

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03812988.4

A61K 9/00

A61K 31/17

A61K 31/4164

A61K 31/517

A61K 31/497

A61P 11/00

A61P 11/12

[43] 公开日 2005 年 8 月 24 日

[11] 公开号 CN 1658834A

[22] 申请日 2003.4.2 [21] 申请号 03812988.4

[30] 优先权

[32] 2002. 4. 5 [33] EP [31] 02007699.8

[86] 国际申请 PCT/EP2003/003434 2003.4.2

[87] 国际公布 WO2003/084503 英 2003.10.16

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.6

[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

[72] 发明人 伯吉特·琼

[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 34 页 说明书 121 页 附图 3 页

[54] 发明名称 治疗粘液分泌过多的方法

[57] 摘要

本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的适于吸入的药物组合物中的用途。此外本发明涉及包含 p38 激酶抑制剂的适于吸入的药物组合物以及其制备方法。

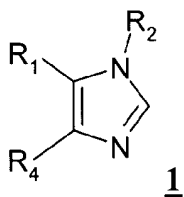
ISSN 1008-4274

1. p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途。
- 5 2. 根据权利要求 1 的用途，其中粘液分泌过多与囊肿性纤维化相关联。
3. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自在 US 专利 5,716,972、US 5,686,455、US 5,656,644、US 5,593,992、US 5,593,991、US5,663,334、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 以及 US 5,716,955 以及 PCT 申请
- 10 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、
- 15 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、
- 20 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、
- 25 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、
- 30 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 以及 JP 2000 86657 中公开的化合物。

- 5 4. 根据权利要求 3 的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自在 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、
10 WO 99/00357、WO 99/58502、WO 99/64400、WO 99/01131、WO 00/43384、WO 00/55152、WO 00/55139 以及 WO 01/36403 中公开的化合物。

5. 根据权利要求 4 的用途，其中 p38 激酶抑制剂为式 1 的化合物



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，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} 烷基硫基、
20 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 CH_2OR_{12} 、氨基、单和二- C_{1-6} 烷基取代的氨基、N-杂环基环，该环具有 5 ~ 7 个环原子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；

Y 为氧或硫；

- R_4 为苯基、萘-1-基或萘-基，或杂芳基，其任选被 1 或多个取代基取代，
25 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 $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ ，并且对其他位置的取代，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 、卤代的- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_mR_{10}C(Z)R_3$ 、 $NR_{10}S(O)_mR_8$ 、 $NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$ 、 $ZC(Z)R_3$ 或 $(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$;

Z 为氧或硫;

5 n 为 1~10 的整数;

m 为 0, 或 1 或 2 的整数;

m' 为 1 或 2 的整数;

m'' 为 0, 或 1~5 的整数;

v 为 0, 或 1~2 的整数;

10 R_2 为 $-C(H)(A)(R_{22})$;

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、杂环基、杂环基 C_{1-6} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-6} 烷基, 其中各部分可任选被取代;

15 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, 其中各部分可任选被取代;

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} 链烯基、 C_{2-4} 炔基或 NR_7R_{17} , 排除部分 SR_5 为 SNR_7R_{17} 以及 SOR_5 为 SOH 的情形;

20 R_6 为氢、药用阳离子、 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;

R_7 和 R_{17} 各自独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基或 R_7 和 R_{17} 与其相连的氮一起形成 5~7 员杂环基环, 该环任选包含选自氧、硫或 NR_{15} 的其他杂原子;

25 R_8 为 C_{1-10} 烷基、卤代的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 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、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$; 其中所述的芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基可任选被取代;

30 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} 和 R_{20} 各自独立地选自氢或 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, 其中这些部分可任选被取代;

R_{12} 为氢或 R_{16} ;

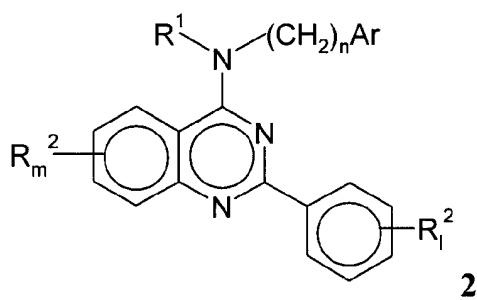
- 5 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基 C_{1-4} 烷基, 或与其连接的氮原子一起形成 5~7 员杂环, 该环任选包含选自氧、硫或 NR_9 的其他杂原子;

R_{15} 为 R_{10} 或 $C(Z)-C_{1-4}$ 烷基;

R_{16} 为 C_{1-4} 烷基、卤代的- C_{1-4} 烷基, 或 C_{3-7} 环烷基;

- 10 R_{18} 为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、芳基、芳基 $_{1-10}$ 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基 $_{1-10}$ 烷基;
或其可药用盐。

6. 根据权利要求 4 的用途, 其中 p38 激酶抑制剂为式 2 的化合物:



- 15 其中

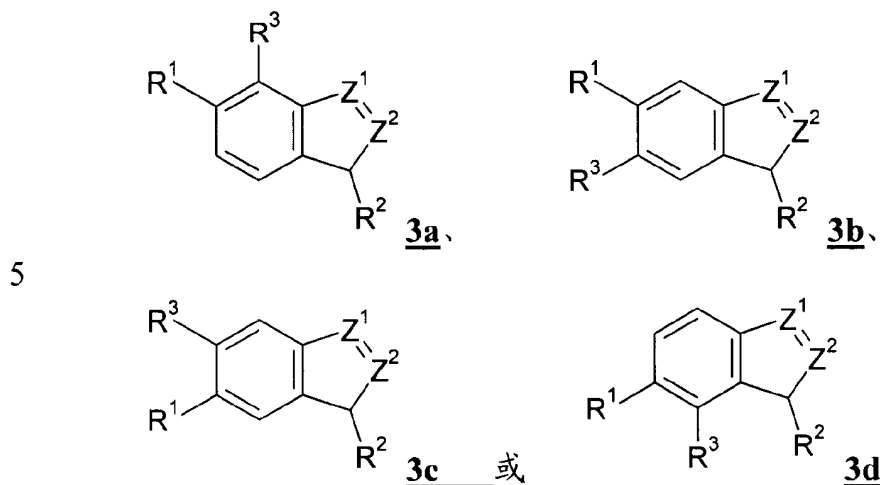
R^1 为 H、烷基(1-6C)或芳基烷基, 任选在芳基上被 1-3 取代基取代, 所述的取代基独立地选自烷基(1-6C)、卤素、OR、 NR_2 、SR、-OOCR、-NROCR、RCO、-COOR、-CONR₂、-SO₂NR₂、CN、CF₃ 和 NO₂, 其中各 R 独立地为 H 或低级烷基(1-4C);

- 20 各 R^2 独立地为烷基(1-6C)、卤素、OR、SR、OOCR、NROCR、COOR、RCO、CONR₂、SO₂NR₂、CN、CF₃ 或 NO₂, 其中各 R 独立地为 H 或低级烷基(1-4C);

各 l、m 和 n 独立地为 0、1 或 2; 并且

- 25 Ar 为苯基、2-,3-或 4-吡啶基、吲哚基、2-或 4-嘧啶基或苯并咪唑基, 各基团任选被取代的烷基、链烯基、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 取代, 其中各 R 独立地为 H 或烷基(1-4C), 或其可药用盐。

7. 根据权利要求 4 的用途, 其中 p38 激酶抑制剂为式 **3a**、**3b**、**3c** 或 **3d** 的化合物



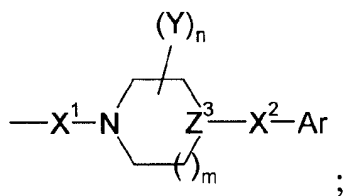
以及其可药用盐,

其中各 Z^1 和 Z^2 独立地为 CR^4 或 N;

10 其中各 R^4 独立地为选自 H 和烷基(1-6C);

其中所述的烷基任选地包括一或多个选自 O、S 和 N 的杂原子并且其中所述的烷基任选被一或多个取代基取代, 所述的取代基选自卤素、OR、SR、 NR_2 、RCO、COOR、 $CONR_2$ 、OOCR、NROCR、CN、=O、5 或 6 员饱和的碳环或包含 1-2 个 N 的杂环基环以及任选地包含 1-2 个 N 杂原子的 15 6-员芳香环, 其中前述任选取代基中的 R 为 H 或烷基(1-6C);

R^1 为



其中

20 X^1 为 CO、SO、CHOH 或 SO_2 ;

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基烷基;

n 为 0、1 或 2;

Z^3 为 N;

X^2 为 CH 或 CH_2 ; 以及

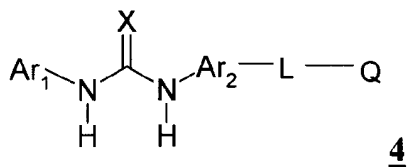
Ar 由 1 或 2 个直接偶联至 X^2 的苯基部分组成, 所述的 1 或 2 个苯基部分任选被取代基取代, 所述的取代基选自卤素、硝基、烷基(1-6C)、链烯基(1-6C)、CN、 CF_3 、RCO、COOR、CONR₂、NR₂、OR、SR、OOCR、NROCR, (其中前述基团中的 R 为 H 或 1-6C 烷基)和苯基, 自身任选被前述取代基取代;

R^2 选自 H 和烷基(1-6C);

其中所述的烷基任选地包括一或多个选自 O、S 和 N 的杂原子, 并且其中所述的烷基任选被一或多个取代基取代, 所述的取代基选自卤素、OR、SR、NR₂、RCO、COOR、CONR₂、OOCR、NROCR、(其中前述基团中的 R 为 H 或 1-6C 烷基)CN、=O、5 或 6 员饱和的碳环或包含 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;

R^3 为 H、卤素、NO₂、烷基(1-6C)、链烯基(1-6C)、CN、OR、SR、NR₂、RCO、COOR、CONR₂、OOCR 或 NROCR, 其中 R 为 H 或烷基(1-6C)。

8. 根据权利要求 4 的用途, 其中 p38 激酶抑制剂为式 4 的化合物



20

其中

Ar₁ 为选自吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、呋喃和噻吩的杂环基; 并且其中 Ar₁ 可被 1 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, 各基团任选被 1~3 个 R₂ 基团取代;

L, 连接基, 为

C₁₋₁₀ 饱和的或不饱和的支链或直链碳链;

其中一或多个亚甲基任选独立地被 O、N 或 S 替代; 并且

其中所述的连接基任选被 0-2 个氧代基团以及一或多个 C_{1-4} 支链或直链烷基取代, 所述烷基可被 1 或多个卤素原子取代;

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]吡啶以及咪唑并[4,5-b]吡啶, 所述基团任选被 1~3 个基团取代, 所述基团选自卤素、 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- $S(O)_m$ 以及苯基氨基, 其中所述苯基环任选被 1~2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷基以及 C_{1-6} 烷氧基的基团取代;
- b) 四氢吡喃、四氢呋喃、1,3-二氧代环戊酮、1,3-二氧杂环己酮、1,4-二氧杂环己烷、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、五亚甲基硫醚、五亚甲基亚砷、五亚甲基砷、四亚甲基硫醚、四亚甲基亚砷以及四亚甲基砷, 其任选被 1~3 个基团取代, 所述的基团选自 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} 烷基以及 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基;
- c) C_{1-6} 烷氧基、仲或叔胺, 其中所述的氨基氮共价结合至选自 C_{1-3} 烷基以及 C_{1-5} 烷氧基烷基以及苯基的基团, 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、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_t$ 、苯基- $S(O)_t$, 其中所述的苯基环任选被 1~2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基的基团取代;
- R_1 选自:
- (a) C_{3-10} 支链或直链烷基, 其可任选地为部分或完全卤代的且任选被 1~3 个苯基、萘基或杂环基取代, 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、异噁唑基以及异噻唑基; 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 C_{1-6} 支链或直链烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 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;
- (b) C_{3-7} 环烷基, 选自环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基和二环庚烷基, 各基团任选地为部分或完全卤代的并且可任选地被 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烷

基类似的基团;

- (c) C_{3-10} 支链链烯基, 其任选地为部分或完全卤代的并且任选被 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、异噻唑基以及异噻唑基, 各苯基、萘基或杂环基被 0~5 个选自下述的基团中的取代基所取代: 卤素、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基和二环庚烷基、羟基、氰基、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基;
- 10 (d) C_{5-7} 环烯基, 选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基, 其中所述的环烯基可任选地被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代;
- (e) 氰基; 以及,
- (f) 甲氧基羰基、乙氧基羰基以及丙氧基羰基;
- 15 R_2 选自: 任选地为部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、乙酰基、芳酰基、任选地为部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷氧基、卤素、甲氧基羰基以及苯基磺酰基;
- R_3 选自:
- 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、肉碱基、蝶啶基、二氮杂萘基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基以及吲唑基; 其中所述的苯基、萘基或杂环基任选被 1~5 个选自下述基团中的取代基所取代: C_{1-6} 支链或直链烷基、苯基、萘基、选自如上所述的基团的杂环、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基、二环庚烷基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氰基、任选地为部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基其中所述的杂环部分选自如上所述的基团、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自如上所述的基团、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基
- 20
- 25
- 30

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、 $R_6-C(O)-C_{1-5}$ 烷基以及 R_7-C_{1-5} 烷基(R_8)N;

- b) 稠合的芳基, 选自苯并环丁烷基、茛满基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烷基和苯并环庚烯基; 或稠合的杂环基, 选自环戊烯并吡啶、环己并吡啶、环戊并嘧啶、环己并嘧啶、环戊并吡嗪、环己并吡嗪、环戊并哒嗪、环己并哒嗪、环戊并喹啉、环己并喹啉、环戊并异喹啉、环己并异喹啉、环戊并吲哚、环己并吲哚、环戊并苯并咪唑、环己并苯并咪唑、环戊并苯并噁唑、环己并苯并噁唑、环戊并咪唑、环己并咪唑、环戊并噻吩和环己并噻吩; 其中所述的稠合芳基或稠合杂环基环被 0~3 个独立地选自下述基团中的取代基取代: 苯基、萘基以及杂环基, 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、异噻唑基和异噻唑基、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、卤素、氰基、任选部分或完全卤代的 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选自如上定义的基团、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自如上定义的基团、 $NH_2C(O)$ 、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、 $R_{11}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基和 $R_{12}-C_{1-5}$ 烷基(R_{13})N;

c) 环烷基, 选自环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基和二环庚烷基, 其中环烷基可任选地为部分或完全卤代的并且可任选地被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代;

- d) C_{5-7} 环烯基, 选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基, 其中所述的环烯基可任选地被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代; 以及

e) 乙酰基、芳酰基、烷氧基羰基烷基或苯基磺酰基;

f) 任选地为部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基;

或 R_1 和 R_2 一起可任选地形成稠合的苯基或吡啶基环,

- 并且其中各 R_8 、 R_{13} 独立地为选自: 氢和任选地为部分或完全卤代的 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} 和 R_{12} 独立地为选自：吗啉、哌啶、哌嗪、咪唑和四唑；

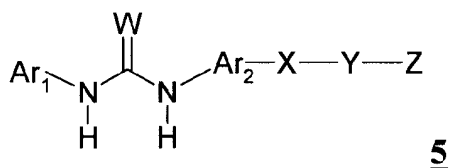
$m=0$ 、1、2；

$r=0$ 、1、2；

5 $t=0$ 、1、2；

$X=O$ 或 S 以及其生理可接受酸或盐。

9. 根据权利要求 4 的用途，其中 p38 激酶抑制剂为式 5 的化合物



10 其中：

Ar_1 选自：吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、呋喃和噻吩；其中 Ar_1 可被 1 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，各基团任选被 0~3 个 R_2 基团取代；

X 为：

a) C_{5-8} 环烷基或环烯基，任选被 0-2 个氧代基团或 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、二氢吡啶酮、马来酰亚胺、二氢马来酰亚胺、哌啶、哌嗪或吡嗪，各基团任选独立地被 0-3 个 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- $S(O)_m$ 或卤素取代；

Y 为：

化学键或任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 饱和的或不饱和的支链或直链碳链，其中一或多个亚甲基任选被 O 、 NH 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 S 替换并且其中 Y 任选独立地被 0-2 个氧代基团以及一或多个可被 1 或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 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，所述的基团任

选被 1~3 个选自下列基团中的取代基取代：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- $S(O)_m$ 、 $COOH$ 和苯基氨基，其中苯基环任选被 1~2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷基以及 C_{1-6} 烷氧基中的取代基取代；

5 b) 四氢吡喃、四氢呋喃、1,3-二氧杂环戊酮、1,3-二氧杂环己酮、1,4-二氧杂环己烷、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、五亚甲基硫醚、五亚甲基亚砷、五亚甲基砷、四亚甲基硫醚、四亚甲基亚砷或四亚甲基砷，各基团任选被 1~3 个选自下述基团中的取代基所取代：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} 烷基以及 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基；

10 c) C_{1-6} 烷氧基、仲或叔胺，其中氨基氮共价结合至选自 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、苯基氨基中的基团，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、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 和苯基- $S(O)_m$ 取代，其中所述的苯基环任选被 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；

15 R_1 为：

a) C_{3-10} 支链或直链烷基，任选部分或完全卤代并且任选被 1~3 个选自下列基团中的取代基所取代：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、异噁唑基以及异噻唑基；各苯基、萘基或选自本段中记载的上述基团的杂环被 0~5 个选自下列基团中的取代基取代：卤素、任选部分或完全卤代的 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、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 和二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基；

