-脲
 1-(2-甲硫烷基-5-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-
 1-基]-脲
 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(4-戊氧基-联苯-3-基)-脲
- 30 4-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯甲酸
 甲酯

- 1-(2,5-二乙氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
N-(2,5-二乙氧基-4-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-
苯基)-苯酰胺
- 5 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(3-苯氧基-苯基)-脲
1-(5-乙磺酰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
基]-脲
4-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-N-苯基-
苯酰胺
- 10 1-(2-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-
吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
1-(2,3-二甲基-1H-异吲哚-5-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
基]-脲
N-丁基-4-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-
15 苯磺酰胺
1-[3-(2-甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-
基)-萘-1-基]-脲
1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
基]-脲
- 20 1-(2,4-二甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
1-(2-甲基-4-硝基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
脲
1-(4-氯-2-硝基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
- 25 1-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
1-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲
1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(3-三氟甲硫烷基-苯基)-脲
1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(2-苯氧基-苯基)-脲
- 30 1-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
脲

- 1-(5-氯-2,4-二甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
脲
- 1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
脲
- 5 1-(2-叔丁基-5-甲基-吡啶-4-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
基]-脲
- 1-(3-甲基-萘-2-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
- 1-(3-叔丁基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
- 1-(4-甲基-联苯-3-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
- 10 1-(4-叔丁基-联苯-2-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
- 1-(5-氯-2,4-二甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
脲
- 1-(5-异丙基-2-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
脲
- 15 1-(5-仲丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
基]-脲
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-丙基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-
萘-1-基]-脲
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘
20 -1-基]-脲
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
基]-脲
- 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-[4-{6-[(3-甲氧基-丙基)-甲基-氨基]-吡啶-3-
基}-萘-1-基]-脲
- 25 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-咪唑-1-基)-萘-1-基]-
脲
- 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
脲
- 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-{4-[6-(3-甲氧基-丙基氨基)-吡啶-3-基]-萘
30 -1-基}-脲
- 1-(5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-

基]-脲

1-(5-叔丁基-2-吗啉-4-基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

5 1-(6-叔丁基-2-氯-3-甲基-吡啶-4-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲

1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲

1-[5-(1,1-二甲基-丙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

10 1-[5-叔丁基-2-(1H-吡唑-4-基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-[5-叔丁基-2-(2-甲基-嘧啶-5-基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

15 1-[5-叔丁基-2-(3-羟基-丙基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-[5-叔丁基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧代-丙基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

1-[5-叔丁基-2-(吗啉-4-羰基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲

20 N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-乙酰胺

及其药学上可接受的衍生物。

1-(2-叔丁基-5-甲基-吡啶-4-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

25 1-(3-甲基-萘-2-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(3-叔丁基-苯基)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-萘-1-基]-脲;

1-(3-叔丁基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(4-甲基-联苯-3-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(4-叔丁基-联苯-2-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

30 1-(5-氯-2,4-二甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

- 1-(5-异丙基-2-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
脲;
- 1-(5-仲丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
基]-脲;
- 5 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-丙基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-
萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-
1-基]-脲;
- 10 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吗啉-4-基甲基-嘧啶-5-基)-萘-1-
基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(4-硫吗啉-4-基甲基-苯基)-萘-1-基]-
脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
基]-脲;
- 15 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-苯基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[4-(四氢-吡喃-4-基氨基)-苯基]-萘-1-
基}-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-吡啶-3-
基]-萘-1-基}-脲;
- 20 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(4-{6-[(3-甲氧基-丙基)-甲基-氨基]-吡啶-3-
基}-萘-1-基)-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-咪唑-1-基)-萘-1-基]-
脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-萘-1-基]-脲;
- 25 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-{4-[6-(3-甲氧基-丙基氨基)-吡啶-3-基]-萘-
1-基}-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
基]-脲;
- 30 1-(5-叔丁基-2-吗啉-4-基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-

- 基]-脲;
- 1-(6-叔丁基-2-氯-3-甲基-吡啶-4-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-
 萘-1-基]-脲;
- 1-(6-叔丁基-2-氯-3-甲基-吡啶-4-基)-3-[4-(6-硫吗啉-4-基甲基-吡啶-3-
 5 基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-3-[4-(2-吗啉-4-基甲基-嘧啶-5-
 基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;
- 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲;
- 10 1-[5-(1,1-二甲基-丙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(4-硫吗啉-4-基甲基-苯基)-
 萘-1-基]-脲;
- 1-[5-(1,1-二甲基-丙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-
 基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-(1-氟基-环丙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(2-吗啉-4-基甲基-嘧啶-5-
 15 基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(1H-吡唑-4-基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-
 萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基-嘧啶-5-基)-苯基]-3-[4-(5-吡啶-4-基甲基-吡啶-2-
 基)-萘-1-基]-脲;
- 20 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基-嘧啶-5-基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-
 基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(3-羟基-丙基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-
 萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧代-丙基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-
 25 吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(吗啉-4-羰基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-
 萘-1-基]-脲;
- 2-[4-叔丁基-2-(3-{4-[6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-
 基}-脲基)-苯氧基]-乙酰胺;
- 30 3-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲基]-萘-1-基}-苯酰胺;
- 4-叔丁基-2-{3-[4-(2-氯-4-吗啉-4-基甲基-苯基)-萘-1-基]-脲基}-苯酰胺;

及其药学上可接受的衍生物。

更优选地,本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物,其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自下列式 6 化合物:

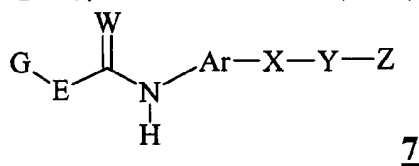
- 1-(2-叔丁基-5-甲基-吡啶-4-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(3-叔丁基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(4-甲基-联苯-3-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(4-叔丁基-联苯基-2-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 10 1-(5-异丙基-2-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-仲丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 15 1-(5-叔丁基-2-甲氧基甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(4-{6-[(3-甲氧基-丙基)-甲基-氨基]-吡啶-3-基}-萘-1-基)-脲;
- 20 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-(1,1-二甲基-丙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(1H-吡唑-4-基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基-嘧啶-5-基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 30 1-[5-叔丁基-2-(3-羟基-丙基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(吗啉-4-羰基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-乙酰胺;

5 及其药学上可接受的衍生物。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自 WO 00/55139 所公开的式 7 化合物



其中:

10 E 为碳或选自 -O-、-NH- 与 -S- 中杂原子;

G 为:

芳香 C₆₋₁₀ 碳环或非芳香饱和或不饱和 C₃₋₁₀ 碳环;

含有一个或多个选自 O、N 与 S 的杂原子的 6-14 员单环、二环或三环杂芳基;

15 含有一个或多个选自 O、N 与 S 的杂原子的 6-8 员单环杂环;

或

含有一个或多个选自 O、N 与 S 的杂原子的 8-11 员二环杂环;

其中 G 可任选被一个或多个 R₁、R₂ 或 R₃ 取代;

Ar 为:

20 苯基、萘基、喹啉基、异喹啉基、四氢萘基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、苯并噻吩基、二氢苯并噻吩基、茚满基、茚基或吲哚基, 每个可任选被一个或多个 R₄ 或 R₅ 取代;

X 为:

25 C₃₋₈ 环烷基或环烯基, 其可任选被 1-2 个氧代基或 1-3 个分别为支链或直链的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷基氨基链取代;

芳基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、二氢吡啶酮基、马来酰亚胺基、二氢马来酰亚胺基、哌啶基、苯并咪唑、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、哌嗪基、哒嗪基或吡嗪基;

每个可任选独立地被 1-3 个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、腈、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基氨基)羰基、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或卤素取代;

Y 为:

- 5 化学键或任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 饱和或不饱和支链或直链碳链, 其中一个或多个碳原子可任选被 O、N 或 $S(O)_m$ 替代, 其中 Y 可任选独立被 1-2 个氧代基、腈、苯基或任选被一个或多个卤原子取代的一个或多个 C_{1-4} 烷基取代;

Z 为:

- 10 芳基、选自下列的杂芳基: 吡啶基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基与吡喃基、选自下列的杂环: 四氢嘧啶酮基、环己酮基、环己酰基、2-氧杂-或 2-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚基、硫杂己环基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四氢噻吩基、四亚甲基亚砷基或四亚甲基磺酰基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、
- 15 1,3-二氧代环戊酮、1,3-二噁烷酮基、1,4-二噁烷基、吗啉代、硫吗啉代、硫吗啉代亚砷基、硫吗啉代磺酰基、哌啶基、哌啶酮基、吡咯烷基与二氧戊环基, 上述各 Z 可任选被下列基团取代: 1-3 个卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳酰基、 C_{1-3} 酰基、氧代基、羟基、吡啶基- C_{1-3} 烷基、咪唑基- C_{1-3} 烷基、四氢呋喃基- C_{1-3} 烷基、腈- C_{1-3}
- 20 烷基、腈、羧基、苯基, 其中苯环可任选被下列基团取代: 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或苯基- $S(O)_m$, 其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代;

- 或 Z 可任选被 1-3 个氨基或氨基- C_{1-3} 烷基取代, 其中 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代: 氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基、芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、芳酰基、 C_{1-3} 酰基、 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$ -或芳基 C_{0-3} 烷基- $S(O)_m$ -, 上述与氨基相连的各烷基与芳基可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;
- 25

- 或 Z 可任选被 1-3 个如本段文中上述的芳基、杂环或杂芳基取代, 每个可再任选被卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;
- 30

或 Z 为羟基、卤素、腈、氨基, 其中该 N 原子可任选独立地被下列基

团单-或二-取代: C_{1-3} 酰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基, 支链或直链的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 酰氨基、腈 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ -与苯基- $S(O)_m$, 其中苯环可任选被 1-2 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代;

5 各 R_1 分别独立为:

任选被部分或完全卤代的支链或直链的 C_{1-10} 烷基, 其中一个或多个碳原子可任选独立被 O、N 或 $S(O)_m$ 替代, 且其中该 C_{1-10} 烷基可任选被 1-3 个 C_{3-10} 环烷基、羟基、氧代基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、二氧戊环基、异噻唑基或异噻唑基取代; 上述各基团分别可任选被 1-5 个选自下列的基团取代: 卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基或 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基及单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基;

或 R_1 为

15 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基或环庚氧基, 每个任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、腈、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代; 或这些环烷基的类似物, 其中 1-3 个环亚甲基独立被下列基团替代: O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 与 NH ;

20 苯氧基或苯甲氧基, 每个任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、腈、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代; 或这些环芳基的类似物, 其中 1-2 个环亚甲基独立被 N 替代;

25 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基, 每个任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、腈、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代; 或这些环烷基的类似物, 其中 1-3 个环亚甲基独立被下列基团替代: O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH ;

30 C_{3-10} 支链或直链烯基, 每个任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个 C_{1-5} 支链或直链烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、或异噻唑基取代, 上述基团每个被 1-5 个卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基与二环庚基、羟

基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基取代； C_{3-10} 支链或直链烯基，其间可任选穿插一个或多个选自 O、N 与 $S(O)_m$ 中的杂原子；

- 5 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基与二环庚烯基，其中这些环烯基可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代；