20 b) C_{3-7} 环烷基，选自环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基和二环庚烷基，各基团任选地为部分或完全卤代并任选地被 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 中的基团替代的所述的环烷基的类似的基团；

25 c) C_{3-10} 支链链烯基，任选部分或完全卤代并任选被 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、异噁唑基以及异噻唑基，并且各苯基、萘基或杂环基被 0~5 个选自下列基团中的

取代基所取代：卤素、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基、二环庚烷基、羟基、腈、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 以及单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基；

- 5 d) C_{5-7} 环烯基，选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基，其中所述的环烯基任选被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代；

e) 腈；或

- 10 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、甲氧基羰基或苯基磺酰基；

R_3 为：

- 15 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、肉碱基、蝶啶基、二氮杂萘基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基以及吲唑基，其中所述的苯基、萘基或杂环基任选被 1~5 个选自下述基团中的取代基取代：苯基、萘基、选自本段中记载的上述基团的杂环、任选部分或完全卤代的 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、任选地为部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基其中所述的杂环部分选自本段中记载的上述基团、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自本段中记载的上述基团、 $NH_2C(O)$ 、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、 $R_6-C(O)-C_{1-5}$ 25 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；
- 30 b) 稠合的芳基，选自苯并环丁烷基、茚满基、茚基、二氢萘基、四氢萘

基、苯并环庚烷基以及苯并环庚烯基；或稠合的杂环基，选自环戊烯并吡啶、环己并吡啶、环戊并嘧啶、环己并嘧啶、环戊并吡嗪、环己并吡嗪、环戊并哒嗪、环己并哒嗪、环戊并喹啉、环己并喹啉、环戊并异喹啉、环己并异喹啉、环戊并吲哚、环己并吲哚、环戊并苯并咪唑、环己并苯并咪唑、环戊并苯并噁唑、环己并苯并噁唑、环戊并咪唑、环己并咪唑、环戊并噻吩和环己并噻吩；其中所述的稠合芳基或稠合杂环基环被0~3个独立地选自下述基团中的取代基所取代：苯基、萘基以及杂环基，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、异噁唑基和异噻唑基，任选部分或完全卤代的C₁₋₆支链或直链烷基、卤素、腈、任选部分或完全卤代的C₁₋₃烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基其中所述的杂环基部分选自本段中记载的上述基团、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自本段中记载的上述基团、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烷基和R₁₂-C₁₋₅烷基(R₁₃)N；

c)环烷基，选自环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基以及二环庚基，其中环烷基任选部分或完全卤代并任选被1~3个C₁₋₃烷基取代；

d)C₅₋₇环烯基，选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基，其中所述的环烯基任选被1~3个C₁₋₃烷基取代；

e)乙酰基、芳酰基、烷氧基羰基烷基或苯基磺酰基；或

f)任选部分或完全卤代的C₁₋₆支链或直链烷基；

或R₁和R₂一起可任选地形成稠合的苯基或吡啶基环；

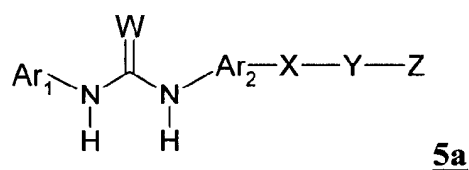
25 各R₈和R₁₃独立地为选自：氢和任选地为部分或完全卤代的C₁₋₄支链或直链烷基；

各R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂独立地为选自吗啉、哌啶、哌嗪、咪唑和四唑；

m为0、1或2；

30 W为O或S以及
其可药用衍生物。

10. 根据权利要求 4 的用途, 其中 p38 激酶抑制剂为式 **5a** 的化合物



5 其中:

Ar₁ 为: 吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、呋喃和噻吩; 其中 Ar₁ 任选被一或多个 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、茚基和吲哚, 各基团任选被 0~3 个 R₂

10 基团取代;

X 为:

C₅₋₈ 环烷基或环烯基, 任选被 1 或 2 个氧代基团或 1~3 个 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷基氨基链取代, 各基团可为支链或直链;

15 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 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 或卤素取代;

20 Y 为:

化学键或任选部分或完全卤代的 C₁₋₄ 饱和的或不饱和的支链或直链碳链, 其中一或多个 C 原子任选被 O、N 或 S(O)_m 替换并且其中 Y 任选独立地被 1 或 2 个氧代基团、腈、苯基、羟基或 1 或多个 C₁₋₄ 烷基取代, 所述烷基任选被一或多个卤素原子取代;

25 Z 为:

芳基、茚满基、杂芳基, 所述杂芳基选自苯并咪唑基、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、噻吩基以及吡喃基, 杂环选自哌嗪基、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]庚烷基、五亚

甲基硫基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四亚甲基硫基、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、1,4-二氧杂环己基、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、吡咯烷基以及二氧代环戊基，前述各 Z 基团任选被 1~3 个选自下述基团中的取代基取代：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 酰基其中所述的杂芳基以及杂环如本段中前面定义、C₁₋₃ 酰基、氧代、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，其中苯基环任选被 1~2 个卤素、C₁₋₆ 烷氧基、羟基或单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、氨基-S(O)_m、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m 或苯基-S(O)_m 取代，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 任选被 1~3 个氨基、氨基羰基或氨基-C₁₋₃ 烷基取代，其中 N 原子任选独立地被氨基 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-为单-或二-取代，连接至氨基的前述各烷基以及芳基任选被 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 任选被 1~3 个如本段中前面所述的芳基、杂环或杂芳基取代，各取代基反过来任选被卤素、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 N 原子任选独立地被 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 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基单-或二-取代，连接至氨基的前述各烷基以及芳基任选被 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、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前面所定义，

或 Z 为支链或直链 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₃ 酰基氨基、腈 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m 和苯基-S(O)_m，其中苯基环任选被 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)C₁₋₁₀支链或直链烷基,任选地部分或完全卤代的并任选被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、异噁唑基以及异噻唑基的杂环基取代;各苯基、萘基或选自上述基团的杂环被0~5选自下列基团中的取代基所取代:
5 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;

b)C₃₋₇环烷基,选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基以及二环庚基,各基团任选部分或完全卤代并任选被1~3
10 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的基团所替代的所述环烷基的类似基团;

c)C₃₋₁₀支链链烯基,任选部分或完全卤代并任选被1~3个C₁₋₅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、异噁唑基以及异噻唑基,并且各苯基、萘基或杂环基被0~5个选自下列基团中的
15 取代基所取代:卤素、任选部分或完全卤代的C₁₋₆支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基、二环庚烷基、羟基、腈、任选部分或完全卤代的C₁₋₃烷氧基、NH₂C(O)以及单-或二(C₁₋₃)烷基氨基羰基;

d)C₅₋₇环烯基,选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基,其中所述的环烯基任选被1~3个
20 C₁₋₃烷基取代;

e)腈;或

f)C₁₋₆支链或直链烷氧基羰基、C₁₋₆支链或直链烷基氨基羰基、C₁₋₆支链
25 或直链烷基羰基氨基-C₁₋₃-烷基;

R₂为:C₁₋₆支链或直链烷基,任选部分或完全卤代并任选被腈取代,

或R₂为乙酰基、芳酰基、任选地部分或完全卤代的C₁₋₄支链或直链烷氧基、卤素、甲氧基羰基或苯基磺酰基;

R₃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、
30 哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、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、吡啶基、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、肉碱基、蝶啶基、
 二氮杂萘基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基以及吡唑基，其
 中所述的苯基、萘基或杂环基任选被取代1~5个选自下列基团中的取代基
 5 所取代：苯基、萘基、选自本段中记载的上述基团的杂环、任选部分或完
 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、腈、任选部分或完全卤代的C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氧基C₁₋₅烷基、
 C₁₋₃硫代烷基、C₁₋₃硫代烷基C₁₋₅烷基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基其中所
 10 述的杂环部分选自本段中记载的上述基团、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃)烷基
 氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自本段
 中记载的上述基团、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
 15 烷基以及R₇-C₁₋₅烷基(R₈)N、羧基-单-或二-(C₁₋₅)-烷基-氨基；

- b)稠合的芳基，选自苯并环丁烷基、茚满基、茚基、二氢萘基、四氢萘
 基、苯并环庚烷基和苯并环庚烯基，或稠合的杂环基，选自环戊烯并吡啶、
 环己并吡啶、环戊并嘧啶、环己并嘧啶、环戊并吡嗪、环己并吡嗪、环戊
 并哒嗪、环己并哒嗪、环戊并喹啉、环己并喹啉、环戊并异喹啉、环己并
 20 异喹啉、环戊并吡啶、环己并吡啶、环戊并苯并咪唑、环己并苯并咪唑、
 环戊并苯并噁唑、环己并苯并噁唑、环戊并咪唑、环己并咪唑、环戊并噻吩
 和环己并噻吩；其中所述的稠合芳基或稠合杂环基环被0~3个独立地选自
 下列基团中的取代基取代：苯基、萘基以及杂环基，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
 25 喃基、异噻唑基和异噻唑基，任选部分或完全卤代的C₁₋₆支链或直链烷基、
 卤素、腈、任选部分或完全卤代的C₁₋₃烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基
 其中所述的杂环基部分选自上述定义的基团、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃)
 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自
 上述定义的基团、NH₂C(O)、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基羰基、C₁₋₄烷基-OC(O)、
 30 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烷基以及R₁₂-C₁₋₅

烷基(R₁₃)N;

c)环烷基,选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基以及二环庚基,其中环烷基为任选部分或完全卤代并任选地被1~3个C₁₋₃烷基取代;

5 d)C₅₋₇环烯基,选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基,其中所述的环烯基任选被1~3个C₁₋₃烷基取代;

e)乙酰基、芳酰基、C₁₋₆烷氧基羰基C₁₋₆烷基或苯基磺酰基;或

f)任选部分或完全卤代的C₁₋₆支链或直链烷基;

10 或R₁和R₂任选地一起形成稠合苯基或吡啶基环;

各R₈和R₁₃独立地为选自:氢和任选部分或完全卤代的C₁₋₄支链或直链烷基;

各R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂独立地为选自吗啉、哌啶、哌嗪、咪唑和四唑;

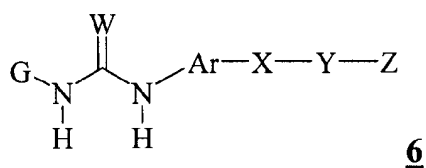
15 m为0、1或2;

W为O或S;

其中X直接连接至1或2个-Y-Z,以及其可药用衍生物。

11. 根据权利要求4的用途,其中p38激酶抑制剂为式6的化合物

20



6

其中:

G为:

芳香的C₆₋₁₀碳环或非芳香的饱和的或不饱和的C₃₋₁₀碳环;

25 6-10员杂芳基,包含1或多个选自O、N和S的杂原子;

5-8员单环杂环,包含一或多个选自O、N和S的杂原子;

或

8-11员二环杂环,包含一或多个选自O、N和S的杂原子;

其中G被1或多个R₁、R₂或R₃取代;

Ar 为:

- 5 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，各基团任选被一或多个 R_4 或 R_5 取代;

X 为:

- C_{5-8} 环烷基或环烯基, 任选被 1 或 2 个氧代基团或 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;
- 10 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:

- 15 化学键或任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 饱和的或不饱和的支链或直链碳链, 其中一或多个亚甲基任选被 O、N 或 $S(O)_m$ 替换并且其中 Y 任选独立地被 1 或 2 个氧代基团、苯基或 1 或多个任选被一或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基取代;

Z 为:

- 20 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、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;
- 25 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、1,4-二氧杂环己基、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、五亚甲基硫基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四亚甲基硫醚、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;
- 30

- 5 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、仲或叔胺，其中氨基氮共价结合至 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；
- 10 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 和苯基- $S(O)_m$ ，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 独立地为：
- 15 C_{1-10} 烷基，任选地为部分或完全卤代的并任选被 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、异噁唑基或异噻唑基取代；
- 前述各基团任选被 1~5 个选自下列基团中的取代基取代：卤素、任选部分或完全卤代的 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)氨基和单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基；
- 20 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基或环庚基氧基，各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选部分或完全卤代的 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的基团；
- 25 苯氧基或苄氧基，各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、CN、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代；或其中 1~2 个环次甲基独立地被 N 替代的所述的环境芳基的类似的基团；
- 环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基或二环庚烷基，各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选地部分或完全卤代的 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的基团；
- 30

- 5 C_{3-10} 支链或直链链烯基,各基团任选部分或完全卤代并任选地被 1~3 个选自下述基团中的取代基取代: 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,前述各基团被 0~5 个选自
- 10 下列基团中的取代基取代: 卤素、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基和二环庚烷基、羟基、腈、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基; 任选地被一或多个选自 O、N 和 $S(O)_m$ 的杂原子中断的 C_{3-10} 支链或直链链烯基;
- 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,其中所述的环烯基任选地被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代;
- 腈、卤素;
- 甲氧基羰基、乙氧基羰基以及丙氧基羰基;
- 20 15 甲硅烷基,包含 3 个任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基;
- C_{3-6} 炔基支链或直链碳链,任选部分或完全卤代,其中一或多个亚甲基任选被 O、NH 或 $S(O)_m$ 替换并且其中所述的炔基任选独立地被 1 或 2 个氧代基团、吡咯烷基、吡咯基、一或多个任选被一或多个
- 20 卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基、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;
- 25 各 R_2 、 R_4 和 R_5 为
- 任选部分或完全卤代的 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,各基团任选部分或完全卤代的,卤素、腈、甲
- 25 氧基羰基、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$, 或苯基磺酰基;
- 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 ;
- 硝基; 或
- 任选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 ;
- 30 各 R_3 独立地为:
- 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、噁唑基、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、肉碱基、蝶啶基、二氮杂萘基、萘基吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、嘌呤基或吲唑基，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、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基、二环庚烷基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氧代、腈、任选部分或完全卤代的 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中前面所述、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所述的杂芳基杂环部分如本段中前面所述、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羧基、 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；
- 稠合的芳基，选自苯并环丁烷基、茛满基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烷基和苯并环庚烯基；或稠合的杂芳基，选自环戊烯并吡啶基、环己并吡啶基、环戊并嘧啶基、环己并嘧啶基、环戊并吡嗪基、环己并吡嗪基、环戊并哒嗪基、环己并哒嗪基、环戊并喹啉基、环己并喹啉基、环戊并异喹啉基、环己并异喹啉基、环戊并吲哚基、环己并吲哚基、环戊并苯并咪唑基、环己并苯并咪唑基、环戊并苯并噁唑基、环己并苯并噁唑基、环戊并咪唑基、环己并咪唑基、环戊并噻吩基以及环己并噻吩基；其中所述的稠合芳基或稠合杂芳基环独立地为被 0 ~ 3 个选自下列基团中的取代基取代：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、异噁唑基、异噻唑基、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、卤素、腈、任选部分或完全卤代的 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如本段中前面所述、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所述的杂芳基或杂环部分如本段中前面所述、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ 、单-或二- $(\text{C}_{1-3}$ 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} 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} - $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-5} 烷基或 R_{15} - C_{1-5} 烷基(R_{16})N;
- 5 环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基或二环庚烷基, 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 个环亚甲基独立地被 O、S、 CHOH 、 $>\text{C}=\text{O}$ 、 $>\text{C}=\text{S}$ 或 NH 替代的所述的环烷基类似的基团;
- 10 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, 各基团任选被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代;
 C_{1-4} 烷基-苯基- $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基- $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-4} 烷基-或 C_{1-4} 烷基-苯基- $\text{S}(\text{O})_m$ - C_{1-4} 烷基-;
- C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 支链或直链烷氧基, 各基团任选部分或完全卤代的或
 15 任选被 R_{17} 取代;
 OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-6} 烷基;
 任选被 R_{19} 取代的氨基或单-或二- $(\text{C}_{1-5}$ 烷基)氨基;
 $\text{R}_{20}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})$ -、 R_{22}O - 或 $\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(\text{O})$ -; $\text{R}_{26}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})$ - 或
 $\text{R}_{26}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}_{21})$ -;
- 20 被 $\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(\text{O})$ -取代的 C_{2-6} 链烯基;
 C_{2-6} 炔基支链或直链碳链, 任选部分或完全卤代的, 其中一或多个亚甲基任选被 O、NH、 $\text{S}(\text{O})_m$ 替换并且其中所述的炔基任选独立地被 1 或 2 个氧代基团、吡咯烷基、吡咯基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、一或多个任选被一或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、
 25 吡啶基、四唑基, 或任选被一或多个卤素原子取代的单-或二- $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)氨基取代; 或
 芳酰基;
- R_6 为: 任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基并且任选被 R_{26} 取代;
- 30 各 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{17} 、 R_{19} 、 R_{25} 和 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

基或任选部分或完全卤代的单-或二-(C₁₋₄ 烷基)氨基;

各 R₁₁ 和 R₁₆ 独立地为: 氢或任选部分或完全卤代的 C₁₋₄ 烷基;

R₁₈ 独立地为: 氢或任选独立地被氧代或 R₂₅ 取代的 C₁₋₄ 烷基;

R₂₀ 独立地为: 任选部分或完全卤代的 C₁₋₁₀ 烷基、苯基或吡啶基;

5 R₂₁ 独立地为: 氢或任选部分或完全卤代的 C₁₋₃ 烷基;

各 R₂₂、R₂₃ 和 R₂₄ 独立地为:

氢、任选部分或完全卤代的 C₁₋₆ 烷基, 所述的 C₁₋₆ 烷基任选地被一或多个 O、N 或 S 中断, 所述的 C₁₋₆ 烷基也独立地任选被单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基羰基、苯基、吡啶基、氨基或单-或二-(C₁₋₄ 烷基)氨基取代,