氧代基、腈、卤素；

甲硅烷基，其含有三个任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基；或

- 10 任选被部分或完全卤代的 C_{3-6} 支链或直链炔基碳链，其中一个或多个亚甲基可任选被 O、NH 或 $S(O)_m$ 替代，其中该炔基任选独立地被下列基团取代：1-2 个氧代基、羟基、吡咯烷基、吡咯基、四氢吡喃基、一个或多个 C_{1-4} 烷基、其可任选被下列基团取代：一个或多个卤原子、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基，其可任选被一个或多个卤原子取代；

各 R_2 、 R_4 、与 R_5 为：

- 15 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、 C_{1-6} 酰基、芳酰基、 C_{1-4} 支链或直链烷氧基、每个任选被部分或完全卤代，卤素、甲氧基羰基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$ 、或苯基- $S(O)_m$ ；

OR_6 、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、腈、硝基、卤素；

- 20 或氨基- $S(O)_m$ ，其中 N 原子可任选独立被 C_{1-6} 烷基或芳基 C_{0-3} 烷基单-或二-取代，或氨基，其中 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代： C_{1-3} 烷基、芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或芳基 C_{0-3} 烷基- $S(O)_m$ ，本段文中上述各烷基与芳基任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-2 个 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

各 R_3 分别独立为：

- 25 苯基、萘基、吗啉代、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、[1,3,4]噁二唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、茶啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、嘌呤基与吡唑基，上述各基团可任选被 1-3 个苯基、萘基、本段文中上述杂环或杂芳基取代，任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷
- 30

基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氧代基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基或杂环氧基，其中杂环或杂芳基部分是如本段文中上述说明，硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂芳基或杂环氨基，其中杂芳基杂环部分是如本段文中上述说明， $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- C_{1-5} 烷基、氨基- $S(O)_2$ 、二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- $S(O)_2$ 、 R_7-C_{1-5} 烷基、 R_8-C_{1-5} 烷氧基、 $R_9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R_{10}-C_{1-5}$ 烷基(R_{11})N、羧基-单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)-氨基；

稠合芳基，其选自：苯并环丁基、茛满基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基与苯并环庚烯基，或稠合杂芳基，其选自：环戊烯并吡啶基、环己基并吡啶基、环戊基并嘧啶基、环己基并嘧啶基、环戊基并吡嗪基、环己基并吡嗪基、环戊基并哒嗪基、环己基并哒嗪基、环戊基并喹啉基、环己基并喹啉基、环戊基并异喹啉基、环己基并异喹啉基、环戊基并吲哚基、环己基并吲哚基、环戊基并苯并咪唑基、环己基并苯并咪唑基、环戊基并苯并噁唑基、环己基并苯并噁唑基、环戊基并咪唑基、环己基并咪唑基、环戊基并噻吩基与环己基并噻吩基；其中稠合芳基或稠合杂芳基环分别独立被下列基团取代：0-3 个苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噁唑基、异噻唑基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、卤素、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基或杂环氧基，其中杂芳基或杂环部分是如本段文中上述说明，硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂芳基或杂环氨基，其中杂芳基或杂环部分是如本段文中上述说明， $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、 C_{1-4} 烷基- $OC(O)$ 、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 $R_{12}-C_{1-5}$ 烷基、 $R_{13}-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R_{14}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基或 $R_{15}-C_{1-5}$ 烷基(R_{16})N；

环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基，每个任选被部分或完全卤代，且可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代；或这些环烷基的类似物，其中 1-3 个环亚甲基分别独立被 O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代；

环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基，每个可任选被 1-3 个 C_{1-3} 烷基取代；

C_{1-4} 烷基-苯基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基-、 C_{1-4} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基-或 C_{1-4} 烷基-苯基- $S(O)_m-C_{1-4}$ 烷基-；

- 5 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 支链或直链烷氧基，每个任选被部分或完全卤代或可任选被 R_{17} 取代；

OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-6} 烷基；

氨基或单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基，其可任选被 R_{19} 取代；

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$ 或 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ ； $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$ 、

- 10 $R_{23}R_{24}NC(O)-C_{1-3}$ 烷氧基或 $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$ ；

被 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-6} 烯基；

C_{2-6} 支链或直链炔基碳链，其任选被部分或完全卤代，其中一个或多个亚甲基可任选被 O 、 NH 或 $S(O)_m$ 替代，其中该炔基还独立任选被下列基团取代：1-2 个氧代基、吡咯烷基、吡咯基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑

- 15 基、苯基、吡啶基、四唑基、一个或多个 C_{1-4} 烷基，其可任选被下列基团取代：一个或多个卤原子、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或可任选被一个或多个卤原子取代的单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基；

C_{1-6} 酰基或芳酰基；

- 20 R_6 为：

任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基，且可任选被 R_{26} 取代；

各 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{17} 、 R_{19} 、 R_{25} 与 R_{26} 分别独立为腈、苯基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、吡啶基、四唑基、氨基或单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基，其任选被部分或完全卤代；

- 25 各 R_{11} 与 R_{16} 分别独立为：

氢或任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基；

R_{18} 分别独立为：

氢或可任选独立地被氧代基或 R_{25} 取代的 C_{1-4} 烷基；

R_{20} 分别独立为：

- 30 任选被部分或完全卤代的 C_{1-10} 烷基、苯基或吡啶基；

R_{21} 分别独立为：

氢或任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基;

各 R_{22} 、 R_{23} 与 R_{24} 分别独立为:

- 5 氢、任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、该 C_{1-6} 烷基中可任选穿插一个或多个选自 O、N 或 S 中的杂原子, 该 C_{1-6} 烷基也分别独立可任选被下列基团取代: 单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、苯基、吡啶基、氨基或单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基, 每个任选被部分或完全卤代, 且可任选被单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代;

或 R_{23} 与 R_{24} 可任选共同形成杂环或杂芳基环;

$m=0$ 、1 或 2;

- 10 W 为 O 或 S 及

其药学上可接受的衍生物。

本发明优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 7 化合物, 其中:

E 为 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 或 $-O-$;

- 15 W 为 O;

及

G 为:

苯基、萘基、苯并环丁基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、茚满基、茚基;

- 20 吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二苯并呋喃基、二氢苯并硫苯基、苯并噁唑酮基、苯并[1,4]噁嗪-3-酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮基、苯并呋喃-3-酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、2,3-二氢-1H-吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基、酞酰亚胺基、铬酰基(chromoly); 环氧丙烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢硫苯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、四氢吡喃基、二噁烷基、四亚甲基磺酰基、四亚甲基亚砷基、噻唑啉基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯啉基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫吗啉代、噻唑烷基、二氢噁嗪基、二氢吡喃基、氧杂环辛基、环庚基(heptacanyl)、噻噁烷基或二噻烷基;
- 30

其中 G 可任选被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 7 化合物，其中：

E 为 -NH-；

- 5 G 为苯基、吡啶基、吡啶酮基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑酮基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并硫苯基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、茛满基、茛基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、2,3-二氢-1H-吲哚基或吲哚满酮基，其中 G 可任选被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代；

- 10 Ar 为：

萘基、喹啉基、异喹啉基、四氢萘基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、茛满基、茛基或吲哚基，每个可任选被一个或多个 R_4 或 R_5 取代；

X 为：

- 15 苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、二氢吡啶酮基、马来酰亚胺基、二氢马来酰亚胺基、哌啶基、哌嗪基、哒嗪基或吡嗪基；每个可任选独立地被 1-3 个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、腈、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基氨基)羰基、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或卤素取代；

Y 为：

- 20 化学键或

C_{1-4} 饱和或不饱和碳链，其中一个或多个碳原子可任选被 O、N 或 $S(O)_m$ 替代，其中 Y 可任选独立地被下列基团取代：1-2 个氧代基、腈、苯基或任选一个或多个 C_{1-4} 烷基，其可任选被一个或多个卤原子取代；

Z 为：

- 25 苯基、选自下列的杂芳基：吡啶基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、噻吩基与吡喃基、选自下列的杂环：2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚基、四氢嘧啶酮基、硫杂己环基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四氢噻吩基、四亚甲基亚砷基、四亚甲基磺酰基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧代环戊酮、1,3-二噁烷酮基、1,4-二噁烷基、吗啉代、硫吗啉代、硫吗啉代亚砷基、哌啶基、哌啶酮基、二氢噻唑基、二氢噻唑基亚砷基、吡咯烷基与二氧戊环基，其可任选被 1-3 个腈、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3}
- 30

烷氧基、氨基、单-或二-(C_{1-3} 烷基)氨基、 $CONH_2$ 或 OH 取代;

或 Z 可任选被如本段文中上述说明的苯基、杂环或杂芳基取代, 每个可任选再被卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代;

- 或 Z 为腈、腈 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 、卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 酰氨基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、单-或二-(C_{1-3} 烷基)氨基羰基, 或被氨基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基单-或二-取代的氨基;

各 R_1 分别独立为:

- 支链或直链的任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基, 其中一个或多个碳原子可任选分别独立被 O 、 N 或 $S(O)_m$ 替代, 且其中该 C_{1-6} 烷基可任选被 1-3 个 C_{3-10} 环烷基、氧代基、苯基、二氧戊环基、吡咯烷基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基取代; 上述各基团分别可任选被 1-3 个卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、羟基、腈与任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基取代;

- 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环戊基或二环己基, 其分别任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、腈、羟基 C_{1-3} 烷基或苯基取代; 或这些环烷基的类似物, 其中 1-3 个环亚甲基分别独立被选自下列的基团替代: O 、 S 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH ; 氧代基;

- 任选被部分或完全卤代的 C_{3-6} 支链或直链炔基碳链, 其中一个或多个亚甲基可任选被 O 、 N 或 $S(O)_m$ 替代, 其中该炔基可任选独立地被下列基团取代: 1-2 个氧代基、羟基、吡咯烷基、吡咯基、四氢吡喃基、 C_{1-4} 烷基, 其可任选被下列基团取代: 一个或多个卤原子、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单-或二-(C_{1-3} 烷基)氨基, 其可任选被一个或多个卤原子取代;

或

- 甲硅烷基, 其含有三个任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基;

R_2 分别独立为:

- 任选被部分或完全卤代的 C_{1-5} 支链或直链烷基、乙酰基、芳酰基、 C_{1-4} 支链或直链烷氧基、每个任选被部分或完全卤代, 卤素、甲氧基羰基、 C_{1-2} 烷基- $S(O)_m$, 其任选被部分或完全卤代, 或苯基- $S(O)_m$;

- C_{1-3} 烷氧基、羟基、腈、硝基、卤素;

或氨基- $S(O)_m$ -, 其中 N 原子可任选分别独立被 C_{1-3} 烷基或芳基 C_{0-3} 烷

基单-或二-取代, 或氨基, 其中 N 原子可任选独立地被下列基团单-或二-取代: C_{1-3} 烷基、芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{1-3} 酰基、 C_{1-4} 烷基- $S(O)_m$ -或芳基 C_{0-3} 烷基- $S(O)_m$ -, 本段文中上述各烷基与芳基任选被部分或完全卤代, 且可任选被 1-2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代;

5 R_3 分别独立为:

苯基、吗啉代、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、[1,3,4]噻二唑基、吡唑基, 每个可任选被 1-3 个本段文中上述苯基、萘基、杂环或杂芳基取代, 任选被部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 10 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、氧代基、羟基、腈、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基或杂环氧基, 其中杂环或杂芳基部分是如本段文中上述说明, 硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、苯基氨基、萘氨基、杂芳基或杂环氨基, 其中杂芳基或杂环部分是如本段文中上述说明, $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、 C_{1-5} 烷基- $C(O)$ - C_{1-4} 烷基、15 单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- $S(O)_2$ 、 R_7 - C_{1-5} 烷基、 R_8 - C_{1-5} 烷氧基、 R_9 - $C(O)$ - C_{1-5} 烷基、 R_{10} - C_{1-5} 烷基(R_{11})N、羧基-单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)-氨基;