10 各基团任选部分或完全卤代并任选被单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基取代;

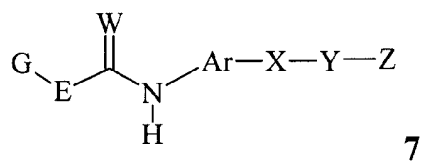
或 R₂₃ 和 R₂₄ 任选地一起形成杂环基或杂芳基环;

m=0、1 或 2;

W 为 O 或 S 以及

其可药用衍生物。

15 12. 根据权利要求 4 的用途, 其中 p38 激酶抑制剂为式 7 的化合物



其中:

E 为碳或选自 -O-、-NH- 和 -S- 的杂原子;

20 G 为:

芳香的 C₆₋₁₀ 碳环或非芳香的饱和的或不饱和的 C₃₋₁₀ 碳环;

6-14 员单环、二环或三环杂芳基, 包含 1 或更多个选自 O、N 和 S 的杂原子;

6-8 员单环杂环, 包含一或多个选自 O、N 和 S 的杂原子;

25 或

8-11 员二环杂环, 包含一或多个选自 O、N 和 S 的杂原子;

其中 G 任选被一或多个 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、茛满基、茛基或吲哚基，各基团任选被一或多个 R_4 或 R_5 取代；

X 为：

5 C_{5-8} 环烷基或环烯基，任选被 1 或 2 个氧代基团或 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，各基团为支链或直链；

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、
10 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 或卤素取代；

Y 为：

化学键或任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 饱和的或不饱和的支链或直链碳链，其中一或多个 C 原子任选被 O、N 或 $S(O)_m$ 替换并且其中 Y
15 任选独立地被 1 或 2 个氧代基团、腈、苯基或 1 或多个任选被一或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基取代；

Z 为：

芳基、杂芳基，选自吡啶基、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、噻吩基和吡喃基，杂
20 环，选自四氢嘧啶酮基、环己酮基、环己酰基、2-氧杂-或 2-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚烷基、五亚甲基硫基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四亚甲基硫基、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、1,4-二氧杂环己基、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、吡咯烷基以及二氧代环戊基，前述各 Z
25 基团任选被 1~3 个选自下述基团中的取代基取代：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、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~
30 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-(C₁₋₃ 烷基)氨基取代;

或 Z 任选被 1~3 个氨基或氨基-C₁₋₃ 烷基取代, 其中 N 原子任选独立地被氨基 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-单-或二-取代, 连接至氨基的前述各烷基以及芳基任选被 1~2 个卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代;

或 Z 任选被 1~3 个如本段中前面所述的芳基、杂环或杂芳基取代, 各基团反过来任选被卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代;

或 Z 为羟基、卤素、腈、氨基, 其中 N 原子任选独立地被 C₁₋₃ 酰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、支链或直链 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₃ 酰基氨基、腈 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m 和苯基-S(O)_m 单-或二-取代, 其中苯基环任选被 1~2 个卤素、C₁₋₆ 烷氧基、羟基或单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基取代;

各 R₁ 独立地为:

任选部分或完全卤代的支链或直链 C₁₋₁₀ 烷基, 其中一或多个 C 原子任选地独立地被 O、N 或 S(O)_m 替代, 且其中所述的 C₁₋₁₀ 烷基任选被 1~3 个 C₃₋₁₀ 环烷基、羟基、氧代、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、二氧代环戊烷基、异噻唑基或异噻唑基取代; 前述各基团任选被 1~5 个选自下列基团中的取代基取代: 卤素、任选部分或完全卤代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基、羟基、腈、任选部分或完全卤代的 C₁₋₃ 烷氧基或 NH₂C(O)、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基和单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基羰基;

或 R₁ 为

环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基或环庚基氧基, 各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选部分或完全卤代的 C₁₋₃ 烷基、腈、羟基 C₁₋₃ 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 替代的所述的环境基的类似的基团;

苯氧基或苄氧基, 各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选部分或完全卤代的 C₁₋₃ 烷基、腈、羟基 C₁₋₃ 烷基或芳基取代; 或其中

- 1~2个环次甲基独立地被N替代的所述的环芳基的类似的基团；
环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊烷基、二环己烷基或二环庚烷基，各基团任选部分或完全卤代并任选被1~3个任选部分或完全卤代的C₁₋₃烷基、腈、羟基C₁₋₃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；
C₃₋₁₀支链或直链链烯基，各基团任选部分或完全卤代并任选被1~3个选自下列基团中的取代基所取代：C₁₋₅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，前述各基团被1~5个选自下列基团中的取代基取代：卤素、任选部分或完全卤代的C₁₋₆烷基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基和二环庚烷基、羟基、腈、任选部分或完全卤代的C₁₋₃烷氧基、NH₂C(O)、单-或二(C₁₋₃烷基)氨基羰基；任选地被一或多个选自O、N和S(O)_m的杂原子中断的C₃₋₁₀支链或直链链烯基；
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地被1~3个C₁₋₃烷基取代；
氧代、腈、卤素；
甲硅烷基，包含3个任选部分或完全卤代的C₁₋₄烷基；或
任选部分或完全卤代的C₃₋₆炔基支链或直链碳链，其中一或多个亚甲基任选被O、NH或S(O)_m替换并且其中所述的炔基任选独立地被选自下列基团中的取代基取代：1或2个氧代基团、羟基、吡咯烷基、吡咯基、四氢吡喃基、一或多个任选被一或多个卤素原子取代的C₁₋₄烷基、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(C₁₋₃烷基)氨基；
各R₂、R₄和R₅为
任选部分或完全卤代的C₁₋₆支链或直链烷基、C₁₋₆酰基、芳酰基、C₁₋₄支链或直链烷氧基，各基团任选部分或完全卤代的，卤素、甲氧基羰基、任选部分或完全卤代的C₁₋₃烷基-S(O)_m或苯基-S(O)_m；
OR₆、C₁₋₆烷氧基、羟基、腈、硝基、卤素；

或氨基-S(O)_m-, 其中 N 原子任选独立地被 C₁₋₆ 烷基或芳基 C₀₋₃ 烷基单-或二-取代, 或氨基其中 N 原子任选独立地被 C₁₋₃ 烷基、芳基 C₀₋₃ 烷基、C₁₋₆ 酰基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m-或芳基 C₀₋₃ 烷基-S(O)_m-为单-或二-取代, 本段中前述各烷基以及芳基任选部分或完全卤代并任选被 1 ~ 2 个 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代;

各 R₃ 独立地为:

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、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、肉碱基、蝶啶基、二氮杂萘基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基或吡唑基, 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、任选部分或完全卤代的 C₁₋₆ 支链或直链烷基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基、二环庚烷基、苯基 C₁₋₅ 烷基、萘基 C₁₋₅ 烷基、卤素、羟基、氧代、腈、任选部分或完全卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基或杂环氧基其中所述的杂环基或杂芳基部分如本段中前面所述、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃ 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杂环部分如本段中前面所述、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-(C₁₋₅ 烷基)氨基、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(R₁₁)N、羧基-单-或二-(C₁₋₅ 烷基)-氨基;

稠合的芳基, 选自苯并环丁烷基、茛满基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烷基和苯并环庚烯基, 或稠合的杂芳基选自环戊烯并吡啶基、环己并吡啶基、环戊并嘧啶基、环己并嘧啶基、环戊并吡嗪基、环己并吡嗪基、环戊并哒嗪基、环己并哒嗪基、环戊并喹啉基、环己并喹啉基、环戊并异喹啉基、环己并异喹啉基、环戊并吲哚基、环己并吲哚基、环戊并苯并咪唑基、环己并苯并咪唑基、

- 环戊并苯并噁唑基、环己并苯并噁唑基、环戊并咪唑基、环己并咪唑基、环戊并噻吩基以及环己并噻吩基；其中所述的稠合芳基或稠合杂芳基环独立地为被 0~3 个选自下列基团中的取代基取代：苯基、
- 5 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、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、卤素、腈、任选部分或完全卤代的 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如本段中前面所述、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所述的杂芳基或杂环部分如本段中
- 10 前面所述、 $NH_2C(O)$ 、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；
- 环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基或二环庚烷基，各基团任选地为部分或完全卤代的
- 15 并任选被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代，或其中 1~3 个环亚甲基独立地被 O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代的所述的环烷基的类似基团；
- 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基，各任选被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代；
- 20 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，各基团任选部分或完全卤代的或任选被 R_{17} 取代；
- OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-6} 烷基；
- 25 任选被 R_{19} 取代的氨基或单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基；
- $R_{20}C(O)N(R_{21})$ -、 $R_{22}O$ - 或 $R_{23}R_{24}NC(O)$ -； $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})$ -、 $R_{23}R_{24}NC(O)$ - 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} 链烯基；
- C_{2-6} 炔基支链或直链碳链，任选部分或完全卤代的，其中一或多个亚甲基任选被 O、NH、 $S(O)_m$ 替换且其中所述的炔基任选独立地被 1
- 30 或 2 个氧代基团、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、一或多个任选被一或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基、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- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基取代；
- 5 C_{1-6} 酰基或芳酰基；
- R_6 为：任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基并任选被 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} 和 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、氨基或任选部分或完全卤代的单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基；
- 10 各 R_{11} 和 R_{16} 独立地为：氢或任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基；
- R_{18} 独立地为：氢或任选独立地被氧代或 R_{25} 取代的 C_{1-4} 烷基；
- R_{20} 独立地为：任选部分或完全卤代的 C_{1-10} 烷基、苯基或吡啶基；
- R_{21} 独立地为：氢或任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基；
- 各 R_{22} 、 R_{23} 和 R_{24} 独立地为：氢、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基，所述的 C_{1-6} 烷基任选地被一或多个 O、N 或 S 中断，所述的 C_{1-6} 烷基也独立地
- 15 任选被单-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)氨基取代，各基团任选部分或完全卤代并任选被单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；
- 或 R_{23} 和 R_{24} 任选地一起形成杂环基或杂芳基环；
- 20 $m=0$ 、1 或 2；
- W 为 O 或 S 以及
- 其可药用衍生物。
13. 适于吸入的药物制剂，包含至少一种用于治疗粘液分泌过多治疗有效量的 p38 激酶抑制剂。
- 25 14. 根据权利要求 13 的药物组合物，其中单次给药相当于 100 ~ 10000 μ g 的 p38 激酶抑制剂剂量。
15. 根据权利要求 13 或 14 的药物组合物，其中其为选自可吸入粉末、包含抛射剂的计量气雾剂以及无抛射剂的可吸入溶液或悬浮液的制剂。
16. 根据权利要求 13、14 或 15 的药物组合物，其中其为可吸入粉末，
- 30 所述的粉末包含 p38 激酶抑制剂以及合适的生理可接受赋形剂，所述的赋形剂选自单糖、二糖、寡-和多糖、多元醇、盐，或这些赋形剂与另外一种

的混合物。

17. 根据权利要求 16 的可吸入粉末, 其中赋形剂最大平均粒径至多 250 μ m, 优选地介于 10 和 150 μ m 之间。

18. 包含根据权利要求 16 或 17 的可吸入粉末的胶囊。

5 19. 根据权利要求 15 的药物组合物, 其中其为只包含 p38 激酶抑制剂作为其成分的可吸入粉末。

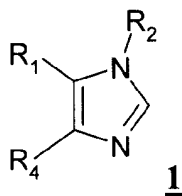
20. 根据权利要求 15 的药物组合物, 其中其为无抛射剂的可吸入溶液或悬浮液, 包含水、乙醇或水和乙醇的混合物作为溶剂。

21. 根据权利要求 13~20 中任一项的药物组合物, 其中 p38 激酶抑制
10 剂选自在 US 专利 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 和 US 5,716,955 以及
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
15 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
20 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
25 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
30 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
5 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 和 JP
2000 86657 中公开的化合物。

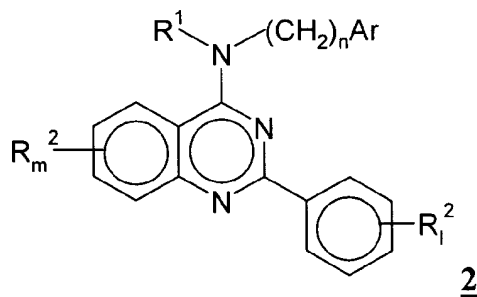
22. 根据权利要求 21 的药物组合物, 其中 p38 激酶抑制剂选自在 US
6,277,989、US 6,340,685、WO 00/12074、WO 00/12497、WO 00/59904、WO
10 00/71535、WO 01/64676、WO 99/61426、WO 00/10563、WO 00/25791、WO
01/37837、WO 01/38312、WO 01/38313、WO 01/38314、WO 01/47921、WO
99/61437、WO 99/61440、WO 00/17175、WO 00/17204、WO 00/36096、WO
98/27098、WO 99/00357、WO 99/58502、WO 99/64400、WO 99/01131、WO
00/43384、WO 00/55152、WO 00/55139 和 WO 01/36403 中公开的化合物。

15 23. 根据权利要求 22 的药物组合物, 其中 p38 激酶抑制剂为式 1 的化
合物



其中 R₁、R₂ 和 R₄ 具有权利要求 5 中给定的含义。

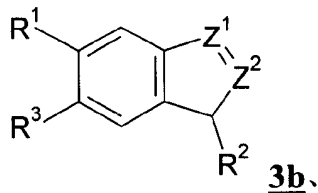
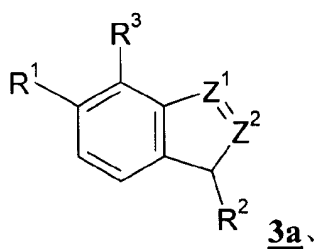
20 24. 根据权利要求 22 的药物组合物, 其中 p38 激酶抑制剂为式 2 的化
合物



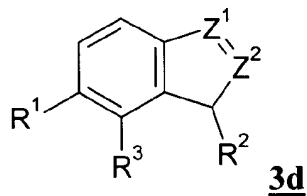
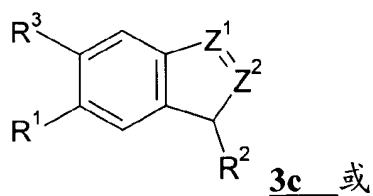
其中 R¹、R²、Ar、m、n 和 l 具有权利要求 6 中给定的含义。

25. 根据权利要求 22 的药物组合物, 其中 p38 激酶抑制剂为式 3a、3b、

3c 或 3d 的化合物

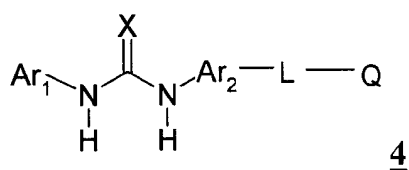


5



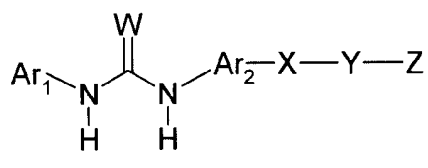
其中 R¹、R²、R³、Z¹ 和 Z² 具有权利要求 7 中给定的含义。

26. 根据权利要求 22 的药物组合物, 其中 p38 激酶抑制剂为式 4 的化合物



其中 Ar₁、Ar₂、X、L 和 Q 具有权利要求 8 中给定的含义。

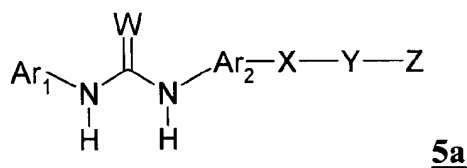
27. 根据权利要求 22 的药物组合物, 其中 p38 激酶抑制剂为式 5 的化合物



15

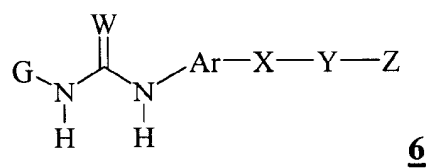
其中 Ar₁、Ar₂、W、X、Y 和 Z 具有权利要求 9 中给定的含义。

28. 根据权利要求 22 的药物组合物, 其中 p38 激酶抑制剂为式 5a 的化合物



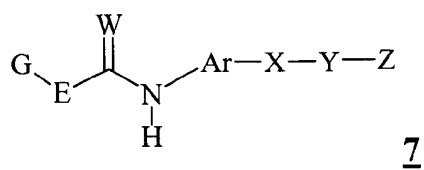
20 其中 Ar₁、Ar₂、W、X、Y 和 Z 具有权利要求 10 中给定的含义。

29. 根据权利要求 22 的药物组合物, 其中 p38 激酶抑制剂为式 6 的化合物



其中 Ar、W、G、X、Y 和 Z 具有权利要求 11 中给定的含义。

5 30. 根据权利要求 22 的药物组合物, 其中 p38 激酶抑制剂为式 7 的化合物



其中 Ar、W、G、E、X、Y 和 Z 具有权利要求 12 中给定的含义。

治疗粘液分泌过多的方法

- 5 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的适于吸入的药物组合物中的用途。此外，本发明涉及适于吸入的包含 p38 激酶抑制剂的药物组合物，以及其制备方法。

发明背景

- 10 蛋白激酶参与多种细胞外信号的细胞应答。最近，发现了丝裂原-活化的蛋白激酶(MAPK)家族。该家族的成员为通过磷酸化激活其底物的 Ser/Thr 激酶[B. Stein 等, Ann. Rep. Med. Chem., 31, pp. 289-98 (1996)]。MAPKs 自身通过多种信号包括生长因子、细胞因子、UV 辐照以及压力诱导剂而被激活。

- 15 一种应该特别关注的 MAPK 为 p38。p38，已知也为细胞因子抑制性消炎药物结合蛋白(CSBP)以及 RK，从转染脂多糖(LPS)受体 CD14 并用 LPS 诱导的鼠前-B 细胞中分离得到。p38 已经进行了分离和测序，并且得到了其在人为人和小鼠中编码该蛋白的 cDNA。在压力刺激，如脂多糖(LPS)、UV、茴香霉素，或渗透刺激以及细胞因子如 IL-1 和 TNF 处理的细胞中观察到 p38 的激活。

- 20 基于该发现，据信 p38 以及其他的 MAPKs 在介导对炎性刺激的细胞响应中发挥作用，如白细胞聚集、巨噬细胞/单核细胞激活、组织再吞、发热、急性阶段响应以及中性白细胞增多症。此外，MAPKs，如 p38，已经参与癌症、凝血酶诱导的血小板聚集、免疫缺陷失调、自体免疫性疾病、细胞死亡、过敏症、骨质疏松症以及神经退行性疾病。通过抑制前列腺素内过氧化物合酶-2 的诱导，p38 抑制剂已经用于疼痛控制领域。

- 25 在呼吸系统的气道传导中，粘液纤毛系统充当首要的防御机制以将吸入的微粒或传染性物质移出肺中的气道。此外，气道流体中的物质限制微粒的毒性并阻止传染性物质的活动。咳嗽的物理机制将粘液排出气道通路
- 30 (参见，例如“Foundation of Respiratory Care,” Pierson and Kacmarek, eds.

(1992) Churchill Livingstone Inc. New York, New York; “Harrison’s Principles of Internal Medicine”, Fauci 等, eds. (1997) 14th Edition, McGraw Hill, New York, New York).

5 粘液纤毛系统由纤毛上皮细胞、上皮杯形细胞, 以及位于粘膜下腺中的浆液细胞和粘液细胞组成。纤毛被水性层(纤毛周围流体)环绕, 所述的水性层由通过上皮的氯离子的主动转运以及水的被动运动分泌到气道通道内腔中形成。纤毛与漂浮在水性层中的粘液接触, 并通过单一方向的推进运动使粘液向声门运动(参见 Pierson 和 Kacmarek)。粘液由上皮杯形细胞以及粘膜下腺细胞产生并经脱粒后分泌到气道的内腔中。

10 尽管粘液通常促进吸入微粒或传染性物质的清除, 气道粘液分泌过多可能引起进行性气道阻塞。在外周气道中, 咳嗽对清除分泌无效。并且, 由于其小空间, 包含许多杯形细胞的小气道易发生粘液堵塞气道的情形。气道分泌过多影响相当多的个体。

15 分泌过多例如已经参与囊肿性纤维化, 后者是最常见的、致命的遗传性疾病之一。囊肿性纤维化为常染色体隐性疾病, 该疾病引起气道粘膜细胞对膜氯离子通道的环-AMP-依赖性蛋白激酶活化无反应应答(Pierson 和 Kacmarek)。并发的电解质不平衡减少气道粘液的水合水平, 从而在患有囊肿性纤维化的个体的肺中产生高度粘性的粘液。分泌过多阻塞囊肿性纤维化个体的空气通路, 进而损害肺功能。

20 患有过度分泌性肺疾病病人肺中高水平粘液的结果是, 粘膜的清出下降。致病剂如细菌, 例如绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*), 通常在粘液中产生菌落, 导致经常性的肺部感染。

25 治疗气道分泌过多累及的个体的典型方法包括抗生素治疗、支气管扩张药(如, methylxantines、具有强 β_2 肾上腺素刺激性质的拟交感神经药、抗胆碱能药)、利用全身性或吸入的皮质类固醇、经口服祛痰液化粘液, 以及气雾给药“溶解粘液”剂, 如水、高离子盐溶液(hyperonic saline solution)(参见 Harrison’s, 同上)。囊肿性纤维化较新的疗法为针对富含 DANN 的粘液或唾液施用 DNase (Shak, 等(1990) Proc. Natl. Acad. (USA) 87: 9188-9192; Hubbard, R.C.等(1991) N. Engl. J. Med. 326: 812)。此外, 由敲打、振动以及
30 排除组成的胸部物理疗法也可用来促进粘性粘液的清除。肺移植为严重粘膜分泌病人的最终选择。具体地, 存在可以减少气道中粘液形成的特异性

药物的需求。

发明公开

惊奇地发现经吸入给药的 p38 激酶抑制剂适于用于减少粘液分泌过多。

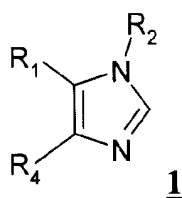
5 因此，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多特别是囊肿性纤维化的可吸入药物组合物中的用途。

可用于本发明范围的 p38 激酶抑制剂在本技术领域中公知的。合适的化合物公开在例如 US5,716,972、US 5,686,455、US 5,656,644、US 5,593,992、US 5,593,991、US5,663,334、US 5,670,527、US 5,559,137、
10 5,658,903、US 5,739,143、US 5,756,499、US 6,277,989、US 6,340,685 以及 US 5,716,955 以及 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、
15 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、
20 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、
25 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、
30 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、
 5 DE 19842833 以及 JP 2000 86657 中，其公开这里这里以其整体引入作为参
 考。

本发明用途中特别应注意的化合物为那些公开下列现有技术中的 p38
 抑制剂：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
 10 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 以及 WO 01/36403。

在优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘
 15 液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自如
 WO99/01131 中公开的式 1 化合物：



20 其中

R₁ 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，所述环被 Y-R_a 取代并任选被其他的独立的取代基取
 代，所述的取代基选自 C₁₋₄ 烷基、卤素、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、
 C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、CH₂OR₁₂、氨基、单和二-C₁₋₆ 烷基取代的氨基、具有 5 ~
 25 7 个环原子并任选地包括选自氧、硫或 NR₁₅ 的其他杂原子的 N-杂环基环、
 N(R₁₀)C(O)R_b 或 NHR_a；

Y 为氧或硫；

R₄ 为苯基、萘-1-基或萘-基或杂芳基，所述基团任选被 1 或多个取代

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 $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$, 并且对其他位置的取代, 为卤素、氰基、
 5 $C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $C(Z)OR_3$ 、 $(CR_{10}R_{20})_mCOR_3$ 、 $S(O)_mR_3$ 、 OR_3 、卤代的- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_mR_{10}C(Z)R_3$ 、 $NR_{10}S(O)_mR_8$ 、 $NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$ 、 $ZC(Z)R_3$ 或 $(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$;

Z 为氧或硫;

n 为 1~10 的整数;

10 m 为 0, 或 1 或 2 的整数;

m' 为 1 或 2 的整数;

m'' 为 0, 或 1~5 的整数;

v 为 0, 或 1~2 的整数;

R_2 为 $-C(H)(A)(R_{22})$;

15 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、杂环基、杂环基 C_{1-6} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-6} 烷基, 其中各部分可任选被取代;

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, 其中各部分可任选被取代;

20 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} 链烯基、 C_{2-4} 炔基或 NR_7R_{17} , 排除成分 SR_5 为 SNR_7R_{17} 以及 SOR_5 为 SOH 的情形;

R_6 为氢、药用阳离子、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、
 25 杂芳基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环基、芳基、或 C_{1-10} 烷酰基;

R_7 和 R_{17} 各自独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基或 R_7 和 R_{17} 与其相连的氮一起形成 5~7 元的杂环, 所述的杂环任选包含选自氧、硫或 NR_{15} 的其他杂原子;

R_8 为 C_{1-10} 烷基、卤代的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 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、
 30 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$; 其中所述的芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基可任

选被取代;

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} 和 R_{20} 各自独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

- 5 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} 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,

- 10 所述杂环任选包含选自氧、硫或 NR_9 的其他杂原子;

R_{15} 为 R_{10} 或 $C(Z)-C_{1-4}$ 烷基;

R_{16} 为 C_{1-4} 烷基、卤代的- 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;

- 15 或其可药用盐。

在上述的式 1 化合物中, R_2 为取代的烷基衍生物。应该意识到该链上的第一个亚甲基碳为三级碳, 并且其包含一个氢部分。该亚乙基具有两个其他的取代基, R_{22} 部分和 A 部分, $-C(H)(A)(R_{22})$ 。A 和 R_{22} 两者可都不为未取代的 C_{1-10} 烷基部分。

- 20 在优选的实施方案中, R_2 为 $-C(AA_1)(A)$ 部分, 其中 AA_1 为 R_{22} 部分, 但是具体地为氨基酸的侧链(R), 这里将进一步描述。

适合地, A 为任选取代的 C_{13-7} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基环, 或 A 为取代的 C_{1-10} 烷基部分。

- 25 当 A 为芳基、杂芳基以及杂环基环的时候, 该环可独立地被取代一或多次, 优选地, 被 C_{1-10} 烷基; 卤素; 卤代的 C_{1-10} 烷基如 CF_3 ; $(CR_{10}R_{20})_tOR_{11}$; $(CR_{10}R_{20})_tNR_{12}R_{14}$ 、具体地氨基或单-或二- C_{1-4} 烷基氨基; $(CR_{10}R_{20})_tS(O)mR_{18}$, 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))取代 1~3 次。

适合地, t 为 0, 或 1~4 的整数。

- 30 当 A 为任选取代的环烷基的时候, 其为带有 R_{22} 取代的如下定义基团。
当 A 为任选取代的杂环的时候, 该环优选地为吗啉代、吡咯烷基、哌

嗪基或吡啶基环。

当 A 为任选取代的芳基部分，优选地为苯基环。

当 A 为任选取代的杂芳基环，其如下述定义部分中定义。

- 当 A 为取代的 C_{1-10} 烷基部分的时候，烷基链可为直链或支链。该链独立地被取代 1 或多次，优选地被下列基团取代 1~3 次：卤素，如氟、氯、溴或碘；卤代的 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；卤代的 C_{1-10} 烷氧基，如 OCF_2CF_2H ； OR_{11} ； $S(O)_mR_{18}$ （其中 m 为 0、1 或 2）； $NR_{13}R_{14}$ ； $C(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $S(O)_mNR_{13}R_{14}$ ； $NR_{23}C(Z)R_{11}$ ； $NHS(O)_2R_{18}$ ； $C(Z)R_{11}$ ； $OC(Z)R_{11}$ ； $C(Z)OR_{11}$ ； $C(Z)NR_{11}OR_9$ ；
 10 $N(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $N(OR_6)C(Z)R_{11}$ ； $C(=NOR_6)R_{11}$ ； $NR_{23}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$ ； $OC(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $NR_{23}C(Z)NR_{13}R_{14}$ ；或 $NR_{23}C(Z)OR_{10}$ 。

优选地 A 为 C_{3-7} 环烷基，或 C_{1-6} 烷基，更优选地为 C_{1-2} 烷基，即，亚甲基或亚乙基部分，更优选地被上述提及的基团之一取代的亚甲基部分。

- 优选地，当 A 为 C_{1-10} 烷基的时候，其被 OR_{11} ，其中 R_{11} 优选地为氢、
 15 芳基或芳基烷基； $NR_{13}R_{14}$ ； $OC(Z)R_{11}$ ； $C(Z)OR_{11}$ 取代。

更优选地，A 被 OR_{11} 取代，其中 R_{11} 为氢。

- 适合地， R_{22} 为 C_{1-10} 烷基链，该链可为直链或支链并可任选独立地被下列基团取代一或多次，优选地取代 1~3 次：卤素，如氟、氯或碘；卤代的 C_{1-10} 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；卤代的 C_{1-10} 烷氧基，如 OCF_2CF_2H ； OR_{11} ； $S(O)_mR_{18}$ ； $NR_{13}R_{14}$ ； $C(Z)NR_{13}R_{14}$ ；
 20 $S(O)_mNR_{13}R_{14}$ ； $NR_{23}C(Z)R_{11}$ ； $NHS(O)_2R_{18}$ ； $C(Z)R_{11}$ ； $OC(Z)OR_{11}$ ； $C(Z)OR_{11}$ ； $C(Z)NR_{11}OR_9$ ； $N(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $N(OR_6)C(Z)R_{11}$ ； $C(=NOR_6)R_{11}$ ； $NR_{23}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$ ； $OC(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $NR_{23}C(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $NR_{23}C(Z)OR_{10}$ ；
 25 任选取代的 C_{3-7} 环烷基；任选取代的芳基，如苯基；任选取代的杂芳基；或任选取代的杂环基。在这些环烷基、芳基、杂芳基以及杂环部分上的任选的取代基如下文定义。

- 应该注意的是那些包含作为第一连接基的碳的 R_{22} 取代基，即 $C(Z)OR_{11}$ ； $C(Z)NR_{11}OR_9$ 、 $C(Z)R_{11}$ 、 $C(Z)NR_{13}R_{14}$ 以及 $C(=NOR_6)R_{11}$ ，可为烷基链中的唯一碳原子。因此， R_{22} 基团可为，例如，羧基、醛或酰胺，以
 30 及为亚甲基单元的取代基，如氨基甲酰基甲基，或乙酰胺基甲基。

优选地 R_{22} 为 C_{1-6} 未取代的或取代的烷基，如 C_{1-3} 亚烷基(alkylene)如甲

基、乙基或异丙基，或被上述提及部分之一取代的亚甲基或亚乙基部分，或为上述提及的烷基链的第一个亚甲基单位被取代的那些取代基，如羧基、 $C(O)OR_{11}$ ； $C(O)NR_{13}R_{14}$ 或 R_{22} 为任选取代的芳基，如苄基或苯乙基。换言之， R_{22} 可为任选取代的烷基，或 R_{22} 可为 $C(Z)OR_{11}$ ； $C(Z)NR_{11}OR_9$ 、 $C(Z)R_{11}$ 、
 5 $C(Z)NR_{13}R_{14}$ 或 $C(=NOR_6)R_{11}$ 。

优选地 R_{22} 为未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基，更优选地为 C_{1-2} 亚烷基链，如亚甲基或亚乙基部分，更优选地亚甲基。

优选地烷基链被 OR_{11} 取代，其中 R_{11} 优选地为氢、芳基或芳基烷基； $S(O)_mR_{18}$ ，其中 m 为 0 且 R_{18} 为 C_{1-6} 烷基；或任选取代的芳基，即苄基或苯
 10 乙基部分。

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

优选地， A 和 R_{22} 中之一或两者包含羟基部分，如在 C_{1-6} 烷基 OR_{11} 中，其中 R_{11} 为氢，即 CH_2CH_2OH 。

适合地，当 AA_1 为氨基酸的侧链残基(R)时候，其为直链或支链的 C_{1-6}
 15 烷基。这意味着结构 $R-C(H)(COOH)(NH_2)$ 中的核心氨基酸的 R 基团。该 R 残基术语为，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。所有通常公认的主要氨基酸都包括在其中，如但不限于，丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺酸、天(门)冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨
 20 酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯基丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、羟基赖氨酸、甲基组氨酸以及其他天然存在的未见于蛋白中的氨基酸，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、今可豆氨酸以及 β -氰基丙氨酸，或其他天然存在的非哺乳动物氨基酸。

25 优选地 AA_1 为苯基丙氨酸或丙氨酸的残基。

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

在其他优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂用于制备治疗
 粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自 WO
 30 99/01131 中公开的下述化合物：

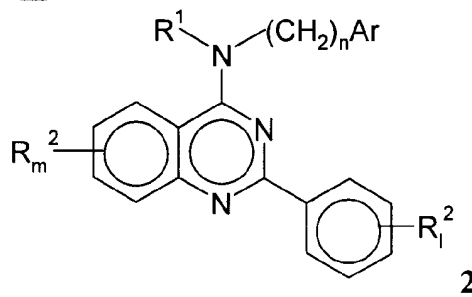
1-(1,3-二羟基丙-2-基)-(4-氟苯基)-5-(2-苯氧基嘧啶-4-基)咪唑；

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;

(4-氟苯基)-2-(4-甲基亚磺酰基苯基)-5-(4-吡啶基)-咪唑;

在另一个实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘
5 液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自如在
US 6,277,989 中公开的式 2 的化合物



以及其可药用盐,

其中

10 R^1 为 H、烷基(1-6C)或芳基烷基, 在芳基上任选被 1-3 个独立地选自
烷基(1-6C)、卤素、OR、NR₂、SR、-OOCR、-NROCR、RCO、-COOR、-CONR₂、
-SO₂NR₂、CN、CF₃ 以及 NO₂ 中的取代基取代, 其中各 R 独立地为 H 或低
级烷基(1-4C);

各 R² 独立地为烷基(1-6C)、卤素、OR、SR、OOCR、NROCR、COOR、
15 RCO、CONR₂、SO₂NR₂、CN、CF₃ 或 NO₂, 其中各 R 独立地为 H 或低级
烷基(1-4C);

各 l、m 和 n 独立地为 0、1 或 2; 以及

Ar 为苯基、2-,3-或 4-吡啶基、咪唑基、2-或 4-嘧啶基, 或苯并咪唑基,
各任选被任选取代的烷基、链烯基、炔基、芳基、N-芳基、NH-芳酰基、卤
20 素、OR、NR₂、SR、-OOCR、-NROCR、RCO、-COOR、-CONR₂、SO₂NR₂、
CN、CF₃ 或 NO₂ 取代, 其中各 R 独立地为 H 或烷基(1-4C);

优选地本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可
吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自如在 US6,277,989 中公
开的式 2 的化合物, 其中