C_{1-3} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 每个任选被部分或完全卤代或可任选被 R_{17} 取代;

20 OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-6} 烷基;

氨基或单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基, 其可任选被 R_{19} 取代;

$R_{20}C(O)N(R_{21})$ -、 $R_{22}O$ -、 $R_{23}R_{24}NC(O)$ -、 $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$ -、 $R_{23}R_{24}NC(O)$ - C_{1-2} 烷氧基或 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$ -;

被 $R_{23}R_{24}NC(O)$ -取代的 C_{2-4} 烯基; 或

25 任选被部分或完全卤代的 C_{2-4} 支链或直链炔基碳链, 其中一个亚甲基可任选被 O 替代, 且可任选被下列基团取代: 1-2 个氧代基、吡咯烷基、吡咯基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或一个或多个 C_{1-4} 烷基, 其可任选被一个或多个卤原子取代;

C_{1-3} 酰基; 及

30 R_{23} 与 R_{24} 可任选共同形成咪唑基、哌啶基、吗啉代、哌嗪基或吡啶基环。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 7 化合物, 其中:

- G 为苯基、吡啶基、吡啶酮基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪基、苯并硫苯基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并硫
- 5 苯基、苯并噻唑基、茛满基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基或吲哚满酮基, 其中 G 可任选被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代;

Ar 为萘基;

X 为

- 苯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、哒嗪基或吡嗪基;
- 10 每个可任选独立地被 1-3 个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、腈、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基氨基)羰基、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或卤素取代;

Y 为:

化学键或

- 15 C_{1-4} 饱和碳链, 其中一个或多个碳原子可任选被 O、N 或 S 替代, 其中 Y 可任选独立被腈或氧代基取代;

Z 为:

- 苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、二氢噻唑基、二氢噻唑基亚砷基、吡喃基、吡咯烷基、苯基哌嗪基、四氧吡喃基、四氢呋喃基、二氧代环戊酮、2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚基、吗啉代、硫吗林基、硫吗林亚砷基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基或四氢嘧啶酮基, 每个可任选
- 20 被 1-2 个 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基取代;

或 Z 为羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 酰氨基、 C_{1-3} 烷基磺酰基、腈 C_{1-3} 烷基或被 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基单-或二取代的氨基;

- 25 各 R_1 分别独立为:

- 支链或直链的 C_{1-5} 烷基, 其任选被部分或完全卤代, 其中一个或多个碳原子可任选分别独立被 O、N 或 $S(O)_m$ 替代, 且其中该 C_{1-5} 烷基可任选被下列基团取代: 氧代基、二氧戊环基、吡咯烷基、呋喃基或苯基, 每个可
- 30 任选被 1-3 个卤素、任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、羟基、腈与任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基取代;

环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环戊基或二环己基, 每个任选

被部分或完全卤代, 且可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、腈、羟基 C_{1-3} 烷基或苯基取代; 或环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环戊基或二环己基的类似物, 其中 1 个环亚甲基被 O 替代;

氧代基;

- 5 C_{2-4} 炔基, 其任选被部分或完全卤代, 其中一个或多个亚甲基可任选被 O 替代, 且可任选独立地被下列基团取代: 1-2 个氧代基、羟基、吡咯烷基、吡咯基、四氢吡喃基、 C_{1-4} 烷基, 其可任选被下列基团取代: 一个或多个卤原子、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基, 其可任选被一个或多个卤原子取代;

10 或

甲硅烷基, 其含有三个任选被部分或完全卤代的 C_{1-2} 烷基;

各 R_2 分别独立为:

- 15 任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基、任选被部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷氧基、溴、氯、氟、甲氧基羰基、甲基- $S(O)_m$ 、乙基- $S(O)_m$, 每个任选被部分或完全卤代, 或苯基- $S(O)_m$;

或 R_2 为单-或二- C_{1-3} 酰基氨基、氨基- $S(O)_m$ 或 $S(O)_m$ 氨基, 其中 N 原子被 C_{1-3} 烷基或苯基单-或二取代, 腈、硝基或氨基;

各 R_3 分别独立为:

- 20 苯基、吗啉代、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷二酮基、咪唑基、[1,3,4]噁二唑基、吡唑基, 每个可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、卤素、氧代基、羟基、腈与任选被部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基取代;

C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 每个任选被部分或完全卤代或可任选被 R_{17} 取代;

- 25 OR_{18} 或 C_{1-3} 烷基, 其可任选被 OR_{18} 取代;

氨基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基, 其可任选被 R_{19} 取代;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ 、 $NH_2C(O)$ 甲氧基或 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;

被 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-4} 烯基; 或

- 30 被吡咯烷基或吡咯基取代的 C_{2-4} 炔基;

C_{1-3} 酰基; 及

R_{23} 与 R_{24} 可任选共同形成吗啉代。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 7 化合物，其中：

G 为苯基、吡啶基、吡啶酮基、2-萘基、喹啉基、异喹啉基、二氢苯并呋喃基、茚满基、5-吲哚基、3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-基、苯并噁唑基、2,3-二氢苯并噁唑-7-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基、二氢吲哚基、吲哚酮基或吲哚满酮基，其中 G 可任选被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代；

Ar 为 1-萘基；

10 X 为：苯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、吡嗪基或吡嗪基；

Y 为：化学键或 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $CH_2(CN)CH_2-NH-CH_2$ 或 $-NH-$ ；

15 Z 为：吗啉代、二氧戊环基、四氢呋喃基、吡啶基、2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚基、 C_{1-3} 烷氧基苯基哌嗪基、羟基、 C_{1-3} 烷基、 N,N -二 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 酰氨基、 C_{1-3} 烷基磺酰基或脞- C_{1-3} 烷基；

各 R_1 分别独立为：

C_{1-5} 烷基，其任选被部分或完全卤代，其中一个或多个碳原子可任选分别独立被 O 或 N 替代，且其中该 C_{1-5} 烷基可任选被下列基团取代：氧代基、20 二氧戊环基、吡咯烷基、呋喃基或苯基，其可任选被 C_{1-3} 烷氧基取代；

环丙基、环戊基、环己基与二环戊基，其可任选被 1-3 个任选被部分或完全卤代的甲基、脞、羟甲基或苯基取代；或被甲基取代的 2-四氢呋喃基；或

三甲硅烷基；

25 被丙炔基取代的羟基或四氢吡喃-2-基氧；

R_2 为：

单-或二- C_{1-3} 酰氨基、氨基- $S(O)_m$ 或 $S(O)_m$ 氨基，其中 N 原子被 C_{1-3} 烷基或苯基单-或二-取代，溴、氯、氟、脞、硝基、氨基、任选被部分或完全卤代的甲磺酰基、或苯磺酰基；

30 各 R_3 分别独立为：

苯基、吗啉代、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷二酮基、咪唑

基、[1,3,4]嘧二唑基或吡唑基，上述基团各可任选被任选被部分或完全卤代的 C_{1-2} 烷基取代；

C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，每个任选被部分或完全卤代或可任选被二乙基氨基取代；

5 OR_{18} 或 C_{1-3} 烷基，其可任选被 OR_{18} 取代；

氨基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基，其可任选被 R_{19} 取代；

$CH_3C(O)NH-$ 、 $R_{22}O-$ ； $R_{23}R_{24}NC(O)-$ ； $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ 、 $NH_2C(O)$ 甲氧基或 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$ ；

被 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-4} 烯基；或

10 被吡咯烷基或吡咯基取代的 C_{2-4} 炔基；

C_{1-2} 酰基；及

R_{23} 与 R_{24} 为 H 或 R_{23} 与 R_{24} 可任选共同形成吗啉代；及

R_{26} 为吗啉代。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在

15 于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 7 化合物，其中：

G 为：苯基、吡啶基、5-吡啶基、3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]嘧啶-8-基、苯并嘧啶基、2,3-二氢苯并嘧啶-7-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基或 2-萘基，其中 G 可任选被一个或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代；

X 为：咪唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基，

20 Y 为：化学键、 $-CH_2(CN)CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-NH-$ ；

Z 为吗啉-4-基、二氧戊环-2-基、四氢呋喃基、吡啶基、2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚-5-基、甲氧基苯基哌嗪基、羟基、甲基、N,N-二甲氧基乙氨基、乙酰氨基、甲磺酰基或氰基乙基；

各 R_1 分别独立为：叔丁基、仲丁基、叔戊基、苯基、四氢吡喃-2-基氧丙炔基、羟基丙炔基、三卤甲基、2,2-二乙基丙酰基或环己基；

25 R_2 为氯、硝基、氨基、腈、甲磺酰氨基、二乙酰氨基、苯磺酰氨基、N,N-二(甲磺酰基)氨基、甲磺酰基或三卤甲磺酰基；

R_3 独立为：甲基、 C_{1-3} 烷氧基、甲氧基甲基、羟基丙基、二甲氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $NH_2C(O)$ 甲氧基、乙酰基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、吗
30 啉代或吗啉代羰基。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物，其特征在

于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 7 化合物, 其中 X 为吡啶基。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自式 7 化合物, 其中吡啶基是利用 3-吡啶基位置与 Ar 相连。

- 5 优选地, 本发明涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自下列式 7 化合物:

1-(4-叔丁基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-哌啶-1-基)-萘-1-基]-脲;

- 10 1-(6-氯-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(3-甲基-萘-2-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

- 15 1-[2-甲氧基-5-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-氨基甲酸 3-(5-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-脲基]-萘-1-基}-吡啶-2-基氨基)-丙酯;

1-(6-叔丁基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

- 20 N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-乙酰胺;

1,3-双-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-3-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-2-羟基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

- 25 1-[5-叔丁基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-3-(2,3-二羟基-丙基)-2-羟基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

- 30 1-(2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(2-对甲苯氧基-5-三氟甲

基-苯基)-脲;

1-[2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-三氟甲基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-萘-1-基-脲;

5 1-{5-叔丁基-2-甲基-3-[3-(四氢-吡喃-2-基氧)-丙-1-炔基]-苯基}-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-{5-叔丁基-2-[3-(四氢-吡喃-2-基氧)-丙-1-炔基]-苯基}-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

10 1-(5-羟基甲基-2-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(2-甲氧基-二苯并呋喃-3-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(2,5-二叔丁基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

15 1-[3-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(3-羟基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

20 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(3-噁唑-5-基-苯基)-脲;

1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(3-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-脲;

1-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

25 呋喃-2-羧酸(4-叔丁基-2-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-酰胺;

1-(2-甲氧基-4-苯基氨基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

30 1-(5-甲氧基-2-甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(3-羟基-萘-2-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

- N,N-二乙基-4-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯磺酰胺;
- 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-(1,1-二甲基-丙基)-2-苯氧基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-(2,2-二甲基-丙酰基)-2-甲基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 2-氟-5-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯甲酸异丙酯;
- 10 1-(4-氨基-3,5-二溴苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-3-(3-羟基-丙-1-炔基)-2-甲基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-叔丁基-2-(3-羟基-丙-1-炔基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-3-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-3-(2,3-二羟基-丙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 20 1-(5-叔丁氧基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-(1-氟基-环丙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-3-(2-二乙基氨基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-[1,3]二氧戊环-2-基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-吡咯烷-1-基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 30 1-(5-叔丁基-2-二甲基氨基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