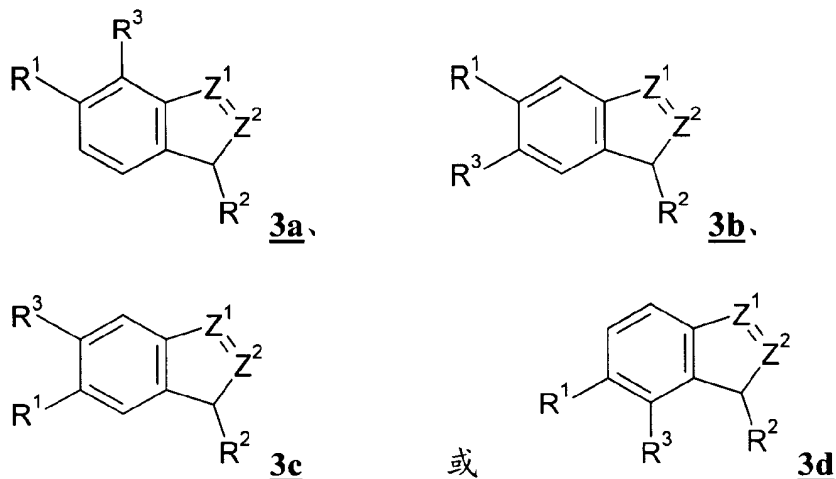
25 R^1 为 H;

R^2 为卤素, m 为 0、1, 或 2, 且 l 为 1 或 2;

Ar 为 4-吡啶基。

在具体优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自 US 6,277,989 公开的下述化合物：

- 2-苯基-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉；
- 5 2-(2-溴苯基)-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉；
- 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；
- 10 2-(3-甲氧基苄基(anilyl))-4-(4-吡啶基氨基)-喹唑啉；
- 2-(2,6-二氯苯基)-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；
- 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；
- 15 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；
- 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；
- 20 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；以及
- 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；
- 以及其可药用盐。
- 25 在另一优选的实施方案中，本发明涉及本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自如在 US 6,340,685 中公开的式 **3a**、**3b**、**3c** 或 **3d** 的化合物



5 以及其可药用盐,

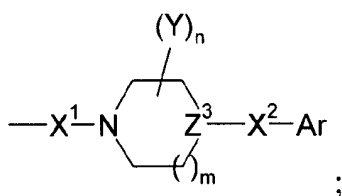
其中各 Z^1 和 Z^2 独立地为 CR^4 或 N;

其中各 R^4 独立地为选自 H 和烷基(1-6C);

其中所述的烷基任选地包括一或多个选自 O、S 和 N 的杂原子, 并且其中所述的烷基任选被一或多个下述取代基取代, 所述的取代基选自卤素、

10 OR、SR、 NR_2 、RCO、COOR、CONR₂、OOCR、NROCR、CN、=O、5 或 6 员饱和的碳环或包含 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, 其中前述任选取代基中的 R 为 H 或烷基(1-6C);

R^1 为



15 其中

X^1 为 CO、SO、CHOH 或 SO_2 ;

m 为 1;

Y 为任选取代的烷基、任选取代的芳基, 或任选取代的芳基烷基;

n 为 0、1 或 2;

20 Z^3 为 N;

X^2 为 CH 或 CH_2 ; 并且

Ar 由直接偶联至 X^2 的 1 或 2 个苯基部分组成, 所述的 1 或 2 个苯基部分任选被下述取代基取代, 所述的取代基选自卤素、硝基、烷基(1-6C)、

链烯基(1-6C)、CN、CF₃、RCO、COOR、CONR₂、NR₂、OR、SR、OOCR、NROCR(其中前述基团中的R为H或1-6C烷基)以及苯基,其自身任选被前述取代基取代;

R²为选自H以及烷基(1-6C);

- 5 其中所述的烷基任选地包括一或多个选自O、S和N的杂原子,并且其中所述的烷基任选被一或多个下述取代基取代,所述的取代基选自卤素、OR、SR、NR₂、RCO、COOR、CONR₂、OOCR、NROCR(其中前述基团中的R为H或1-6C烷基)CN、=O、5或6员饱和的碳环或包含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;

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

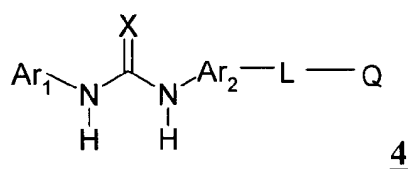
在具体优选的实施方案中,本发明涉及p38激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途,其中p38激酶抑制剂选自在US 6,340,685中公开的下述化合物:

- 15 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-氯苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
4-(4-羧基甲基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
20 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;
4-(3,4-二氯苯甲酰基)哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
25 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-甲基(benzomethyl)苯甲酰基哌嗪基(piperazyl)-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;
4-(4-甲氧基(methoxy)苯甲酰基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
30 4-(3,4-二氯苄基)-哌嗪基-苯并咪唑(benzimidazole)-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;
 4-[双(4-氯苄基)-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;
 5 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(benzinudazole)-5-羧酰胺(carboxamnide);
 4-(4-甲硫基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-羧酰胺;
 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;
 10 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;
 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;
 15 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;
 4-(3-氯苄基)-哌嗪基-N-甲基-苯并咪唑-6-羧酰胺;
 20 4-(3-氯苄基)-哌嗪基-N-乙基-苯并咪唑-5-羧酰胺; 以及
 4-(3-氯苄基)-哌嗪基-N-乙基-苯并咪唑-6-羧酰胺。

在另一优选的实施方案中, 本发明涉及本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自如在 WO 00/43384 中公开的式 4 的化合物

25



其中

Ar₁ 为选自吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、呋喃以及噻吩的

杂环基；并且其中 Ar_1 可被 1 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、茛满基、茛基或吲哚，各基团任选被 1~3 个 R_2 基团取代；

5 L，连接基，为

C_{1-10} 饱和的或不饱和的支链或直链碳链；

其中一或多个亚甲基任选地独立地被 O、N 或 S 替代；以及

其中所述的连接基任选被 0-2 个氧代基团以及一或多个 C_{1-4} 支链或直链烷基取代，所述烷基可被 1 或多个卤素原子取代；

10 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]吡啶以及咪唑并[4,5-b]吡啶，各基团任选被 1~3 个基团取代，所述的基团选自卤素、 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- $S(O)_m$ 以及苯基氨基，其中所述的苯基环任选被 1~2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷基以及 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

15 b) 四氢吡喃、四氢呋喃、1,3-二氧杂环戊酮、1,3-二氧杂环己酮、1,4-二氧杂环己烷、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、五亚甲基硫醚、五亚甲基亚砷、五亚甲基砷、四亚甲基硫醚、四亚甲基亚砷以及四亚甲基砷，各基团任选被 1~3 个
20 下述基团取代，所述基团选自 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} 烷基以及 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基；

c) C_{1-6} 烷氧基、仲或叔胺，其中氨基氮共价结合至选自 C_{1-3} 烷基以及 C_{1-5} 烷氧基烷基以及苯基的基团上，其中苯基环任选被 1~2 个选自下列的取代基取代：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- $S(O)_r$ 、
25 苯基- $S(O)_t$ ，其中所述的苯基环任选被 1~2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基的取代基取代；

R_1 选自：

a) 任选地为部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链或直链烷基，并任选被 1~3 个的苯基、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、异噁唑基以及异噻唑基杂环基取代；各苯基、
30 萘基或选自上述基团的杂环被 0~5 个选自卤素、任选部分或完全卤代的 C_{1-6}

支链或直链烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 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})烷基氨基羰基的基团取代;

- b) C_{3-7} 环烷基,选自环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基以及二环庚烷基,所述基团任选地为部分或完全卤代的并任选地被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、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 以及NH替代的所述环烷基的类似基团;
- 5 卤代的并任选地被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、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 以及NH替代的所述环烷基的类似基团;

- c) 任选地为部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链链烯基,并且任选被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、异噻唑基以及异噻唑基,并且各苯基、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、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基和二环庚烷基,羟基、氰基、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二(C_{1-3})烷基氨基羰基;
- 10 基、异噻唑基以及异噻唑基,并且各苯基、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、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基和二环庚烷基,羟基、氰基、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二(C_{1-3})烷基氨基羰基;

- d) 选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基的 C_{5-7} 环烯基,其中所述的环烯基任选地被1~3个 C_{1-3} 烷基取代;
- 15 选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基的 C_{5-7} 环烯基,其中所述的环烯基任选地被1~3个 C_{1-3} 烷基取代;

e) 氰基; 以及,

f) 甲氧基羰基、乙氧基羰基以及丙氧基羰基;

- R_2 选自: 任选地为部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、乙酰基、芳酰基、任选地为部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷氧基、卤素、甲氧基羰基以及苯基磺酰基;
- 20 R_2 选自: 任选地为部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、乙酰基、芳酰基、任选地为部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷氧基、卤素、甲氧基羰基以及苯基磺酰基;

R_3 选自:

- 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、肉碱基、蝶啶基(pterindinyl)、二氮杂萘基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基和吲唑基; 其中所述的苯基、萘基或杂环基任选被1~5个取代基取代,所述的取代基选自 C_{1-6} 支链或直链烷基、选自苯基、萘基、如上描述的杂环、任
- 25 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、肉碱基、蝶啶基(pterindinyl)、二氮杂萘基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基和吲唑基; 其中所述的苯基、萘基或杂环基任选被1~5个取代基取代,所述的取代基选自 C_{1-6} 支链或直链烷基、选自苯基、萘基、如上描述的杂环、任
- 30 的取代基选自 C_{1-6} 支链或直链烷基、选自苯基、萘基、如上描述的杂环、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊烷基、环

己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基、二环庚烷基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氰基、任选地为部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基其中所述的杂环部分选自如上描述的基团、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自如上描述的基团、 $NH_2C(O)$ 、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、 $R_6-C(O)-C_{1-5}$ 烷基以及 R_7-C_{1-5} 烷基(R_8)N;

b)稠合的芳基,选自苯并环丁烷基、茛满基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烷基以及苯并环庚烯基;或稠合的杂环基,选自环戊烯并(penteno)吡啶、环己并吡啶、环戊并嘧啶、环己并嘧啶、环戊并吡嗪、环己并吡嗪、环戊并哒嗪、环己并哒嗪、环戊并喹啉、环己并喹啉、环戊并异喹啉、环己并异喹啉、环戊并咪唑、环己并咪唑、环戊并苯并咪唑、环己并苯并咪唑、环戊并苯并噁唑、环己并苯并噁唑、环戊并咪唑、环己并咪唑、环戊并噻吩和环己并噻吩;其中所述的稠合芳基或稠合杂环基环被0~3个选自下列的取代基取代,所述的取代基独立地选自苯基、萘基以及选自吡啶基、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、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、卤素、氰基、任选部分或完全卤代的 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选自如上描述的基团、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自如上描述的基团、 $NH_2C(O)$ 、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、 $R_{11}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基以及 $R_{12}-C_{1-5}$ 烷基(R_{13})N;

c)环烷基,选自环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基和二环庚烷基,其中所述的环烷基可任选地为部分或完全卤代的并可任选地被1~3个 C_{1-3} 烷基取代;

d) C_{5-7} 环烯基,选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基,其中所述的环烯基可任选地被1~3个 C_{1-3} 烷基取代;以及

e)乙酰基、芳酰基、烷氧基羰基烷基或苯基磺酰基;

f)任选地为部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基;

或 R_1 和 R_2 一起任选地形成稠合的苯基或吡啶基环,

并且其中各 R_8 、 R_{13} 独立地为选自: 氢以及任选地为部分或完全卤代的

5 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} 和 R_{12} 独立地为选自: 吗啉、哌啶、
哌嗪、咪唑和四唑;

$m=0, 1, 2$;

$r=0, 1, 2$;

10 $t=0, 1, 2$;

$X=O$ 或 S 以及其生理可接受酸或盐。

在优选的实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘
液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自如在
WO 00/43384 中公开的式 4 的化合物, 其中 Ar_2 为萘基、四氢萘基、茚满基

15 或茚基。

本发明更优选的亚方面包括式 4 化合物的用途, 其中 Ar_2 为萘基。

本发明更优选的亚方面包括如前段所述的式 4 化合物的用途, 其中:

Ar_1 为噻吩或吡唑;

Ar_2 为 1-萘基;

20 L 为 C_{1-6} 饱和的或不饱和的支链或直链碳链, 其中一或多个亚甲基任选
独立地被 O 、 N 或 S 替代; 并且

其中所述的连接基任选被 0-2 个氧代基团和一或多个 C_{1-4} 支链或直链烷
基取代, 其中所述的烷基可被 1 或多个卤素原子取代;

25 R_1 选自支链或直链的 C_{1-4} 烷基、任选地为部分或完全卤代的环丙基以
及环己基, 并且所述基团可任选地被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代;

R_3 选自支链或直链 C_{1-4} 烷基、环丙基、苯基、吡啶基, 各基团任选如
上取代, 烷氧基羰基烷基; 支链或直链 C_{1-6} 烷基; 如上所述的任选取代的环
丙基或环戊基。

30 本发明更优选的亚方面包括如前段所述的式 4 化合物的用途, 其中 Ar_1
为吡唑。

本发明更优选的亚方面包括如前段所述的式 4 化合物的用途, 其中 L

为 C₁₋₅ 饱和的碳链, 其中一或多个亚甲基任选独立地被 O、N 或 S 替代; 并且其中所述的连接基任选被 0-2 个氧代基团和一或多个 C₁₋₄ 支链或直链烷基取代, 所述烷基可被 1 或多个卤素原子取代;

具体优选的 L 的实施方案为丙氧基、乙氧基、甲氧基、甲基、丙基、

- 5 C₃₋₅ 双亚乙基(acetylene)或甲基氨基, 各基团任选如上取代。

更优选的 L 的实施方案为任选取代的乙氧基。

下述化合物为代表性的式 4 的化合物并且根据本发明应该具体值得关注:

- 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)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;

- 15 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;

- 20 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;

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;

- 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-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;

- 30 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;

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;
- 5 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;
- 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 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;
- 20 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;
- 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-(甲氧基甲氧基)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-(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-氧基)丁炔-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-(呋喃-2-基羰氧基)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-(哌啶-1-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-(2-甲氧基甲基吗啉-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-(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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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-乙酰胺基)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;
- 30 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;
- 5 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;
- 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 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;
- 20 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;
- 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;
- 25 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-(2-乙氧基羰基乙烯基)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-(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;
- 1-[5-叔丁基-2-(3-(2-吗啉-4-基-乙基)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-(四氢吡喃-4-基氨基)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-(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-(4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基)-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-(3-苄基脲基)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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 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;
- 30 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;
- 5 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;
- 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;
- 10 1-[5-叔丁基-2-(噻吩-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶基-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;
- 15 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;
- 20 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;
- 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;
- 25 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;
- 30 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;

- 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]二氮杂萘-4-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;
- 10 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;
- 15 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]二氮杂萘-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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-[1,8]二氮杂萘-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

以及其生理可接受酸或盐。

- 5 在具体优选的实施方案中,本发明涉及的用途 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途,其中 p38 激酶抑制剂选自如在 WO 00/43384 中公开的下述式 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;

- 10 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;

- 15 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;

- 20 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;

- 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-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)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-(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-(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;
- 5 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;
- 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;
- 10 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;
- 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-氧基)丁炔-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-(哌啶-1-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-(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;
- 20 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;
- 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;
- 25 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-(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;
- 30 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-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;
- 5 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;
- 10 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;
- 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 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;
- 25 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;
- 30 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;

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;

- 5 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。

具体优选的式 4 化合物为:

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;

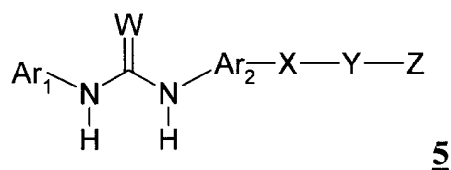
- 10 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-氧代硫吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

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

- 15 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

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。

- 20 在另一优选的实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自如在 WO 00/55139 中公开的式 5 的化合物。



其中:

- 25 Ar₁ 选自: 吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、呋喃和噻吩; 其中 Ar₁ 可被 1 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、茛满基、茛基或吲哚, 各基团任选被 0~3 个 R₂ 基团取代;

X 为:

a) C_{5-8} 环烷基或环烯基, 任选被 0-2 个氧代基团或 0-3 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;

- 5 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, 各基团
 5 任选独立地被 0-3 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- $S(O)_m$ 或卤素取代;

Y 为: 化学键或任选部分或完全卤代的饱和的或不饱和的 C_{1-4} 支链或直链碳链, 其中一或多个亚甲基任选被 O、NH、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 S 替换并且其中 Y 任选独立地被 0-2 个氧代基团和一或多个 C_{1-4} 支链或直链烷基取代,
 10 所述烷基可被 1 或多个卤素原子取代;

Z 为:

- a) 苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、咪唑、呋喃、噻吩、吡喃, 各基团任选被
 1 ~ 3 个选自卤素、 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- $S(O)_m$ 、 $COOH$ 和苯基氨基取代, 其中所述的苯基环任选被 1 ~ 2
 15 个选自卤素、 C_{1-6} 烷基以及 C_{1-6} 烷氧基的基团取代;

- b) 四氢吡喃、四氢呋喃、1,3-二氧杂环戊酮、1,3-二氧杂环己酮、1,4-二氧杂环己烷、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、五亚甲基硫醚、五亚甲基亚砷、五亚甲基砷、四亚甲基硫醚、四亚甲基亚砷或四亚甲基砷, 各基团任选被 1 ~ 3 个选自腈、
 20 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} 烷基以及 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基取代;