- 1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-丙氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-羟基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 5 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- 2-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-N-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-乙酰胺;
- 1-(2-甲氧基-5-苯氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 10 1-(3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-7-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-环戊氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 15 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(3-吡啶-3-基-吡咯烷-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- 1-(5-环己基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(2,4-二甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 20 1-(6-叔丁基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-硝基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 25 1-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- N-乙酰基-N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-乙酰胺;
- 1-(6-叔丁基-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 30 1-[6-叔丁基-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-

- 基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-乙氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-异丙氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 5 1-(5-叔丁基-2-咪唑-1-基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- N-(5-叔丁基-2-甲氧基-4-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-甲磺酰胺;
- 10 1-(5-叔丁基-3-乙氧基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-双(甲磺)酰胺;
- 1-[5-叔丁基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 15 1-(2-甲基亚磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(2-乙磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 20 1-[4-(6-{[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- N-[1-(5-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲基]-萘-1-基}-吡啶-2-基甲基)-吡咯烷-3-基]-乙酰胺;
- 25 1-(1-乙酰基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)丙酰胺;
- 30 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯并噁唑-7-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

- 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(3-三氟甲磺酰基-苯基)-脲;
- N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-异丁酰胺;
- 5 2-(4-叔丁基-2-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯氧基)-乙酰胺;
- 1-(5-叔丁基-2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-7-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 10 1-(6-叔丁基-3-氟基-2-甲氧基甲氧基-吡啶-4-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(6-叔丁基-3-氟基-2-羟基-吡啶-4-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-3-氟基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 15 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-脲;
- 1-(5-叔丁基-苯并噻唑-7-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-苯磺酰胺;
- 20 乙磺酸(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-酰胺;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-吡啶-1-基)-萘-1-基]-脲;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-吡啶-1-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吗啉-4-基甲基-嘧啶-5-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲硫烷基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 30 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘

-1-基]-脲;

2,2,2-三氟-乙磺酸(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-酰胺;

5 脲基-甲磺酰胺;
N-(5-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲基]-萘-1-基}-吡啶-2-基)-甲磺酰胺;

1-[4-(6-{[双-(2-氟基-乙基)-氨基]-甲基}-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

10 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2,6-二甲基-哌啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

15 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(1-氧代-四氢-硫吡喃-4-基氨基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-{[(2-氟基-乙基)-(四氢-呋喃-2-基甲基)-氨基]-甲基}-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

20 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-甲氧基甲基-吗啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{6-[(2-吗啉-4-基-乙氨基)-甲基]-吡啶-3-基}-萘-1-基)-脲;

25 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲基]-萘-1-基}-吡啶-2-基甲基)-哌啶-3-羧酸酰胺;

1-(5-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲基]-萘-1-基}-吡啶-2-基甲基)-哌啶-4-羧酸酰胺;

30 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(1-氧代-1H-硫吗啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

- 1-(3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(3-氧代-哌嗪-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- 5 1-{4-[6-(4-乙酰基-哌嗪-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲;
- 4-(5-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲基]-萘-1-基}吡啶-2-基甲基)-哌嗪-1-羧酸乙酯;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{6-[(2-吡啶-3-基-乙氨基)-甲基]-吡啶-3-基}-萘-1-基)-脲;
- 10 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{6-[(四氢-呋喃-3-基氨基)-甲基]-吡啶-3-基}-萘-1-基)-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-{[(2-氟基-乙基)-吡啶-3-基甲基-氨基]-甲基}-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 15 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{6-[(2-甲硫烷基-乙氨基)-甲基]-吡啶-3-基}-萘-1-基)-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚-5-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- 20 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{6-[(2-哌嗪-1-基-乙氨基)-甲基]-吡啶-3-基}-萘-1-基)-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(4-噻啶-2-基-哌嗪-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- 25 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{6-[4-(3-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-萘-1-基)-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(吗啉-4-羰基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- 30 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚-5-基

甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-吗啉-4-基甲基-吡嗪-2-基)-萘-1-基]-脲;

1-(6-叔丁基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]嘧啶-8-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

N-(5-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲基]-萘-1-基}-吡啶-2-基)-乙酰胺;

10 N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-N-甲基-乙酰胺;

N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺;

15 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(吡啶-3-基氧)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-氨基甲酸 3-叔丁基苯酯;

20 N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-甲磺酰胺与

其药学上可接受的衍生物。

本发明另一项优选实施方案涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自下列式 7 化合物:

1-(3-甲基-萘-2-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

25 N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-乙酰胺;

1-[5-叔丁基-3-(2,3-二羟基-丙基)-2-羟基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

30 1-(2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-{5-叔丁基-2-甲基-3-[3-(四氢-吡喃-2-基氧)-丙-1-炔基]-苯基}-3-[4-(6-

- 吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-(2,2-二甲基-丙酰基)-2-甲基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 5 1-[5-叔丁基-3-(3-羟基-丙-1-炔基)-2-甲基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(3-羟基-丙-1-炔基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 10 1-[5-叔丁基-3-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-3-(2,3-二羟基-丙基)-2-甲基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁氧基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 15 1-[5-(1-氟基-环丙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-3-(2-二乙基氨基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 20 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-[1,3]二氧戊环-2-基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-吡咯烷-1-基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-二甲基氨基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 25 1-(5-叔丁基-2-丙氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-羟基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- 30 1-(5-环己基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-

- 基]-脲;
- 1-(2,4-二甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-
5 萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-硝基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-
萘-1-基]-脲;
- 1-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-
脲;
- N-乙酰基-N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-
萘-1-基]-脲基}-苯基)-乙酰胺;
- 10 1-(6-叔丁基-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-基)-3-[4-(6-吗
啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-乙氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-异丙氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
15 基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-咪唑-1-基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-3-乙氧基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-
基)-萘-1-基]-脲;
- 20 N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
基}-苯基)-双(甲砒)酰胺;
- 1-[5-叔丁基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶
-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(2-甲基亚磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-
25 基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[4-(6-{[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(5-叔
丁基-2-甲氧基-苯基)-脲;
- N-[1-(5-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲基]-萘-1-基}-吡啶-2-基甲
基)-吡咯烷-3-基]-乙酰胺;
- 30 1-(1-乙酰基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-
吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

- N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-丙酰胺;
- 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯并噁唑-7-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 5 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(3-三氟甲磺酰基-苯基)-脲;
- N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-异丁酰胺;
- 2-(4-叔丁基-2-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯氧基)-乙酰胺;
- 10 1-(5-叔丁基-2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-7-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-3-氟基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 15 1-(5-叔丁基-苯并噁唑-7-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-苯磺酰胺;
- 乙磺酸(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-酰胺;
- 20 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吗啉-4-基甲基-嘧啶-5-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲硫烷基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 25 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 2,2,2-三氟-乙磺酸(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-酰胺;
- N-(5-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-脲基]-萘-1-基}-吡嗪-2-基)-甲磺酰胺;
- 30 1-[4-(6-{[双-(2-氟基-乙基)-氨基]-甲基}-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(5-叔丁

基-2-甲氧基-苯基)-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

5 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-硫吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2,6-二甲基-哌啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(1-氧代-四氢-硫吡喃-4-基氨基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

10 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-{[(2-氟基-乙基)-(四氢-呋喃-2-基甲基)-氨基]-甲基}-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

15 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-甲氧基甲基-吗啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲基]-萘-1-基}-吡啶-2-基甲基)-哌啶-3-羧酸酰胺;

20 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(1-氧代-1H-硫吗啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

25 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(3-氧代-哌嗪-1-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{6-[(四氢-呋喃-3-基-氨基)-甲基]-吡啶-3-基}-萘-1-基)-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-{[(2-氟基-乙基)-吡啶-3-基甲基-氨基]-甲基}-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

30 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚-5-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{6-[4-(3-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-萘-1-基)-脲;

5 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(吗啉-4-羰基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-吗啉-4-基甲基-吡嗪-2-基)-萘-1-基]-脲;

10 1-(6-叔丁基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

1-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

N-(5-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲基]-萘-1-基}-吡啶-2-基)-乙酰胺;

15 N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-N-甲基-乙酰胺;

N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺;

20 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(吡啶-3-基氧)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-氨基甲酸 3-叔丁基-苯基酯;

N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-甲磺酰胺与

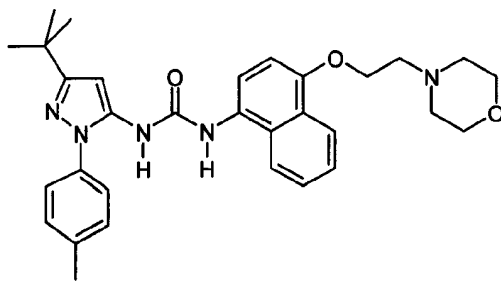
其药学上可接受的衍生物。

25

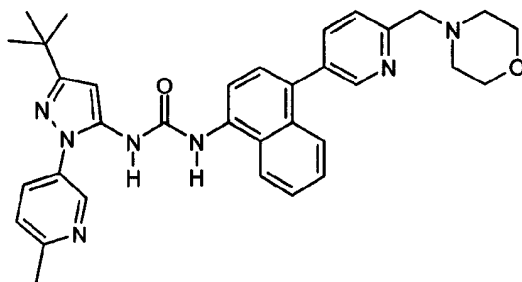
实施方式

本发明特别优选涉及包含 A 与 B 的药物组合物, 其特征在于其中 p38 激酶抑制剂 B 是选自下列化合物:

实例 1:

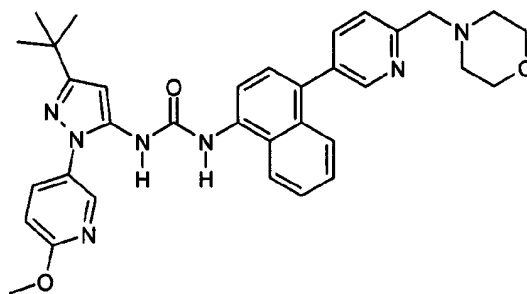


;

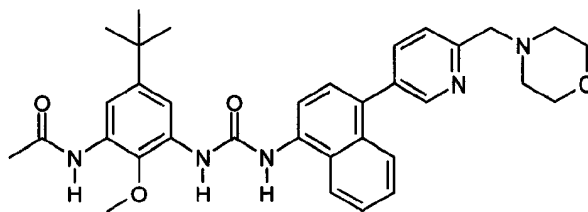
实例 2:

;

5

实例 3:

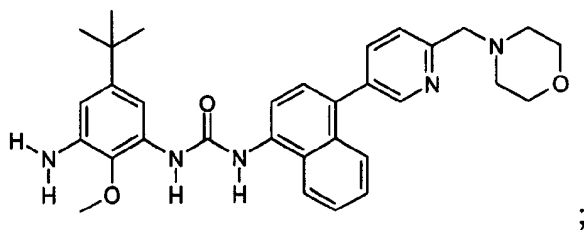
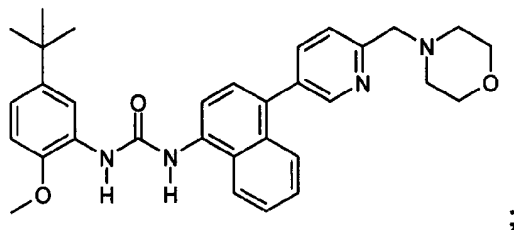
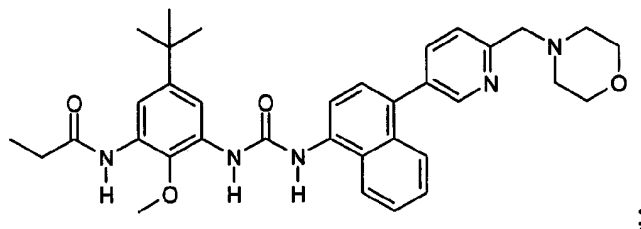
;