- c) C_{1-6} 烷氧基、仲或叔胺, 其中氨基氮共价结合至选自 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、苯基氨基的基团, 其中所述的苯基环任选被 1 ~ 2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 以及苯基- $S(O)_m$ 的基团取代,
 25 其中所述的苯基环任选被 1 ~ 2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代;

R_1 为:

- a) 任选部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链或直链烷基, 所述基团任选被 1 ~ 3
 30 个苯基、萘基或选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、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 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、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 和二(C_{1-3})烷基氨基羰基的基团取代;

- 5 b) 选自环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基和二环庚烷基的 C_{3-7} 环烷基, 各基团任选地为部分或完全卤代的并任选地被 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 的基团替代的所述环烷基的类似物;

- 10 c) 任选部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链链烯基, 所述基团任选被 1~3 个选自 C_{1-5} 支链或直链烷基、苯基、萘基或杂环基的基团取代, 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、异噁唑基以及异噻唑基, 并且各个所述的苯基、萘基或杂环基被 0~5 个选自卤素、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基、二环庚烷基、羟基、腈、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 和单-
15 或二(C_{1-3})烷基氨基羰基的基团取代;

d) C_{5-7} 环烯基, 选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基, 其中所述的环烯基任选被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代;

- 20 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;

- R_2 为: 任选部分或完全卤代的 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、甲氧基羰基或苯基磺
25 酰基;

R_3 为:

- a) 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、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、
30 苯并吡唑基、苯并噻喃基、肉碱基、蝶啶基、二氮杂萘基、萘基吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、嘌呤基和吲唑基的杂环基, 其中所述的苯基、萘基

或杂环基任选被 1~5 个选自下述基团中的取代基所取代：苯基、萘基、选自本段中记载的上述基团的杂环，任选部分或完全卤代的 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、任选地为部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基其中所述的杂环部分选自本段中记载的上述基团、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自本段中记载的上述基团、 $NH_2C(O)$ 、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)稠合的芳基，选自苯并环丁烷基、茚满基、茚基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烷基和苯并环庚烯基；或稠合的杂环基，选自环戊烯并吡啶、环己并吡啶、环戊并嘧啶、环己并嘧啶、环戊并吡嗪、环己并吡嗪、环戊并哒嗪、环己并哒嗪、环戊并喹啉、环己并喹啉、环戊并异喹啉、环己并异喹啉、环戊并吡啶、环己并吡啶、环戊并苯并咪唑、环己并苯并咪唑、环戊并苯并噁唑、环己并苯并噁唑、环戊并咪唑、环己并咪唑、环戊并噻吩和环己并噻吩；其中所述的稠合芳基或稠合杂环基环被 0~3 个选自下述基团的取代基所取代，所述取代基独立地选自苯基、萘基以及杂环基，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、异噻唑基和异噻唑基，任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、卤素、腈、任选部分或完全卤代的 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选自本段中记载的上述基团、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自本段中记载的上述基团、 $NH_2C(O)$ 、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、 $R_{11}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基以及 $R_{12}-C_{1-5}$ 烷基(R_{13})N；

c)环烷基，选自环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基以及二环庚基，其中所述的环烷基为任选部分或完全卤代并被任选 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代；

d)C₅₋₇环烯基,选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基,其中所述的环烯基任选被1~3个C₁₋₃烷基取代;

e)乙酰基、芳酰基、烷氧基羰基烷基或苯基磺酰基;或

5 f)任选部分或完全卤代的C₁₋₆支链或直链烷基;

或R₁和R₂一起可任选地形成稠合的苯基或吡啶基环;

各R₈和R₁₃独立地为选自:氢和任选地为部分或完全卤代的C₁₋₄支链或直链烷基;

10 各R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂独立地为选自吗啉、哌啶、哌嗪、咪唑和四唑;

m为0、1或2;

W为O或S

以及其可药用衍生物。

15 在另一优选的实施方案中,本发明涉及p38激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途,其中p38激酶抑制剂选自如在WO 00/55139中公开的式5的化合物

其中:

Ar₂为萘基、四氢萘基、茚满基或茚基并且

W为O。

20 在另一优选的实施方案中,本发明涉及p38激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途,其中p38激酶抑制剂选自如WO 00/55139在中公开的式5的化合物

其中:

Ar₁选自噻吩和吡唑;

25 X为C₅₋₇环烷基或C₅₋₇环烯基,任选被0-2个氧代基团或0-3个C₁₋₄支链或直链烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄烷基氨基取代;或X为苯基、吡啶、四氢吡啶、嘧啶、咪唑或噻吩,各基团任选独立地被0-3个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或卤素取代;

30 R₁为支链或直链C₁₋₄烷基、环丙基或环己基,任选部分或完全卤代并任选被1~3个C₁₋₃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，各基团任选如上述在最宽方面被取代，如上述在最宽方面中被任选取代的烷氧基羰基烷基或环丙基或环戊基。

在另一优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自如 WO 00/55139 在中公开的式 5 的化合物

其中：

Ar_1 为吡唑；

X 为环戊烯基、环己烯基或环庚烯基，任选被氧代基团或 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，各基团任选独立地被 0-3 个 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- $S(O)_m$ 或卤素取代。

在另一个优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自如 WO 00/55139 在中公开的式 5 的化合物

其中：

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

以及

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、仲或叔胺，其中氨基氮共价结合至选自 C_{1-3} 烷基以及 C_{1-5} 烷氧基烷基、苯基氨基的基团，其中所述的苯基环任选被 1~2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 以及苯基- $S(O)_m$ 取代，其中所述的苯基环任选被 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。

在另一个实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自如在 WO 00/55139 中公开的式 5 的化合物，其中：

Ar_1 为 5-叔丁基-吡唑-3-基；其中吡唑环可被 R_3 取代；

R_3 为支链或直链 C_{1-4} 烷基、苯基、嘧啶基、吡唑基、吡啶基，各基团任选如在上述最宽的方面中描述的方式取代，如在上述最宽的方面中描述的方式取代的烷氧基羰基烷基或环丙基或环戊基。

在另一优选的实施方案中,本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途,其中 p38 激酶抑制剂选自如 WO 00/55139 在中公开的式 5 的化合物,其中 X 为吡啶基。

5 在另一优选的实施方案中,本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途,其中 p38 激酶抑制剂选自如在 WO 00/55139 中公开的的式 5 化合物,其中吡啶基通过 3-吡啶基位置连接到 Ar₁。

在另一优选的实施方案中,本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途,其中 p38 激酶抑制剂选自
10 下面提及的如在 WO00/55139 中公开的式 5 的化合物:

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

15 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;

20 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;

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;

25 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;

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;
- 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;
- 5 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;
- 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-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-(1-氧代-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-(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;
- 15 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;
- 20 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;
- 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;
- 25 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;
- 30 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;

- 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-羧酸甲基酯;
- 5 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;
- 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;
- 10 2-乙酰基氨基 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;
- 15 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;
- 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)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-(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-(二甲基氨基乙基氨基)环己-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-3-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-(苯基-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-苯基乙基氨基)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-(咪喃-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-吡啶-2-基-乙基氨基)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-哌啶-1-基-乙基氨基)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-咪唑-4-基-乙基氨基)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-(吡啶-2-基-甲基氨基)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-(4-甲氧基苯基)乙基氨基)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-(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;
- 15 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;
- 20 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;
- 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;
- 25 -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-(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-羧酸甲基酯;
- 30 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-羧酸甲基酯;

- 5 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-羧酸甲基酯; 以及

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-羧酸甲基酰胺以及其可药用衍生物。

- 10 优选地本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自式 5 的化合物:

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;

- 15 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;

- 20 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;

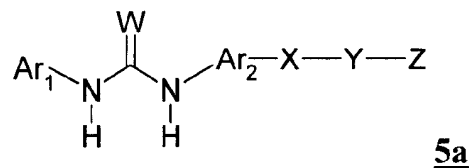
1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-吗啉-4-基甲基-呋喃-2-基)萘-1-基]脲;

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;

- 25 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

其可药用衍生物。

- 30 在另一实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自如在 WO00/55139 中公开的式 5a 的化合物



其中:

Ar₁ 为: 吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、呋喃和噻吩; 其中 Ar₁ 任选被一或多个 R₁、R₂ 或 R₃ 取代;

- 5 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、茚基和吲哚, 各基团任选被 0~3 个 R₂ 基团取代;

X 为:

- 10 C₅₋₈ 环烷基或环烯基, 任选被 1 或 2 个氧代基团或 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;

- 15 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 个选自 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 或卤素的基团取代;

- 20 Y 为: 化学键或任选部分或完全卤代的 C₁₋₄ 饱和的或不饱和的支链或直链碳链, 其中一或多个 C 原子任选被 O、N 或 S(O)_m 替换并且其中 Y 任选独立地被 1 或 2 个氧代基团、腈、苯基、羟基或 1 或多个任选被取代一或多个卤素原子的 C₁₋₄ 烷基取代;

- 25 Z 为: 芳基、茚满基、杂芳基, 所述的杂芳基选自苯并咪唑基、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、噻吩基以及吡喃基, 杂环选自哌嗪基、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]庚烷基、五亚甲基硫基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四亚甲基硫基、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、1,4-二氧杂环己烷基、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、吡咯烷基以及二氧代环戊烷基,各前述 Z 基团任选被取代 1~3 个下述基团取代: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酰基其中所述的杂芳基以及杂环如本段中上述定义、C₁₋₃酰基、氧代、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,其中所述的苯基环任选被 1~2 个下述基团取代: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;
- 10 或 Z 任选被 1~3 个氨基、氨基羰基或氨基-C₁₋₃烷基取代,其中 N 原子任选独立地被氨基 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-单-或二-取代,前述连接至氨基的各烷基以及芳基任选被 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;
- 15 或 Z 任选被 1~3 个如本段中前面所述芳基、杂环或杂芳基取代,各基团反过来任选被卤素、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 N 原子任选独立地被 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烷基或 C₁₋₃烷氧基 C₁₋₃烷基为单-或二-取代,连接至氨基的各前述烷基以及芳基任选被 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、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,
- 20 或 Z 为支链或直链 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₃酰基氨基、腈 C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基-S(O)_m,以及苯基-S(O)_m,其中苯基环任选被 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) 任选地部分或完全卤代的 C₁₋₁₀ 支链或直链烷基,各基团任选被 1~3 个选自下列的基团取代:苯基、萘基或杂环基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基以及异噻唑基;各苯基、萘基或选自上述基团的杂环可被 0~5 个选自下述的基团
- 30

取代：卤素、任选部分或完全卤代的 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、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 和二(C_{1-3}) 烷基氨基羰基；

- 5 b) C_{3-7} 环烷基，选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基以及二环庚基，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；

- 10 c) 任选部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链链烯基，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、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基、二环庚烷基、羟基、腈、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 和单-
15 或二(C_{1-3}) 烷基氨基羰基；

d) C_{5-7} 环烯基，选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基，其中所述的环烯基任选被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代；

e) 腈；或

- 20 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： C_{1-6} 支链或直链烷基，任选部分或完全卤代并任选被腈取代，

或 R_2 为乙酰基、芳酰基、任选地部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷氧基、卤素、甲氧基羰基或苯基磺酰基；

- 25 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、肉碱基、蝶啶基、
30 二氮杂萘基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基和吲唑基，其中所述的苯基、萘基或杂环基任选被 1~5 个选自下述的基团取代：苯基、萘

- 基、选自本段中记载的上述基团的杂环、任选部分或完全卤代的 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、腈、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 硫代烷基、
 5 C_{1-3} 硫代烷基 C_{1-5} 烷基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基其中所述的杂环部分选自本段中记载的上述基团、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自本段中记载的上述基团、 $NH_2C(O)$ 、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- $S(O)_2$ 、
 10 R_4-C_{1-5} 烷基、 R_5-C_{1-5} 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)稠合的芳基，选自苯并环丁烷基、茚满基、茚基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烷基和苯并环庚烯基；或稠合的杂环基，选自环戊烯并吡啶、环己并吡啶、环戊并嘧啶、环己并嘧啶、环戊并吡嗪、环己并吡嗪、环戊并吡嗪、环己并吡嗪、环戊并喹啉、环己并喹啉、环戊并异喹啉、环己并异喹啉、环戊并吡啶、环己并吡啶、环戊并苯并咪唑、环己并苯并咪唑、环戊并苯并噁唑、环己并苯并噁唑、环戊并咪唑、环己并咪唑、环戊并噻吩和环己并噻吩；其中所述的稠合芳基或稠合杂环基环被 0~3 个基团独立地选自下列基团中的取代基所取代：苯基、萘基以及杂环基，所述的杂环基
 15 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基和异噻唑基，任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、卤素、腈、任选部分或完全卤代的 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选自上述的基团、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自
 20 上述的基团、 $NH_2C(O)$ 、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、 $R_{11}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基以及 $R_{12}-C_{1-5}$ 烷基(R_{13})N;

- c)环烷基，选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基以及二环庚基，其中环烷基任选部分或完全卤代并任选地被 1~3
 30 个 C_{1-3} 烷基取代;

- d) C_{5-7} 环烯基, 选自环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基以及二环庚烯基, 其中环烯基任选被 1~3 个 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} 烷基或苯基磺酰基; 或
- 5 f) 任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基;
或 R_1 和 R_2 任选地一起形成稠合苯基或吡啶基环;
各 R_8 和 R_{13} 独立地为选自: 氢和任选部分或完全卤代的 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} 和 R_{12} 独立地为选自吗啉、哌啶、哌
- 10 嗪、咪唑和四唑;
 m 为 0、1 或 2;
 W 为 O 或 S;
其中 X 直接地连接 1 或 2 个 $-Y-Z$, 以及
其可药用衍生物。
- 15 在另一实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多地可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自式 **5a** 的化合物, 其中:
- Ar_2 为萘基、四氢萘基、茚满基或茚基并且
 W 为 O。
- 20 在另一实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多地可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自式 **5a** 的化合物, 其中:
- Ar_1 噻吩或吡唑, 各自独立地被 1~3 个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代;
 X 为:
- 25 C_{5-7} 环烷基或环烯基, 任选被 1 或 2 个氧代基团或 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;
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; 各基团
- 30 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：化学键或任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 饱和的或不饱和的支链或直链碳链，其中一或多个 C 原子任选被 O 或 N 替换，并且其中 Y 任选独立地被 1 或 2 个氧代基团、腈、苯基、羟基或 1 或多个任选被一或多个卤素原子取代地 C_{1-4} 烷基取代；

- 5 Z 为：苯基，杂芳基选自吡啶基、咪唑基、呋喃基和噻吩基，杂环选自吡嗪基、2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚烷基、五亚甲基硫基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四氢呋喃基、吗啉代、硫吗啉代和哌啶基，前述各 Z 基团任选被 1~3 个选自下述的基团所取代：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、吗啉代羰基、 C_{1-3} 酰基、氧代、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 个下述基团所取代：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- $S(O)_m$ 其中所述的苯基环任选被 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；

- 15 或 Z 任选被 1~3 个氨基、氨基羰基或氨基- C_{1-3} 烷基取代，其中 N 原子任选独立地被氨基 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- $S(O)_m$ -为单-或二-取代，连接至氨基的前述各烷基以及芳基任选被 1~2 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

- 20 或 Z 任选被 1~3 个如本段中前面所述的芳基、杂环或杂芳基取代，各基团反过来任选被卤素、 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 N 原子任选独立地被芳酰基、 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} 烷基或苯基为单-或二-取代，其中所述的苯基环
25 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 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或腈 C_{1-4} 烷基；

R₁ 为：

 任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷基；

- 任选部分或完全卤代的环丙基、环丁基、环戊基、环己基以及环庚基，各基团任选被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代，或其中 1~3 个环亚甲基
30 独立地被选自 O、S 和 NH 的基团替代的所述环烷基的类似物；

任选部分或完全卤代的 C_{3-10} 支链链烯基, 各基团任选被 1~3 个 C_{1-5} 支链或直链烷基取代;

环戊烯基和环己烯基, 任选被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代;

R_2 为: C_{1-6} 支链或直链烷基, 任选部分或完全卤代并任选被腈取代;

5 R_3 为:

苯基或杂环基, 所述的杂环基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基以及吡唑基, 其中所述的苯基或杂环基任选被 1~5 个选自下列基团的取代基取代: 苯基、选自本段中记载的上述基团的杂环, 任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙基、环丁基、环戊基、
10 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、腈、任选地为部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 硫代烷基、 C_{1-3} 硫代烷基 C_{1-5} 烷基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基其中所述的杂环部分选自本段中记载的上述基团、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基
15 氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自本段中记载的上述基团、 $NH_2C(O)$ 、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、 $R_6-C(O)-C_{1-5}$ 烷基以及 R_7-C_{1-5} 烷基(R_8)N、羧基-单-或二- (C_{1-5}) -烷基-
20 氨基;

稠合的芳基, 选自苯并环丁烷基、茚满基、茚基; 其中所述的稠合芳基被 0~3 个基团独立地选自下述基团的取代基取代: 苯基、萘基以及杂环基, 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、异噻唑基和异噻唑基,
25 任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、卤素、腈、任选部分或完全卤代的 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选自本段中记载的上述基团、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基其中所述的杂环基部分选自本段中记载的上述基团、 $NH_2C(O)$ 、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、 $R_{10}-C_{1-5}$

30

烷氧基、 $R_{11}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基以及 $R_{12}-C_{1-5}$ 烷基(R_{13})N;

环烷基, 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基, 其中环烷基任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代;

C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基;