实例 4:

;

10

实例 5:

实例 6:5 实例 7:

及药学上可接受的衍生物。

10 本发明范围内所提及的任何上述 p38 激酶抑制剂 B 包括其可能存在的任何药学上可接受的酸加成盐。根据本发明，可由 B 形成的生理上或药学上可接受的酸加成盐是指选自下列的可药用盐：盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、过氯酸盐、富马酸盐、马来酸盐、磷酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、甲苯对硫酸盐、酒石酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、丙二酸盐、萘-2-硫酸盐与苯磺酸盐。

15 本发明范围内所提及的任何上述 p38 激酶抑制剂 B 包括其可能存在的任何碱金属与碱土金属盐。若式 B 化合物以其碱盐形式存在，特别优选的是钠或钾盐。

20 根据本发明 A 与 B 的药物组合优选以非经肠式或经口给药或经吸入途径给药，以后者特别优选。经口或非经肠式给药的根据本发明药物组合物可以溶液或片剂形式给药。根据本发明优选的吸入法是使用适合吸入的粉末，其是包装在合适药囊(吸药囊(inhalettes))，采用合适粉末吸入器给药。

或者, 采用合适的吸入性气雾剂吸入药物。其包括包含 HFA134a、HFA227 或其混合物作为推进气体的吸入性气雾剂。也可使用由 A 与 B 组成的药物组合形成的合适溶液吸入药物。

5 本发明范围内所提及的生理上可接受的盐一词, 应当理解是指可药用盐。

因此, 本发明一方面涉及包含 A 与 B 组合的药物组合物。

10 本发明另一方面, 涉及适合吸入用的药物组合物, 其包含一种或多种 A 盐与一种或多种 B 化合物, 其可任选以其溶剂合物或水合物形式。活性物质可组成单一制剂或含在两个分开的制剂中。根据本发明, 以活性物质 A 与 B 组成单一制剂的药物组合物优选。本发明另一方面涉及一种药物组合物, 其中除了治疗有效量的 A 与 B 外, 还包含药学上可接受的载剂或赋形剂。本发明另一方面涉及一种药物组合物, 其中除了治疗有效量 A 与 B 外, 不包含任何药学上可接受的载剂或赋形剂。

15 本发明还涉及以 A 与 B 用于制备含治疗有效量 A 与 B 的药物组合物, 供同时或顺序给药, 以治疗上呼吸道或下呼吸道, 特别是治疗哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)与/或肺动脉高压上的用途, 但其限制条件为, 使用 p38 激酶抑制剂的治疗不局限在治疗学观点上。本发明优选地涉及如上述使用 A 与 B 来制备含治疗有效量 A 与 B 的药物组合物, 供同时或顺序给药, 以治疗可能与肺动脉高压有关的哮喘与/或慢性阻塞性肺病(COPD)上的用途, 但其限制条件为, 使用 p38 激酶抑制剂的治疗不局限在治疗学观点上。具有同样重要性者为如上述以 A 与 B 于制备含治疗有效量 A 与 B 的药物组合物, 供治疗肺动脉高压上的用途。

25 本发明还涉及同时或顺序使用治疗有效组合剂量的上述 A 与 B 的药物组合物, 供同时或顺序给药, 来治疗呼吸道的发炎或阻塞性疾病, 特别是哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)与/或肺动脉高压上的用途, 但其限制条件为, 使用 p38 激酶抑制剂的治疗不局限在治疗学观点上。本发明优选地涉及以治疗有效组合剂量的上述 A 与 B 药物组合物, 供同时或顺序给药, 于治疗可能与肺动脉高压有关的哮喘与/或慢性阻塞性肺病(COPD)上的用途, 但其限制条件为, 使用 p38 激酶抑制剂的治疗不局限在治疗学观点上。具有同样重要性者为以治疗有效组合剂量的上述 A 与 B 药物组合物, 供同时或顺序给药, 于治疗肺动脉高压上的用途。

根据本发明 A 与 B 活性物质组合中, 成分 A 与 B 可以其对映异构体、对映异构体的混合物或消旋物的形式存在。

根据本发明活性物质组合可采用的两种活性物质 A 与 B 的比例可以变化。活性物质 A 与 B 的比例可以其溶剂合物或水合物形式。依所选用的化合物 A 与 B 而定, 本发明范围内可使用的重量比可随不同化合物的不同分子量及其不同效力而变化。通常, 根据本发明药物组合所包含的 A 与 B 化合物的重量比范围为 1:800 至 20:1, 优选为 1:600 至 10:1。含有异丙托品盐或噻托盐作为化合物 A 与选自: 式 1、2、3a、3b、3c、3d、4、5、5a、6 或 7 化合物中的化合物作为 p38 激酶抑制剂 B 的特别优选药物组合中, A 与 B 的最佳重量比范围为其中异丙托品或噻托 A' 与 B 的含量比为 1:500 至 5:1, 更优选为 1:450 至 1:1, 最佳为 1:400 至 1:100。例如在不受本发明范围限制下, 根据本发明 A 与 B 的优选组合可包含异丙托品或噻托 A' 与 p38 激酶抑制剂 B, 其重量比如下: 1:200、1:205、1:210、1:215、1:220、1:225、1:230、1:235、1:240、1:245、1:250、1:255、1:260、1:265、1:270、1:275、1:280、1:285、1:290、1:295、1:300、1:305、1:310、1:315、1:320、1:325、1:330、1:335、1:340、1:345、1:350。

根据本发明包含 A 与 B 的组合的药物组合物的给药法通常使 A 与 B 的共同给药剂量为每单一剂量约 100 至 10000 微克, 优选为 1000 至 9000 微克, 更优选为 1500 至 8000 微克, 也更优选为约 2000 至约 7000 微克, 更优选为 2500 至 6000 微克。例如约 3000 至约 5500 微克的 A 与 B 的组合可每天一次或两次给药于有此需要的患者。

例如根据本发明 A 与 B 的组合中, A' 与 p38 激酶抑制剂 B 的含量使得每单一剂量的总剂量为约 2500 微克、2550 微克、2600 微克、2650 微克、2700 微克、2750 微克、2800 微克、2850 微克、2900 微克、2950 微克、3000 微克、3050 微克、3100 微克、3150 微克、3200 微克、3250 微克、3300 微克、3350 微克、3400 微克、3450 微克、3500 微克、3550 微克、3600 微克、3650 微克、3700 微克、3750 微克、3800 微克、3850 微克、3900 微克、3950 微克、4000 微克、4050 微克、4100 微克、4150 微克、4200 微克、4250 微克、4300 微克、4350 微克、4400 微克、4450 微克、4500 微克、4550 微克、4600 微克、4650 微克、4700 微克、4750 微克、4800 微克、4850 微克、4900 微克、4950 微克、5000 微克、5050 微克、5100 微克、5150 微克、5200 微

克、5250 微克、5300 微克、5350 微克、5400 微克、5450 微克、5500 微克、5550 微克、5600 微克、5650 微克、5700 微克、5750 微克、5800 微克、5850 微克、5900 微克、5950 微克、6000 微克、6050 微克、6100 微克、6150 微克、6200 微克、6250 微克、6300 微克、6350 微克、6400 微克、6450 微克、
5 6500 微克、6550 微克、6600 微克、6650 微克、6700 微克、6750 微克、6800 微克、6850 微克、6900 微克、6950 微克、7000 微克、7050 微克、7100 微克、7150 微克、7200 微克、7250 微克、7300 微克、7350 微克、7400 微克、7450 微克、7500 微克，等等。上述建议的单一剂量并未限制实际状态下所使用的数值，其仅为剂量的范例。在约 $\pm$ 25 微克的范围内波动的剂量当然
10 也包括在上述范例所提供的数值范围内。这些剂量范围中，活性物质 A'与 B 的重量比如上述。

例如在不受本发明范围限制下，根据本发明 A与 B 的组合的每个单独给药剂量中噻托 A'与 p38 激酶抑制剂的含量为：

5 微克 A'与 2500 微克 B、5 微克 A'与 3000 微克 B、5 微克 A'与 3500
15 微克 B、5 微克 A'与 4000 微克 B、5 微克 A'与 4500 微克 B、5 微克 A'与 5000 微克 B、5 微克 A'与 5500 微克 B、5 微克 A'与 6000 微克 B、5 微克 A'与 6500 微克 B、5 微克 A'与 7000 微克 B、10 微克 A'与 2500 微克 B、10 微克 A'与 3000 微克 B、10 微克 A'与 3500 微克 B、10 微克 A'与 4000 微克 B、10 微克 A'与 4500 微克 B、10 微克 A'与 5000 微克 B、10 微克 A'与 5500 微克 B、
20 10 微克 A'与 6000 微克 B、10 微克 A'与 6500 微克 B、10 微克 A'与 7000 微克 B、18 微克 A'与 2500 微克 B、18 微克 A'与 3000 微克 B、18 微克 A'与 3500 微克 B、18 微克 A'与 4000 微克 B、18 微克 A'与 4500 微克 B、18 微克 A'与 5000 微克 B、18 微克 A'与 5500 微克 B、18 微克 A'与 6000 微克 B、
25 18 微克 A'与 6500 微克 B、18 微克 A'与 7000 微克 B、20 微克 A'与 2500 微克 B、20 微克 A'与 3000 微克 B、20 微克 A'与 3500 微克 B、20 微克 A'与 4000 微克 B、20 微克 A'与 4500 微克 B、20 微克 A'与 5000 微克 B、20 微克 A'与 5500 微克 B、20 微克 A'与 6000 微克 B、20 微克 A'与 6500 微克 B、
30 20 微克 A'与 7000 微克 B、36 微克 A'与 2500 微克 B、36 微克 A'与 3000 微克 B、36 微克 A'与 3500 微克 B、36 微克 A'与 4000 微克 B、36 微克 A'与 4500 微克 B、36 微克 A'与 5000 微克 B、36 微克 A'与 5500 微克 B、36 微克 A'与 6000 微克 B、36 微克 A'与 6500 微克 B、36 微克 A'与 7000 微克 B、

40 微克 A'与 2500 微克 B、40 微克 A'与 3000 微克 B、40 微克 A'与 3500 微克 B、40 微克 A'与 4000 微克 B、40 微克 A'与 4500 微克 B、40 微克 A'与 5000 微克 B、40 微克 A'与 5500 微克 B、40 微克 A'与 6000 微克 B、40 微克 A'与 6500 微克 B、40 微克 A'与 7000 微克 B。