5 或 R_1 和 R_2 任选地一起形成稠合苯基或吡啶基环;

各 R_8 和 R_{13} 独立地为选自: 氢和 C_{1-4} 支链或直链烷基任选部分或完全卤代;

并且

各 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地为选自吗啉、哌啶、哌
10 嗪、咪唑和四唑;

其中 X 直接地连接至一个-Y-Z。

在另一实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多地可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自式 **5a** 的化合物, 其中:

15 Ar_1 为吡唑;

X 为:

环戊烯基、环己烯基、环庚烯基, 任选被氧代基团或 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;
苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基哌啶基或嘧啶基, 各基团
20 任选独立地被 1~3 个 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、羟基或卤素取代;

Z 为:

苯基, 杂芳基选自吡啶基、咪唑基以及呋喃基; 杂环选自 2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚烷基、五亚甲基硫基、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、硫吗啉代亚砷和
25 哌啶基, 前述各 Z 基团任选被 1~3 个选自下述基团中的取代基取代: 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、吗啉代羰基、 C_{1-3} 酰基, 氧代、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}
30 烷基- $S(O)_m$ 或苯基- $S(O)_m$ 取代, 其中所述的苯基环任选被 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;

或 Z 任选被 1~3 个氨基、氨基羰基或氨基- C_{1-3} 烷基取代, 其中 N 原子任选独立地为被氨基 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- 前述单-或二-取代, 连接至氨基

5 的各烷基以及芳基任选被 1~2 个卤素、 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 N 原子任选独立地被 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} 烷基或苯基单-或二-取代, 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,

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

R₁ 为:

任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷基;

环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基和环庚烷基, 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

15 甲基被独立地选自 O、S 和 NH 的基团替代的所述环烷基的类似基团;

C_{3-10} 支链链烯基, 任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个 C_{1-3} 支链或直链烷基取代;

环戊烯基和环己烯基, 任选被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代;

20 R₂ 为: C_{1-6} 支链或直链烷基, 任选部分或完全卤代并任选被腈取代;

R₃ 为: 苯基或杂环基, 所述的杂环基选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基以及吡唑基, 其中所述的苯基或杂环基任选被 1~5 个选自下述的基团中的取代基取代: 苯基、选自本段中记载的上述基团的杂环、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、苯基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氧代、腈、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 硫代烷基、 C_{1-3} 硫代烷基 C_{1-5} 烷基、氨基、

25 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、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基;

或 R₃ 为环丙基或环戊基, 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,

30 或 R₁ 和 R₂ 任选地一起形成稠合苯基或吡啶基环。

在另一实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液

分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自式 **5a** 的化合物，其中：

Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、
5 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 或化学键；

X 为：

环己烯基，任选被氧代基团或 1~3 个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基氨基链，各基团可为支链或直链取代；

苯基、吡啶基、吡嗪基、哌啶基或嘧啶基，各基团任选独立地被 1~
10 3 个 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、羟基或卤素取代；

Z 为：苯基，杂芳基选自吡啶基、咪唑基以及呋喃基，杂环选自 2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚烷基、五亚甲基硫基、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、硫吗啉代亚砷和哌啶基，前述 Z 各基团任选被 1~3 个选自下述中的基团的取代基
15 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、吗啉代羰基、 C_{1-3} 酰基、氧代、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 个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基或单-或二- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)氨基、氨基- $\text{S}(\text{O})_m$ 、 C_{1-6} 烷基- $\text{S}(\text{O})_m$ 或苯基- $\text{S}(\text{O})_m$ 取代，其中苯基环任选被 1~2 个卤素、
20 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素或单-或二- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

或 Z 任选被 1~3 个氨基或氨基羰基取代，其中 N 原子任选独立地被氨基 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- $\text{S}(\text{O})_m$ -或芳基 C_{0-3} 烷基- $\text{S}(\text{O})_m$ -单-或二-取代，连接至氨基的前述各烷基以及芳基任选被 1~2 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷
25 氧基取代；

或 Z 为羟基、羟基 C_{1-3} 烷基、卤素、腈、氨基，其中 N 原子任选独立地被 C_{1-3} 烷基、吡啶基 C_{1-2} 烷基、四氢呋喃基 C_{1-2} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 酰基、腈 C_{1-4} 烷基、苯基为单-或二-取代，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- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)氨基取代，

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

R_1 为：任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 支链或直链烷基；

R_2 为: C_{1-3} 支链或直链烷基, 任选部分或完全卤代并任选被腈取代;

R_3 为:

5 苯基或杂环基, 所述的杂环基选自吡啶基、嘧啶基和吡唑基, 其中所述的苯基或杂环基任选被 1~5 个选自任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 支链或直链烷基、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 硫代烷基、 C_{1-3} 硫代烷基 C_{1-5} 烷基、氨基或 $NH_2C(O)$ 取代;
 C_{1-3} 烷氧基羰基;

或 R_3 为环丙基或环戊基, 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。

10 在另一个实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自式 **5a** 的化合物, 其中:

Ar_1 为 5-叔丁基-吡唑-3-基; 其中吡唑环独立地被 1~2 个 R_2 或 R_3 取代;

X 为:

15 环己烯基;

苯基、吡啶基、吡嗪基、哌啶基或嘧啶基, 各基团任选独立地被 C_{1-2} 烷氧基或羟基取代;

Z 为:

20 苯基, 杂芳基选自吡啶基以及呋喃基, 杂环选自 2-氧杂-5-氮杂-二氢[2.2.1]庚烷基、五亚甲基硫基、五亚甲基亚砷基、四氢呋喃基、哌嗪基、吗啉代、硫吗啉代和哌啶基, 前述各 Z 基团任选被 1~3 个 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、氧代、羟基或 $NH_2C(O)$ -取代;

或 Z 为羟基 C_{1-3} 烷基、氨基, 其中 N 原子任选独立地被吡啶基甲基、四氢呋喃基甲基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 酰基或腈 C_{1-4} 烷基单-或二-取代,

25 或 Z 为腈 C_{1-4} 烷基;

R_3 为:

30 苯基或杂环基, 所述的杂环基选自吡啶基、嘧啶基和吡唑基, 其中所述的苯基或杂环基任选被 1~2 个选自任选部分或完全卤代的 C_{1-2} 烷基、任选部分或完全卤代的 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 硫代烷基、 C_{1-2} 硫代烷基 C_{1-3} 烷基、氨基或 $NH_2C(O)$ 取代;

C_{1-3} 烷氧基羰基;

或 R₃ 为环丙基或环戊基, 各基团任选部分或完全卤代并任选被 1 ~ 3 个 C₁₋₃ 烷基取代。

在另一个实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自式 **5a** 的化合物, 其中 X 为吡啶基。

在另一个实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自式 **5a** 的化合物, 其中吡啶基通过 3-吡啶基位置连接至 Ar₁。

优选地, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自式 **5a** 的化合物:

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-[3-(4-吗啉-4-基-甲基苯基)-萘-1-基]-脲;

15 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-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;

20 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;

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;

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-(6-(吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

30 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;
- 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(piperzin)-1-基-5-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;
- 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;
- 10 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;
- 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;
- 15 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;
- 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;
- 20 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;
- 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;
- 25 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-(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;
- 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-(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;
- 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;
- 5 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;
- 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;
- 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;
- 20 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;
- 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;
- 25 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-羧酰胺基吗啉-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-(2-甲基-3-氧代-30 -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;
- 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-(4-(呋喃-2-基-甲基)-3-甲氧基苯基)萘-1-基]-脲;
- 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-(吗啉-4-羰基)吡嗪-2-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-(四氢噻喃-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;
- 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;
- 15 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- γ -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;
- 20 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;
- 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-二氢[2.2.1]庚-5-基-甲基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 25 -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;
- 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;
- 30 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;

- 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;
- 5 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-[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;
- 10 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;
- 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;
- 15 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-(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-四氢噻喃-4-基-氨基)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-(四氢吡喃-4-基-氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 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;
- 25 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-甲亚磺酰基苯基)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-磺酰胺基苯基)萘-1-基]-脲;
- 30 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;

-1-基]-脲;

1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-(四氢噻喃-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-[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;

1-[3-叔丁基-1'-(3-甲硫基丙基)-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;

10 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;

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;

15 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;

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-哌嗪-1-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-(6-(吗啉-4-基-羰基)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-(N,N-二-(2-甲氧基乙基)氨基甲基)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-(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;

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;

30 1-[5-叔丁基-2-(2-甲硫基嘧啶-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-(6-(2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-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-(吡啶-3-基-氧基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲
- 5 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;
- 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;
- 10 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-[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;
- 15 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-(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;
- 20 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(6-(1-氧代-四氢噻喃-4-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-(硫吗啉-4-基-甲基)吡啶-3-基)萘-1-基]-脲;
- 25 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;
- 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;
- 30 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-(3-氨基-4-氨基甲酰基苯基)萘-1-基]-脲;

5 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(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-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;

10 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;

以及其可药用衍生物。

在另一实施方案中,本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途,其中 p38 激酶抑制剂选自下述式

15 **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;

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;

20 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-(吡啶-3-基-甲基氨基甲基)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-(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;

30 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;
- 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;
- 5 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;
- 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;
- 10 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;
- 15 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-羧酰胺基哌啶-1-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-(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;
- 25 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-(6-(四氢噻喃-4-基-氨基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 30 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

- 啉-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-5-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;
- 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;
- 10 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;
- 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;
- 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-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-丙基)吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 20 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-四氢噻喃-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;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(5-(四氢噻喃-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;
- 30 1-[3-叔丁基-1'-(3-甲硫基丙基)-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;

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-甲基噻嘧啶-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-(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;

10 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-四氢噻喃-4-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-(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-(2-(吗啉-4-基-羰基)嘧啶-5-基)萘-1-基]-脲;

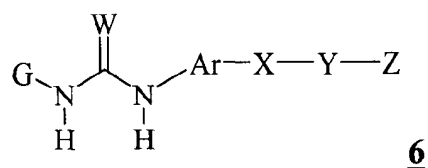
1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-甲基)嘧啶-5-基)萘-1-基]-脲;

20 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

其可药用衍生物。

25 在另一优选的实施方案中,本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途,其中 p38 激酶抑制剂选自如在 WO 00/55139 中公开的式 6 的化合物,



其中:

G 为:

芳香的 C_{6-10} 碳环或饱和的或不饱和的非芳香的 C_{3-10} 碳环;

包含 1 或多个选自 O、N 和 S 杂原子的 6-10 员杂芳基;

包含一或多个选自 O、N 和 S 杂原子的 5-8 员单环杂环;

5 或

8-11 员二环杂环, 包含一或多个选自 O、N 和 S 的杂原子;

其中 G 被 1 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、

10 苯并噻吩基、二氢苯并噻吩基、茚满基、茚基或吲哚基, 各基团任选被一或多个 R_4 或 R_5 取代;

X 为:

C_{5-8} 环烷基或环烯基, 任选被 1 或 2 个氧代基团或 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;

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、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: 化学键或任选部分或完全卤代的饱和的或不饱和的 C_{1-4} 支链或

20 直链碳链, 其中一或多个亚甲基任选被 O、N 或 $S(O)_m$ 替换, 并且其中 Y 任选独立地被 1 或 2 个氧代基团、苯基或 1 或多个任选被一或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基取代;

Z 为:

25 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、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;

30 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、1,4-二氧杂环己基、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、五亚甲基硫基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四亚甲基硫醚、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；
- 5 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、仲或叔胺，其中氨基氮共价结合至 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、
- 10 苯基，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、 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；
- 15 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 以及苯基- $S(O)_m$ ，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 独立地为：
- C_{1-10} 烷基，任选地为部分或完全卤代并任选被 1~3 个选自下列基团中的取代基所取代： C_{3-10} 环烷基、羟基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、
- 20 异噁唑基或异噻唑基；前述各基团任选被 1~5 个选自下列基团的取代基所取代：卤素、任选部分或完全卤代的 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)氨基以及单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基；
- 25 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基或环庚基氧基，各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选部分或完全卤代的 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 替代的所述的环烷基的类似基团；
- 30 苯氧基或苄氧基，各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、 CN 、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代；或其

- 中 1~2 个环次甲基独立地被 N 替代所述的环芳基的类似基团；
环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基或二环庚烷基，各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选地部分或完全卤代的 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 替代的所述的环烷基的类似基团；
5 C_{3-10} 支链或直链链烯基，各基团任选部分或完全卤代并任选地被 1~3 个选自下列基团中的取代基所取代： 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、
10 吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基，前述各基团可被 0~5 个选自下列基团中的取代基所取代：卤素、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基和二环庚烷基、羟基、腈、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二(C_{1-3} 烷基)氨基羰基；
15 C_{3-10} 支链或直链链烯基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地被 1~3 个选自 C_{1-3} 烷基的基团所取代；
20 腈、卤素；
甲氧基羰基、乙氧基羰基以及丙氧基羰基；
甲硅烷基，包含 3 个任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基；
 C_{3-6} 炔基支链或直链碳链，任选部分或完全卤代的，其中一或多个亚甲基任选被 O、NH 或 $S(O)_m$ 替换并且其中所述的炔基任选独立地被 1 或 2 个氧代基团、吡咯烷基、吡咯基，一或多个 C_{1-4} 烷基取代，
25 所述烷基任选被一或多个卤素原子、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 以及 R_5 为
30 任选部分或完全卤代的 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，各基团任选部分或完全卤代的，卤素、腈、甲

氧基羰基、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基-S(O)_m 或苯基磺酰基；
 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 ；
 硝基；或

- 5 任选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 独立地为：
- 10 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、噁唑基、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
 15 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、肉碱基、蝶啶基、二氮杂萘基、
 萘基吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、嘌呤基或吡唑基，前述各基团
 任选被 1~3 个选自下列基团中的取代基所取代：苯基、萘基、如本
 段中前面所述的杂环或杂芳基、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或
 15 直链烷基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、
 二环戊烷基、二环己烷基、二环庚烷基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5}
 烷基、卤素、羟基、氧代、腈、任选部分或完全卤代的 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
 部分如本段中前面所述、硝基、氨基、单-或二-(C_{1-3} 烷基)氨基、苯
 20 基氨基、萘基氨基、杂芳基或杂环氨基其中所述的杂芳基杂环部分
 如本段中前面所述、 $NH_2C(O)$ 、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}
 25 烷基)-氨基；
 稠合的芳基，选自苯并环丁烷基、茚满基、茚基、二氢萘基、四氢
 萘基、苯并环庚烷基以及苯并环庚烯基；或稠合的杂芳基，选自环
 戊烯并吡啶基、环己并吡啶基、环戊并嘧啶基、环己并嘧啶基、环
 戊并吡嗪基、环己并吡嗪基、环戊并哒嗪基、环己并哒嗪基、环戊
 30 并喹啉基、环己并喹啉基、环戊并异喹啉基、环己并异喹啉基、环
 戊并吲哚基、环己并吲哚基、环戊并苯并咪唑基、环己并苯并咪唑

- 基、环戊并苯并噁唑基、环己并苯并噁唑基、环戊并咪唑基、环己并咪唑基、环戊并噻吩基以及环己并噻吩基；其中所述的稠合芳基或稠合杂芳基环独立地为被 0~3 个选自下列基团中的取代基所取代：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、异噁唑基、异噻唑基、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、卤素、腈、任选部分或完全卤代的 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如本段中前面所述、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所述的杂芳基或杂环部分如本段中前面所述、 $NH_2C(O)$ 、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；
- 环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基或二环庚烷基，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 个环亚甲基独立地被 O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代的所述的环烷基的类似基团；
- 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基，各任选被 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，各基团任选部分或完全卤代的或任选被 R_{17} 取代；
- OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-6} 烷基；
- 任选被 R_{19} 取代的氨基或单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基；
- $R_{20}C(O)N(R_{21})$ -、 $R_{22}O$ -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} 链烯基；
- C_{2-6} 炔基支链或直链碳链，任选部分或完全卤代的，其中一或多个亚甲基任选被 O、NH、 $S(O)_m$ 替换并且其中所述的炔基任选独立地被 1 或 2 个选自下列基团中的取代基所取代：氧代基团、吡咯烷基、

吡咯基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基一或多个任选被一或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基、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- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基；或

5 芳酰基；

R_6 为： C_{1-4} 烷基，任选部分或完全卤代并任选被 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} 和 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、氨基或任选部分或完全卤代的单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基；

10 各 R_{11} 和 R_{16} 独立地为：任选部分或完全卤代的氢或 C_{1-4} 烷基；

R_{18} 独立地为：氢或任选独立地被氧代或 R_{25} 取代的 C_{1-4} 烷基；

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

R_{21} 独立地为：氢或任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基；

各 R_{22} 、 R_{23} 和 R_{24} 独立地为：氢、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基，所述的 C_{1-6} 烷基任选地被一或多个 O、N 或 S 所中断，所述的 C_{1-6} 烷基也独立地任选被单-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)氨基取代，各基团任选部分或完全卤代并任选被单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；

或 R_{23} 和 R_{24} 任选地一起形成杂环或杂芳基环；

20 $m=0$ 、1 或 2；

W 为 O 或 S 以及

其可药用衍生物。

在另一优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自

25 式 6 的化合物，其中

G 为：

苯基、萘基、苯并环丁烷基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烷基、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(quinoyl)、
30 异喹啉基、四氢异喹啉基(isoquinoyl)、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、苯并噻吩基、