- 5 若活性物质组合中, 使用 A 所代表的噻托溴铵作为根据本发明 A 与 B 的优选组合时, 所列举的每单一剂量中 A'与 B 的给药量相当于每单一剂量中下列 A 与 B 的给药量: 6 微克 A 与 2500 微克 B、6 微克 A 与 3000 微克 B、6 微克 A 与 3500 微克 B、6 微克 A 与 4000 微克 B、6 微克 A 与 4500 微克 B、6 微克 A 与 5000 微克 B、6 微克 A 与 5500 微克 B、6 微克 A 与 6000 微克 B、
- 10 6 微克 A 与 6500 微克 B、6 微克 A 与 7000 微克 B、12 微克 A 与 2500 微克 B、12 微克 A 与 3000 微克 B、12 微克 A 与 3500 微克 B、12 微克 A 与 4000 微克 B、12 微克 A 与 4500 微克 B、12 微克 A 与 5000 微克 B、12 微克 A 与 5500 微克 B、12 微克 A 与 6000 微克 B、12 微克 A 与 6500 微克 B、12 微克 A 与 7000 微克 B、21.7 微克 A 与 2500 微克 B、21.7 微克 A 与 3000 微克 B、21.7 微克 A 与 3500 微克 B、21.7 微克 A 与 4000 微克 B、21.7 微克 A 与 4500 微克 B、21.7 微克 A 与 5000 微克 B、21.7 微克 A 与 5500 微克 B、21.7 微克 A 与 6000 微克 B、21.7 微克 A 与 6500 微克 B、21.7 微克 A 与 7000 微克 B、24.1 微克 A 与 2500 微克 B、24.1 微克 A 与 3000 微克 B、24.1 微克 A 与 3500 微克 B、24.1 微克 A 与 4000 微克 B、24.1 微克 A 与 4500 微克 B、24.1 微克 A 与 5000 微克 B、24.1 微克 A 与 5500 微克 B、24.1 微克 A 与 6000 微克 B、24.1 微克 A 与 6500 微克 B、24.1 微克 A 与 7000 微克 B、43.3 微克 A 与 2500 微克 B、43.3 微克 A 与 3000 微克 B、43.3 微克 A 与 3500 微克 B、43.3 微克 A 与 4000 微克 B、43.3 微克 A 与 4500 微克 B、43.3 微克 A 与 5000 微克 B、43.3 微克 A 与 5500 微克 B、43.3 微克 A 与 6000 微克 B、43.3 微克 A 与 6500 微克 B、43.3 微克 A 与 7000 微克 B、48.1 微克 A 与 2500 微克 B、48.1 微克 A 与 3000 微克 B、48.1 微克 A 与 3500 微克 B、48.1 微克 A 与 4000 微克 B、48.1 微克 A 与 4500 微克 B、48.1 微克 A 与 5000 微克 B、48.1 微克 A 与 5500 微克 B、48.1 微克 A 与 6000 微克 B、48.1 微克 A 与 6500 微克 B、48.1 微克 A 与 7000 微克 B。
- 25 若活性物质组合中, 使用 A 所代表的结晶噻托溴铵一水合物作为根据本发明 A 与 B 的优选组合时, 所列举的每单一剂量中活性物质 A'与 B 给药
- 30

量相当于每单一剂中下列 A 与 B 给药量: 6.2 微克 A 与 2500 微克 B、6.2 微克 A 与 3000 微克 B、6.2 微克 A 与 3500 微克 B、6.2 微克 A 与 4000 微克 B、6.2 微克 A 与 4500 微克 B、6.2 微克 A 与 5000 微克 B、6.2 微克 A 与 5500 微克 B、6.2 微克 A 与 6000 微克 B、6.2 微克 A 与 6500 微克 B、6.2 微克 A 与 7000 微克 B、12.5 微克 A 与 2500 微克 B、12.5 微克 A 与 3000 微克 B、12.5 微克 A 与 3500 微克 B、12.5 微克 A 与 4000 微克 B、12.5 微克 A 与 4500 微克 B、12.5 微克 A 与 5000 微克 B、12.5 微克 A 与 5500 微克 B、12.5 微克 A 与 6000 微克 B、12.5 微克 A 与 6500 微克 B、12.5 微克 A 与 7000 微克 B、22.5 微克 A 与 2500 微克 B、22.5 微克 A 与 3000 微克 B、22.5 微克 A 与 3500 微克 B、22.5 微克 A 与 4000 微克 B、22.5 微克 A 与 4500 微克 B、22.5 微克 A 与 5000 微克 B、22.5 微克 A 与 5500 微克 B、22.5 微克 A 与 6000 微克 B、22.5 微克 A 与 6500 微克 B、22.5 微克 A 与 7000 微克 B、25 微克 A 与 2500 微克 B、25 微克 A 与 3000 微克 B、25 微克 A 与 3500 微克 B、25 微克 A 与 4000 微克 B、25 微克 A 与 4500 微克 B、25 微克 A 与 5000 微克 B、25 微克 A 与 5500 微克 B、25 微克 A 与 6000 微克 B、25 微克 A 与 6500 微克 B、25 微克 A 与 7000 微克 B、45 微克 A 与 2500 微克 B、45 微克 A 与 3000 微克 B、45 微克 A 与 3500 微克 B、45 微克 A 与 4000 微克 B、45 微克 A 与 4500 微克 B、45 微克 A 与 5000 微克 B、45 微克 A 与 5500 微克 B、45 微克 A 与 6000 微克 B、45 微克 A 与 6500 微克 B、45 微克 A 与 7000 微克 B、50 微克 A 与 2500 微克 B、50 微克 A 与 3000 微克 B、50 微克 A 与 3500 微克 B、50 微克 A 与 4000 微克 B、50 微克 A 与 4500 微克 B、50 微克 A 与 5000 微克 B、50 微克 A 与 5500 微克 B、50 微克 A 与 6000 微克 B、50 微克 A 与 6500 微克 B 或 50 微克 A 与 7000 微克 B。

根据本发明 A 与 B 的活性物质组合优选经吸入或经鼻部给药。为了此目的, 成分 A 与 B 必需制成可吸入型。吸入型制剂包括可吸入的粉末、含抛射剂的定量气雾剂或不含抛射剂的吸入性溶液。根据本发明含有 A 与 B 的活性物质组合的可吸入粉末可由活性物质本身或活性物质与生理上可接受的赋形剂的混合物组成。本发明范围内, 不含抛射剂的吸入性溶液也包括浓缩液或现成可用的无菌吸入性溶液。根据本发明制剂所包含的 A 与 B 活性物质组合可共同调配成单一制剂或形成两个分开制剂。本发明范围内可使用的这些制剂在本说明书下一个部分中更详细地说明。

A) 含有根据本发明活性物质 A 与 B 组合的可吸入粉末:

根据本发明可吸入粉末可包含 A 与 B 本身或其与合适的生理上可接受的赋形剂的混合物。若活性物质 A 与 B 与生理上可接受的赋形剂形成混合物时, 可使用下列生理上可接受的赋形剂来制备这些根据本发明可吸入粉末: 单糖(例如葡萄糖或阿拉伯糖)、二糖(例如乳糖、蔗糖、麦芽糖)、寡糖与多糖(例如葡聚糖)、多元醇(例如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇)、盐类(例如氯化钠、碳酸钙)或这些赋形剂的相互混合物。优选使用单糖或二糖, 而以使用乳糖或葡萄糖优选, 特别是(但不限于)使用其水合物型。以本发明的目的而言, 乳糖为特别优选的赋形剂, 而以乳糖一水合物最特别优选。

10 根据本发明的可吸入粉末的范围内, 赋形剂的平均粒径最大值高达 250 微米, 以 10 至 150 微米优选, 以 15 至 80 微米最佳。有时候将平均粒径为 1-9 微米的更细粒赋形剂添加至上述赋形剂中似乎也适合。这些更细粒赋形剂也选自上面所列的赋形剂。最后, 为了制备根据本发明的可吸入粉末, 在赋形剂混合物中添加微粉化活性物质 A 与 B, 优选平均粒径为 0.5-10 微米, 更优选 1-5 微米。采用研磨法及微粉化, 及最后混合成分以制造本发明的可吸入粉末的方法为本领域已知的方式。根据本发明可吸入粉末可以同时包含 A 与 B 的单一粉末混合物或以仅包含 A 或 B 的分开的可吸入粉末形式给药。

20 根据本发明可吸入粉末可使用本领域已知的吸入器给药。除了 A 与 B 外, 还包含生理上可接受的赋形剂的本发明可吸入粉末可采用例如 US 4570630A 中说明的吸入器给药, 其是利用定量瓶传送单一剂量, 或利用 DE 3625685A 中说明的其他方式给药。根据本发明含有 A 与 B 及任选与生理上可接受的赋形剂组合的可吸入粉末可采用例如已知名称为 Turbuhaler® 的吸入器给药, 例如使用 EP 237507A 所公开的吸入器给药。优选地, 除了 A 与 B 外, 还包含生理上可接受的赋形剂的本发明可吸入粉末包装在药囊中(制成所谓的吸药囊), 用于例如 WO 94/28958 所说明的吸入器中。

一种以吸药囊施用本发明药物组合的特别优选吸入器示于图 1 中。

30 根据图 1 的吸入器, 其特征在于包含两个窗口 2 的底座 1, 一个隔板 3, 其中有空气通入口且装有一筛网 5, 使用筛网盖 4 固定, 一连接隔板 3 的药囊瓶 6, 瓶上有一按钮 9, 按钮上装有两个尖头针 7, 可推动弹簧 8, 一连接底座 1、隔板 3 与上盖 11 的接口器 12, 利用一转轴 10 来弹开或关闭盖子,

在围绕药囊瓶 6 及位于筛网盖 4 与筛网 5 下方的中心区有 3 个直径在 1 毫米以下的小孔 13。

主气流是进入隔板 3 与底座 1 之间接近转接点。此区域内隔板的宽度缩小，形成一个狭小的空气入口。气流因此逆行经过入口进入药囊瓶 6 中。

- 5 气流进一步通过滤网及滤网固定器，进入接口器中。有一小部分气流进入接口器与隔板之间的装置，然后流经滤网固定器与隔板之间，进入主气流中。由于制造误差，因此此段气流会随滤网固定器与隔板之间实际宽度而出现一些不确定性。若使用新工具或重复使用的工具时，吸入器的气流抗性可能因此与目标值有一些差距。为了校正此误差，在围绕药囊瓶 6 及位于筛网盖 4 与筛网 5 下方的中心区有 3 个直径在 1 毫米以下的小孔 13。气流透过这些小孔 13，由底座流入主气流中，以减少吸入器的这种微气流抗性。这些小孔 13 的实际直径可通过工具中的适当插件来选择，使平均气流抗性等于目标值。

- 15 若本发明的可吸入粉末装入药囊(吸入器)中供上述优选用法使用时，装入各药囊中的药量应为每药囊含有 1 至 30 毫克可吸入粉末，以 3 至 20 毫克优选，以 5 至 10 毫克更佳。根据本发明的每一单一剂量中，这些药囊含有上述 A' 与 B 的共同或分开剂量。

B) 含有本发明活性物质 A 与 B 组合的抛射剂气体所驱动的吸入性气雾剂：

- 20 根据本发明含有抛射剂气体的吸入性气雾剂可包含溶于抛射剂气体中或呈匀散型的物质 A 与 B。A 与 B 可呈分开制剂或可呈单一制剂，其中 A 与 B 可以均溶解、均匀散或仅其中一种成分溶解，而另一种匀散。可用于制备根据本发明吸入性气雾剂的抛射剂气体是本领域已知的。合适的抛射剂气体是选自烃类，如正丙烷、正丁烷或异丁烷，及卤代烃类，如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、环丙烷或环丁烷的氟代衍生物。上述抛射剂气体可单独使用或以其混合物使用。特别优选的抛射剂气体选自：TG 134a(1,1,1,2-四氟乙烷)与 TG 227(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)与其混合物的卤代烷衍生物。

- 25 根据本发明抛射剂驱动的吸入性气雾剂也可包含其他成分，如共溶剂、稳定剂、表面活性剂、抗氧化剂、润滑剂与 pH 调节剂。所有这些成分是本领域已知的。

根据本发明含有抛射剂气体的吸入性气雾剂可包含高达 5 重量%的活

性物质 A 与/或 B。根据本发明气雾剂包含例如 0.002 至 5 重量%、0.01 至 3 重量%、0.015 至 2 重量%、0.1 至 2 重量%、0.5 至 2 重量%或 0.5 至 1.5 重量%的活性物质 A 与/或 B。若活性物质 A 与/或 B 呈匀散型时, 活性物质的平均粒径优选为高达 10 微米, 优选 0.1 至 5 微米, 更优选 1 至 5 微米。

- 5 上述根据本发明抛射剂驱动的吸入性气雾剂可使用本领域已知的吸入器(MDIs=定剂量的吸入器)给药。因此, 本发明另一方面涉及上述抛射剂驱动的气雾剂与一种或多种适合施与这些气雾剂的吸入器组合形成的药物组合物形式。此外, 本发明涉及吸入器, 其特征在于其中包含根据本发明上述含抛射剂气体的气雾剂。本发明还涉及一种卡管(cartridge), 当装上适当
- 10 开关时, 可用于合适吸入器中, 其中包含一种根据本发明上述含抛射剂气体的吸入性气雾剂。合适卡管及在这些卡管中填装根据本发明含抛射剂气体的吸入性气雾剂的方法是本领域已知的。

C) 含有本发明活性物质 A 与 B 组合的不含抛射剂的吸入性溶液:

- 根据本发明活性物质组合特别适合以不含抛射剂的吸入性溶液与悬浮
- 15 液形式使用。所使用的溶剂可为水性或醇性, 以乙醇溶液优选。溶剂可为水本身, 或使用水与乙醇的混合物。乙醇与水的相对比例并没有限制, 但最高体积百分比为 70%, 更特别是最高体积百分比为 60%, 最佳体积百分比为 30%。其余体积则以水补足。分开或共同含有 A 与 B 的溶液或悬浮液使用合适酸调至 pH 2 至 7, 以 2 至 5 优选。可使用选自无机酸或有机酸的
- 20 酸调整 pH。合适无机酸实例包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸与/或磷酸。特别合适的有机酸实例包括抗坏血酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、乙酸、甲酸与/或丙酸, 等等。优选无机酸为盐酸与硫酸。也可使用已与上述一种活性物质形成酸加成盐的酸。有机酸中, 以抗坏血酸、富马酸与柠檬酸优选。若需要时, 可使用上述酸的混合物, 特别当该
- 25 等酸类除了其酸化性质外尚具有其他性质时, 例如作为调味剂、抗氧化剂或配位剂时, 如, 例如柠檬酸或抗坏血酸。根据本发明, 特别适合使用盐酸来调整 pH。

- 根据本发明, 本制剂中不必添加乙二胺四乙酸(EDTA)或其一种已知盐: 乙二胺四乙酸盐作为稳定剂或配位剂。其他实施方案可包含此化合物或这
- 30 些化合物。优选实施方案中, 乙二胺四乙酸钠的含量低于 100 毫克/100 毫升, 以低于 50 毫克/100 毫升优选, 以低于 20 毫克/100 毫升更佳。通常吸

入性溶液中乙二胺四乙酸钠的含量为 0 至 10 毫克/100 毫升优选。

可添加共溶剂与/或其他赋形剂至根据本发明不含抛射剂的吸入性溶液中。优选共溶剂为包含羟基或其他极性基团的那些，例如醇类：特别是异丙醇，二醇类，特别是：丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚醚、甘油、聚氧乙烯醇类与聚氧乙烯脂肪酸酯类。本文中，赋形剂与添加剂术语代表任何药学上可接受的物质，其不为活性物质但可与活性物质或多种活性物质在药物上合适的溶剂中配制，以改善活性物质制剂的品质。优选地，这些物质没有药理作用或在所需疗效方面没有显著或至少没有不期望的药理作用。赋形剂与添加物包括例如表面活性剂，如大豆卵磷脂、油酸、山梨糖醇酐酯，如聚山梨酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、其他可保证或延长最终药物制剂保存期限的稳定剂、配位剂、抗氧化剂与/或防腐剂，及调味剂、维生素与/或本领域已知的其他添加剂。添加剂也包括可药用盐，如氯化钠，作为等张性剂。

优选赋形剂包括抗氧化剂，如，例如抗坏血酸(但其限制条件为没有已经用来调整 pH)、维生素 A、维生素 E、生育酚与天然存在于人体内的类似维生素与维生素原。防腐剂可用于防止制剂被病原菌污染。合适防腐剂为那些本领域已知的，特别是氯化鲸蜡基吡啶盐、氯苄烷铵或苯甲酸或苯甲酸盐，如苯甲酸钠，其浓度是本领域已知的。上述防腐剂的含量浓度优选为高达 50 毫克/100 毫升，以 5 至 20 毫克/100 毫升更佳。

优选制剂中除了溶剂水与活性物质 A 与 B 组合外，仅包含氯苄烷铵与乙二胺四乙酸钠。另一项优选实施方案中，不含乙二胺四乙酸钠。

根据本发明不含抛射剂的吸入性溶液特别使用可使医疗剂量的少量液体制剂在几秒钟内即雾化形成适合医疗性吸入的气雾剂的吸入器给药。在本发明范围内，优选的吸入器优选可在每次喷雾动作时，使低于 100 微升的活性物质量(以低于 50 微升优选，以 10 至 30 微升更佳)雾化形成平均粒径小于 20 微米(优选小于 10 微米)的气雾剂，因此气雾剂中可吸入的部分相当于治疗有效量。

这种不使用抛射剂传送计量剂量的液体药物组合物供吸入用的装置记载于例如国际专利申请 WO 91/14468 与 WO 97/12687 中(特别参见图 6a 与 6b)。其中所说明的雾化器(装置)的名称已知为 Respimat®。

此雾化器(Respimat®)方便用于生产本发明含有活性物质 A 与 B 组合的

吸入性气雾剂。由于其以圆柱状且手持大小小于 9-15 公分的长度及 2 至 4 公分的宽度，因此，此装置可由患者随时携带。雾化器使用高压，透过小喷嘴喷出一定体积量的药物制剂，因此产生可吸入的气雾剂。

5 优选喷雾器基本上由上壳身部分(upper housing part)、泵箱(pump housing)、喷嘴、上锁机关(locking mechanism)、弹簧箱(spring housing)、弹簧(spring)及储存槽(storage container)组成，其特征在于

- 泵箱，固定在上壳身中，其中一端包含带有喷嘴或喷嘴排列的喷嘴体，
- 附有阀门的中空栓塞，
- 10 - 可固定该中空栓塞且位于上壳身中的动力开关凸缘(power takeoff flange)，
- 位于上壳身中的上锁机关，
- 内含弹簧的弹簧箱，其可利用旋转台架在上壳身部分上旋转，
- 装在弹簧箱轴向上的下壳身部分。

15 附有阀门的中空栓塞相当于 WO 97/12687 所公开的装置。其部分突出伸入泵箱的圆柱体中，可在圆柱体内沿轴向移动。可特别参见图 1 至 4，尤其图 3，及相关的说明。当启动弹簧那一刻，附有阀门的中空栓塞可在其最高压力下对液体(即定剂量的活性物质溶液)产生 5 至 60 Mpa 的压力(约 50 至 600 巴)，优选为 10 至 60 Mpa(约 100 至 600 巴)。每次喷出的优选体积为

20 10 至 50 微升，特别优选的体积为 10 至 20 微升，最特别优选的体积为 15 微升。

阀门优选装在中空栓塞上，以阀门为表面。

喷嘴体中的喷嘴优选显微结构化，也即采用显微技术制成。显微结构化的阀门公开在例如 WO-94/07607 中；其公开内容已以引用的方式并入本

25 文中，特别是其中的图 1 及其相关说明。

阀门是由例如两片玻璃与/或硅片紧密结合形成，其中至少一片具有一个或多个显微结构化的通道，可连接喷嘴入口端至喷嘴出口端。在喷嘴出口端上，至少有一个深 2-10 微米，宽 5-15 微米的圆形或非圆形开口。优选深度为 4.5-6.5 微米，而优选宽度为 7-9 微米。

30 若有许多(优选两个)喷嘴开口时，喷嘴体中的喷嘴喷出方向可互相平行延伸出去或可沿着喷嘴开口方向相互倾斜。在出口末端具有至少两个喷嘴

开口的喷嘴体中，喷出方向的相互角度为 20 至 160°，优选 60 至 150°，以 80 至 100° 最佳。喷嘴开口的排列为间隔 10 至 200 微米，优选间隔 10 至 100 微米，以间隔 30 至 70 微米最佳。又以间隔 50 微米最佳。因此喷出方向将会在喷嘴开口附近。撞击到喷嘴体的液态药物制剂的进入压力为高达 600 巴，优选 200 至 300 巴，因此可通过喷嘴开口气雾化形成可吸入的气雾剂。气雾剂的优选液滴粒径为高达 20 微米，优选 3 至 10 微米。

上锁机关包含一弹簧，优选圆柱形螺旋压缩弹簧，作为机械能的来源。当上锁组件的位置决定启动组件的动作时，该弹簧即作用在动力开关凸缘上。通过向上与向下的关闭动作，可准确限制动力开关的凸缘的移动。优选利用动力齿轮装置，例如螺丝状推进式齿轮，在上壳身与下壳身中的弹簧箱以相反方向旋转时，所产生的外转矩即使得弹簧偏斜。这种装置的上壳身与动力开关的凸缘具有单一或多重 V-型齿轮。

与上锁表面啮合的上锁组件环形排列在动力开关凸缘周围。其是由例如具有可以放射状弹性变形的一圈塑料或金属环组成。该环排列在气雾器轴向的垂直平面。当弹簧偏斜后，上锁组件的上锁表面移动至动力开关凸缘路径中，阻止弹簧放松。上锁组件利用按钮启动。启动的按钮连接或偶合到上锁组件。为了启动上锁机关，启动按钮平行移动到环形平面，优选进入气雾器中；此举导致可变形的环片在环形平面中变形。有关此上锁机关的详细结构说明于 WO 97/20590。

下壳身沿着弹簧箱轴向推进并盖住主架构、轴承及液体的储存容器。当气雾器启动时，上壳身即相对应下壳身旋转，下壳身连带旋转弹簧箱。弹簧因此而压缩，且经由螺旋状推进式齿轮偏斜，上锁机关即自动啮合。旋转角度优选为 360 度的整除部分，例如 180 度。当弹簧偏斜的同时，上壳身中的动力开关部分沿着指定距离移动，中空栓塞被吸进泵箱的圆柱体中，结果使得一些液体被吸出储存槽外，进入位在喷嘴前的高压室中。

若需要时，可将许多含有要气雾化的液体的可交换储存槽先后推进到气雾器中，顺序使用。储存槽含有本发明的水性气雾制剂。

气雾化过程是由轻压启动按钮开始。因此，上锁机关打开通往动力开关组健的途径。偏斜的弹簧推动栓塞进入泵箱的圆柱体内。液体即以气雾化形式喷出喷嘴。

有关该结构有进一步详细内容公开于 PCT 申请案 WO 97/12683 与 WO

97/20590, 其公开内容已以引用的方式并入本文中。

气雾器(雾化器)的元件由适合此目的的材料制成。气雾器的壳身与其操作上可能允许使用的其他零件优选由塑料, 例如通过注塑制成。治疗用时, 则使用生理上安全的材料。

- 5 本专利申请附上的图 2a/b 与 WO 97/12687 中所使用的图 6a/b 相同, 其显示方便用于吸入根据本发明水性气雾剂的气雾器(Respimat®)。

图 2a 出示弹簧偏斜时的气雾器纵切面图, 而图 2b 出示弹簧放松时的气雾器纵切面图。

- 上壳身(51)含有泵箱(52), 其一端固定在气雾器喷嘴的固定器(53)上。
10 固定器中为喷嘴体(54)与滤网(55)。中空栓塞(57)固定在上锁机关的动力开关凸缘(56)中, 部分突出伸入泵箱的圆柱体内。中空栓塞的末端带有阀门(58)。中空栓塞利用封盖(59)密封。当弹簧放松时, 动力开关凸缘即贴近上壳身内的停止开关(60)。当弹簧偏斜时, 动力开关凸缘即贴近动力开关凸缘上的停止开关(61)。当弹簧偏斜后, 上锁组件(62)在上壳身中的停止开关(61)
15 与支持器(63)之间移动。启动按钮(64)连接上锁组件。上壳身末端为接口器(65), 且利用可加盖在上面的保护盖(66)密封。

- 含有压缩弹簧(68)的弹簧箱(67)是利用可弹指盖上的手把(69)与旋转轴承架在上壳身上, 可以旋转。下壳身(70)推向弹簧箱。弹簧箱中为含有可气雾化的液体(72)的可交换储存槽(71)。储存槽利用密封盖(73)密封, 中空栓
20 塞会经过该密封盖伸入储存槽中, 使其一端浸入液体中(供应活性物质溶液)。

机械计数器的转轴(74)固定在弹簧箱的外壳中。面向上壳身部分的转轴末端为驱动小齿轮(75)。滑动板(76)位于转轴上。

上述气雾器适合使根据本发明气雾剂雾化形成适合吸入的气雾剂。

- 25 若根据本发明制剂使用上述方法雾化时(Respimat®), 操作吸入器(启动喷雾)的所有次数中, 至少 97%, 优选为至少 98% 的传送量应相当于指定剂量, 其误差不超过 25%, 以不超过 20% 优选。每次启动时, 所传送的指定量为 5 至 30 毫克制剂优选, 以 5 至 20 毫克制剂最佳。然而, 根据本发明制剂也可利用不同于上述的吸入器雾化, 例如喷射流吸入器或其他固定式
30 吸入器。

因此, 本发明另一方面涉及一种药物制剂, 所述的制剂为如上述不含

抛射剂的吸入性溶液或悬浮液，与适合投与这些制剂的装置组合的形式，优选与 Respimat[®]组合。优选地，本发明涉及不含抛射剂的吸入性溶液或悬浮液，其特征在于由根据本发明活性物质 A 与 B 组合与已知名称为 Respimat[®]的装置组合。此外，本发明涉及上述供吸入用的装置，优选为

5 Respimat[®]，其特征在于其中包含根据本发明上述不含抛射剂的吸入性溶液或悬浮液。

在单一制剂中包含活性物质 A 与 B 的吸入性溶液是根据本发明优选的。术语制剂也包括那些在双室药筒(two-chamber cartridges)中包含 A 与 B 两种成分的制剂，如公开于例如 WO 00/23037 中。其公开内容全部引入本

10 文作为参考。

根据本发明不含抛射剂的吸入性溶液或悬浮液可呈浓缩液或无菌吸入性现成可用的溶液或悬浮液，及上述设计用于 Respimat[®]的溶液与悬浮液。现成可用的制剂可由浓缩液，例如添加等张性生理食盐水溶液制成。现成可用的无菌制剂可使用动力操作的固定式或携带式雾化器给药，其可利用

15 汾丘里原理(Venturi principle)或其他原理，通过超音波或压缩空气产生可吸入的气雾剂。

因此，本发明另一方面涉及如上述不含抛射剂的吸入性溶液或悬浮液形式的药物组合物，其是呈浓缩液或现成可用的无菌制剂，与适合投与这些溶液的装置组合，其特征在于该装置采用动力操作的移动式或携带式雾

20 化器，其可利用汾丘里原理(Venturi principle)或其他原理，经由超音波或压缩空气产生可吸入的气雾剂。

下列实例是更详细说明本发明，但并未以实例将本发明范围限制在下列实施方案中。

起始物

25 噻托溴铵:

下列制剂实例中所使用的噻托溴铵可依欧洲专利申请 418 716 A1 的说明制得。

为了制备根据本发明可吸入粉末，也可使用结晶噻托溴铵一水合物。此结晶噻托溴铵一水合物可采用下列方法制得。

30 取 15.0 公斤噻托溴铵置入合适反应容器内的 25.7 公斤水中。混合物加热至 80-90℃，在恒温下搅拌至形成澄清溶液为止。将用水湿润的活性炭(0.8

公斤)悬浮于 4.4 公斤水中，并添加此混合物至含噻托溴铵的溶液中，将所得混合物用 4.3 公斤水洗涤。所得混合物于 80-90℃下至少搅拌 15 分钟，然后经已加热的滤器过滤至已预热至外围温度为 70℃的容器中。以 8.6 公斤水洗涤滤器。使容器中内容物每 20 分钟冷却 3-5℃，直达 20-25℃的温度为止。容器再使用冷水冷却至 10-15℃，再搅拌至少 1 小时，使之完全结晶。使用抽吸过滤干燥器分离出晶体，所分离的晶体浆物使用 9 升冷水(10-15℃)与冷丙酮(10-15℃)洗涤。所得晶体于 25℃在氮气流下干燥 2 小时。

产量：13.4 公斤噻托溴铵一水合物(理论值的 86%)。

所得结晶噻托溴铵一水合物采用已知方式微粉化，以制成平均粒径相当10 于本发明说明书中规格的活性物质。

制剂实施例

可吸入粉末：

1)

成分	每个药囊中含量(微克)
成分 A(噻托溴铵)	10.8
成分 B(实例 1)	3500
乳糖	3489.2
总量	7000

2)

成分	每个药囊中含量(微克)
成分 A(噻托溴铵)	21.7
成分 B(实例 1)	3000
乳糖	3978.3
总量	7000

15 3)

成分	每个药囊中含量(微克)
成分 A(噻托溴铵 x H ₂ O)	22.5
成分 B(实例 1)	5000
乳糖	4022.5
总量	10000

4)

成分	每个药囊中含量(微克)
成分 <u>A</u> (噻托溴铵 x H ₂ O)	22.5
成分 <u>B</u> (实例 2)	5000
乳糖	1977.5
总量	7000

5)

成分	每个药囊中含量(微克)
成分 <u>A</u> (噻托溴铵 x H ₂ O)	22.5
成分 <u>B</u> (实例 1)	5000
总量	5022.5

6)

成分	每个药囊中含量(微克)
成分 <u>A</u> (噻托溴铵 x H ₂ O)	22.5
成分 <u>B</u> (实例 2)	5000
总量	5022.5

7)

成分	每个药囊中含量(微克)
成分 <u>A</u> (噻托溴铵)	10.8
成分 <u>B</u> (实例 2)	3500
乳糖	3489.2
总量	7000

5

8)

成分	每个药囊中含量(微克)
成分 <u>A</u> (噻托溴铵)	21.7
成分 <u>B</u> (实例 2)	3000
乳糖	3978.3
总量	7000

9)

成分	每个药囊中含量(微克)
成分 <u>A</u> (噻托溴铵 x H ₂ O)	22.5
成分 <u>B</u> (实例 3)	5000
乳糖	4022.5
总量	10000

10)

成分	每个药囊中含量(微克)
成分 <u>A</u> (噻托溴铵 x H ₂ O)	22.5
成分 <u>B</u> (实例 3)	5000
总量	5022.5

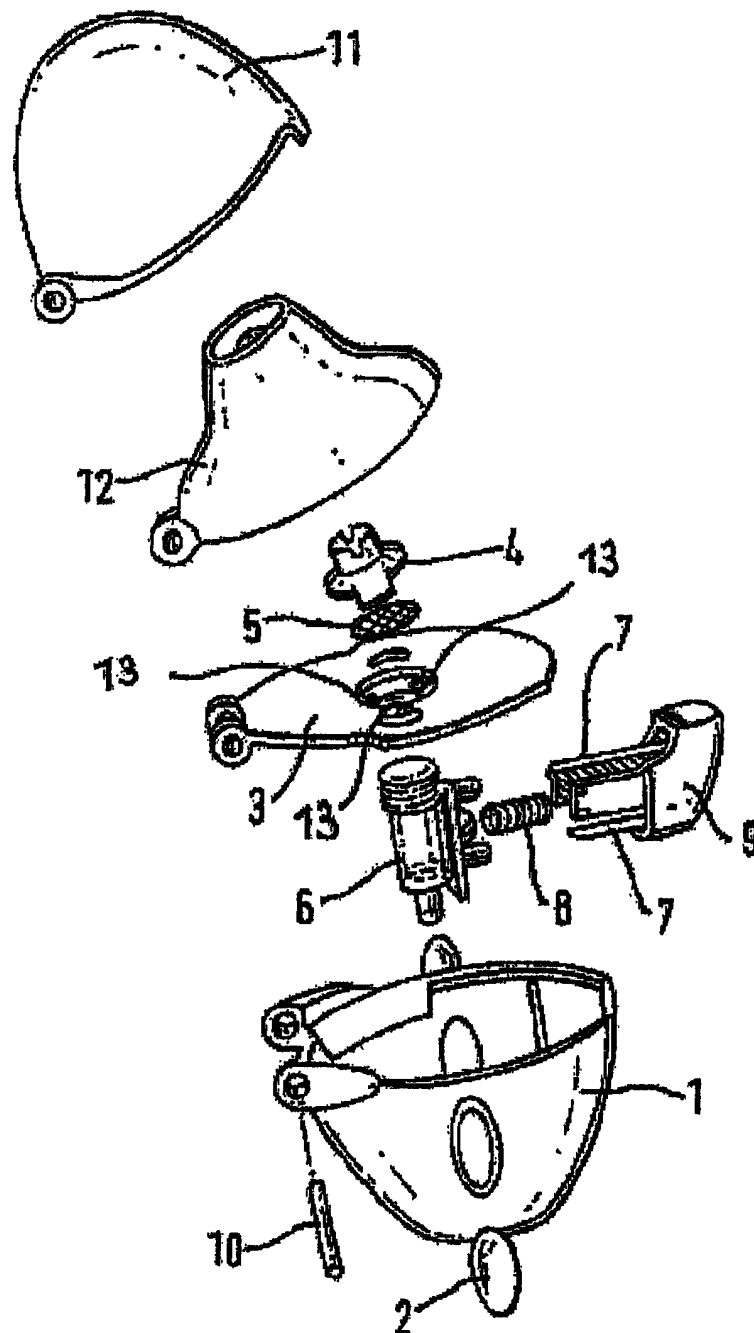


图 1