- 5 苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并氧氮杂环戊酮基(oxazolonyl)、苯并[1,4]噁嗪-3-酮基、苯并二氧代环戊烯基、苯并[1,3]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、吲哚啉酮基、苯邻二甲酰亚胺基；
- 10 氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二氧杂环己烷基、四亚甲基磺酰基、四亚甲基亚砷基、噁唑啉基、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、硫吗啉基、噻唑烷基、二氢噁嗪基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、硫氧杂环己烷基或二硫杂环己烷基；其中G被1或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代；

在另一优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自式 6 的化合物，其中

- 15 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、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、茛满基、茛基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基或吲哚啉酮基，其中 G 被 1 或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代；

- 20 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，各基团任选被一或多个 R_4 或 R_5 基团取代；

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、哌嗪基、哒嗪基或吡嗪基，

Y 为：

- 25 化学键或

C_{1-4} 饱和的或不饱和的碳链，其中碳原子之一任选地被 O、N 或 $S(O)_m$ 替代并且其中 Y 任选独立地被 1 或 2 个氧代基团、苯基或 1 或多个任选被一或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基取代；

Z 为：

- 30 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，各基团

- 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;
- 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、1,4-二氧杂环己基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉代亚砷基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基、四氢嘧啶酮基、五亚甲基硫基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四亚甲基硫基、四亚甲基亚砷基或四亚甲基磺酰基, 其中各基团任选被 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;
- 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 独立地为:
- C_{3-6} 烷基, 任选部分或完全卤代并任选被 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; 前述各基团任选被 1~3 个选自下述基团中的取代基取代: 卤素、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、羟基、腈或任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基;
- 环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、二环戊烷基或二环己烷基, 各基团任选部分或完全卤代并任选地被 1~3 个任选地部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、CN、羟基 C_{1-3} 烷基或苯基取代; 或其中 1~3 个环亚甲基独立地被 O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代的所述
- 的环烷基的类似基团; 或
- 甲硅烷基, 包含 3 个任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基;
- R_2 独立地为: 卤素、 C_{1-3} 烷氧基、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基- $S(O)_m$ 、苯基磺酰基或腈;
- R_3 独立地为:
- 苯基、吗啉代、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基, 各基团任选被 1~3 个选自下述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、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基、二环庚烷基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、氧代、羟基、腈、任选部分或完全卤代的 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

- 或杂环部分如本段中前面所述、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃ 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如本段中前面所述、NH₂C(O)、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基羰基、C₁₋₅ 烷基-C(O)-C₁₋₄ 烷基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、单-或二-(C₁₋₃)
- 5 烷基氨基-C₁₋₅ 烷基、单-或二-(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(R₁₁)N、羧基-单-或二-(C₁₋₅)-烷基-氨基；
- C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，各基团任选部分或完全卤代的或任选被 R₁₇ 取代；
- 10 OR₁₈ 或任选被 OR₁₈ 取代的 C₁₋₆ 烷基；
- 氨基或单-或二-(C₁₋₅ 烷基)氨基，任选被 R₁₉ 取代；
- R₂₀C(O)N(R₂₁)-、R₂₂O-；R₂₃R₂₄NC(O)-；R₂₆CH₂C(O)N(R₂₁)-或 R₂₆C(O)CH₂N(R₂₁)-；
- 被 R₂₃R₂₄NC(O)-取代的 C₂₋₄ 链烯基；或
- 15 C₂₋₄ 炔基支链或直链碳链，任选部分或完全卤代并任选独立地被 1 或 2 个氧代基团、吡咯烷基、吡咯基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或 1 或多个任选被一或多个卤素原子取代的 C₁₋₄ 烷基取代；以及
- R₂₃ 和 R₂₄ 一起任选地形成咪唑基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基或吡啶基
- 20 环。

在另一个优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自式 6 的化合物，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、
- 25 苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、茚满基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基或吲哚啉酮基，其中 G 被 1 或多个 R₁、R₂ 或 R₃ 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，各基团任选独立地被 1~3 个 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
- 30 烷基-S(O)_m 或卤素取代；

Y 为:

化学键或

C_{1-4} 饱和的碳链, 其中碳原子之一任选地被 O、N 或 S 替代并且其中 Y 任选独立地被氧代基团取代;

5 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、吡喃基或吡咯烷基, 各基团任选被 1~2 个 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基取代;

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

C_{1-3} 烷氧基;

各 R_1 独立地为:

15 C_{3-5} 烷基, 任选部分或完全卤代并任选被被 0~3 个卤素取代的苯基, 任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、羟基、腈或任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基取代;

20 环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、二环戊烷基或二环己烷基, 各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、CN、羟基 C_{1-3} 烷基或苯基取代; 以及其中一个环亚甲基被 O 替代的环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、二环戊烷基或二环己烷基的类似基团; 以及

甲硅烷基, 包含 3 个独立地任选部分或完全卤代的 C_{1-2} 烷基;

各 R_2 独立地为: 溴、氯、氟、甲氧基、甲基磺酰基或腈;

各 R_3 独立地为:

25 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, 前述各基团任选被 1~3 个选自任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、卤素、氧代、羟基、腈和任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代;

30 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 各基团任选部分或完全卤代的或任选被 R_{17} 取代;

OR_{18} 或 C_{1-3} 烷基, 任选被 OR_{18} 取代;

氨基或单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基, 任选被 R₁₉ 取代;

R₂₀C(O)N(R₂₁)-、R₂₂O-; R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₆CH₂C(O)N(R₂₁)- 或 R₂₆C(O)CH₂N(R₂₁)-;

被 R₂₃R₂₄NC(O)-取代的 C₂₋₄ 链烯基; 或

5 被吡咯烷基或吡咯基取代的 C₂₋₄ 炔基;

以及

R₂₃ 和 R₂₄ 一起任选地形成吗啉代。

在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选

10 自式 6 的化合物其中

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、茚满基、二氢吲哚基、吲哚酮基或吲哚啉酮基, 其中 G 被 1 或多个 R₁、R₂ 或 R₃ 取代;

Ar 为 1-萘基;

15 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)-

20 或-NH-;

各 R₁ 独立地为:

C₃₋₅ 烷基, 任选部分或完全卤代并任选被苯基取代;

环丙基、环戊烷基、环己烷基和二环戊烷基, 任选被 1~3 个任选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

25 喃基; 或

三甲基甲硅烷基;

各 R₃ 独立地为:

苯基、吗啉基、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, 其中前述任一基团任选被任选部分或完全卤代的

30 C₁₋₂ 烷基取代;

C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 各基团任选部分或完全卤代的或任选被二

- 乙基氨基取代;
 OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-3} 烷基;
 氨基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基, 任选被 R_{19} 取代;
 $CH_3C(O)NH-$ 、 $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ 或
 5 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
 被 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-4} 链烯基; 或
 被吡咯烷基或吡咯基取代的 C_{2-4} 炔基;
 R_{23} 和 R_{24} 为 H 或 R_{23} 和 R_{24} 一起任选地形成吗啉代; 以及
 R_{26} 为吗啉代。
- 10 在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备
 治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选
 自式 6 的化合物
 G 为苯基、吡啶基或萘基, 其中 G 被 1 或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代;
 X 为: 咪唑基或吡啶基;
 15 Y 为: $-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-NH-$;
 Z 为吗啉代;
 各 R_1 独立地为: 叔丁基、仲丁基、叔戊基或苯基;
 R_2 为氯;
 R_3 独立地为: 甲基、甲氧基、甲氧基甲基、羟基丙基、乙酰胺、吗啉
 20 代或吗啉代羰基。
- 在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备
 治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选
 自式 6 的化合物, 其中 X 为吡啶基。
- 在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于
 25 治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选
 自式 6 的化合物, 其中吡啶基通过 3-吡啶基位置与 Ar 相连。
- 优选地本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可
 吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自下述式 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
 30 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
- 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
- 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
- 5 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
- 1-(4-甲硫基-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
- 10 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
- 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
- 15 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
- 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
- 20 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
- 脲
- 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
- 25 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-氰基-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-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-脲
- 1-联苯基-4-基-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
- 30 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
- 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-甲硫基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲
- 5 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
- 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
- 10 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-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
- 15 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
- 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
- 20 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
- 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
- 25 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
- 30 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}-苯甲酸乙基酯

- 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
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
5 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(4-三氟甲硫基-苯基)-脲
5-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-异邻苯二甲酸二
甲基酯
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
10 3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯甲酸乙基酯
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
1-(2-羟基甲基-4-苯基-环己基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-
基]-脲
15 1-(2-甲硫基-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-联苯基-3-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}-苯甲酸
20 甲基酯
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})-
25 苯基)-苯甲酰胺
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-
30 苯甲酰胺
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-吡啶-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}-

5 苯磺酰胺

1-[3-(2-甲基-[1,3]二氧环戊-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

10 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

15 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

20 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]-

25 脲

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

30 1-(4-甲基-联苯基-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
- 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
- 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
- 5 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
- 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 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
- 25 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
- 30 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-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
- 5 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
- 10 1-[5-叔丁基-2-(吗啉-4-羧基)-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
- 以及其可药用衍生物。
- 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-
15 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-(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-联苯基-3-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 20 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;
- 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]-
25 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;
- 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;
- 30 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-(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;
- 5 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-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;
- 10 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;
- 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;
- 15 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;
- 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;
- 20 -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;
- 25 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-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;
- 30 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;

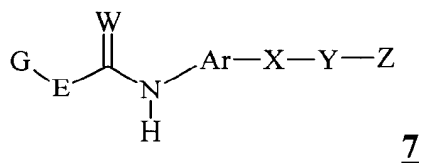
- 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲;
1-[5-(1,1-二甲基-丙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(4-硫吗啉-4-基甲基-苯基)-
萘-1-基]-脲;
1-[5-(1,1-二甲基-丙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-
5 基)-萘-1-基]-脲;
1-[5-(1-氰基-环丙基)-2-甲氧基-苯基]-3-[4-(2-吗啉-4-基甲基-嘧啶-5-
基)-萘-1-基]-脲;
1-[5-叔丁基-2-(1H-吡唑-4-基)-苯基]-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-
萘-1-基]-脲;
10 1-[5-叔丁基-2-(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;
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)-
15 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 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;
3-{4-[3-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-脲基]-萘-1-基}-苯甲酰胺;
4-叔丁基-2-{3-[4-(2-氯-4-吗啉-4-基甲基-苯基)-萘-1-基]-脲基}-苯甲酰
胺;
25 以及其可药用衍生物。
更优选地本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的
可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自下述式 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;
30 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-联苯基-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;
- 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;
- 5 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-
10 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;
- 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;
- 15 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;
- 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)-
20 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;
- 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;
- 25 1-[5-叔丁基-2-(吗啉-4-羧基)-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

以及其可药用衍生物。

- 30 在另一优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗
粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自

如在 WO 00/55139 中公开的式 7 的化合物:



其中:

5 E 为碳或选自 -O-、-NH- 和 -S- 的杂原子;

G 为:

芳香的 C₆₋₁₀ 碳环或非芳香的饱和的或不饱和的 C₃₋₁₀ 碳环;

6-14 员单环、二环或三环杂芳基, 包含 1 或多个选自 O、N 和 S 的杂原子;

10 6-8 员单环杂环, 包含一或多个选自 O、N 和 S 的杂原子;
或

8-11 员二环杂环, 包含一或多个选自 O、N 和 S 的杂原子;

其中 G 任选被一或多个 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
15 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
或多个 R₄ 或 R₅ 取代;

X 为:

20 C₅₋₈ 环烷基或环烯基, 任选被 1 或 2 个氧代基团或 1~3 个 C₁₋₄ 烷基、
C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷基氨基链取代, 各基团可为支链或直链;

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 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、腈、

25 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 或卤素取代;

Y 为: 化学键或任选部分或完全卤代的 C₁₋₄ 饱和的或不饱和的支链或
直链碳链, 其中一或多个 C 原子任选被 O、N 或 S(O)_m 替换并且其中 Y 任
选独立地被 1 或 2 个氧代基团、腈、苯基或 1 或多个任选被一或多个卤素

原子取代的 C_{1-4} 烷基取代;

- Z 为: 芳基, 杂芳基选自吡啶基、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、噻吩基以及吡喃基, 杂环选自四氢嘧啶酮基、环己酮基、环己酰基、2-氧杂-或 2-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚烷基、五亚甲基硫基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰基、四亚甲基硫基、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、1,4-二氧杂环己基、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、吡咯烷基以及二氧代环戊基, 前述各 Z 基团任选被 1~3 个选自下列的基团中的取代基取代: 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、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 个选自下列基团中的取代基取代: 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;

- 或 Z 任选被 1~3 个氨基或氨基- C_{1-3} 烷基取代, 其中 N 原子任选独立地被氨基 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- $S(O)_m$ -单-或二-取代, 连接至氨基的前述各烷基以及芳基任选被 1~2 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;

或 Z 任选被 1~3 个如本段中前面所述的芳基、杂环或杂芳基取代, 各基团反过来任选被卤素、 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 N 原子任选独立地被 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 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 酰基氨基、腈 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m$ 以及苯基- $S(O)_m$ 单-或二-取代, 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 独立地为: 支链或直链 C_{1-10} 烷基, 任选部分或完全卤代, 其中一或多个 C 原子任选地独立地被 O、N 或 $S(O)_m$ 替代并且其中所述的 C_{1-10} 烷基任选被 1~3 个选自下述中的基团的取代基取代: C_{3-10} 环烷基、羟基、氧代、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、二氧代环戊基、异噁唑基或异噻唑基；前述各基团任选被 1~5 个选自下列基团中的取代基取代：卤素、任选部分或完全卤代的 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)氨基以及单-或二(C_{1-3} 烷基)氨基羰基；

或 R_1 为

环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基或环庚基氧基，各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选部分或完全卤代的 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；

苯氧基或苄氧基，各基团任选部分或完全卤代并且任选被 1~3 个任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、腈、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基取代；或其中 1~2 个环次甲基独立地被 N 替代的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、二环戊烷基、二环己烷基或二环庚烷基，各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选部分或完全卤代的 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；

C_{3-10} 支链或直链链烯基，各基团任选部分或完全卤代并且任选被 1~3 个选自下述基团中的取代基取代： 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、异噁唑基或异噻唑基，前述各基团被 1~5 个选自下列基团中的取代基取代：卤素、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基和二环庚烷基、羟基、腈、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二(C_{1-3} 烷基)氨基羰基；任选地被一或多个选自 O、N 和 $S(O)_m$ 的杂原子中断的 C_{3-10} 支链或直链链烯基；

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地被 1~3 个 C_{1-3} 烷基取代；

氧代、腈、卤素；

甲硅烷基，包含 3 个任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基；或

- 5 C_{3-6} 炔基支链或直链碳链，任选部分或完全卤代并且其中一或多个亚甲基任选被 O、NH 或 $S(O)_m$ 替换并且其中所述的炔基任选独立地被下述基团取代：1 或 2 个氧代基团、羟基、吡咯烷基、吡咯基、四氢吡喃基、一或多个任选被取代一或多个卤素原子的 C_{1-4} 烷基、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；

各 R_2 、 R_4 和 R_5 为

- 10 任选部分或完全卤代的 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的，卤素、甲氧基羰基、任选部分或完全卤代的 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；

- 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 原子任选独立地被 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- $S(O)_m$ -单-或二-取代，本段中的前述各基团烷基以及芳基任选部分或完全卤代并任选被 1~2 个 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

各 R_3 独立地为：

- 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、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、肉碱基、蝶啶基、二氮杂萘基、萘基吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、嘌呤基或吲唑基，
- 25 前述各基团任选被 1~3 个选自下列基团中的取代基所取代：苯基、萘基、如本段中前面所述的杂环或杂芳基、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 支链或直链烷基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基、二环庚烷基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、羟基、氧代、腈、任选部分或完全卤代的 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
- 30

- 或杂芳基部分如本段中前面所述、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃ 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杂环部分如本段中前面所述、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-(C₁₋₅ 烷基)氨基、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(R₁₁)N、羧基-单-或二-(C₁₋₅ 烷基)-氨基;
- 稠合的芳基,选自苯并环丁烷基、茚满基、茚基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烷基和苯并环庚烯基;或稠合的杂芳基,选自环戊烯并吡啶基、环己并吡啶基、环戊并嘧啶基、环己并嘧啶基、环戊并吡嗪基、环己并吡嗪基、环戊并哒嗪基、环己并哒嗪基、环戊并喹啉基、环己并喹啉基、环戊并异喹啉基、环己并异喹啉基、环戊并吡啶基、环己并吡啶基、环戊并苯并咪唑基、环己并苯并咪唑基、环戊并苯并噁唑基、环己并苯并噁唑基、环戊并咪唑基、环己并咪唑基、环戊并噻吩基以及环己并噻吩基;其中所述的稠合芳基或稠合杂芳基环独立地被0~3个选自下列基团中的取代基取代: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、任选部分或完全卤代的C₁₋₆ 烷基、卤素、腈、任选部分或完全卤代的C₁₋₃ 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂芳氧基或杂环氧基其中所述的杂芳基或杂环部分如本段中前面所述、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃ 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如本段中前面所述、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 烷基、氨基-C₁₋₅ 烷基、单-或二-(C₁₋₃)烷基氨基-C₁₋₅ 烷基、R₁₂-C₁₋₅ 烷基、R₁₃-C₁₋₅ 烷氧基、R₁₄-C(O)-C₁₋₅ 烷基或R₁₅-C₁₋₅ 烷基(R₁₆)N;
- 环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基或二环庚烷基,各基团任选地为部分或完全卤代并任选被1~3个C₁₋₃ 烷基取代,或其中1~3个环亚甲基独立地被O、S、CHOH、>C=O、>C=S或NH替代的所述的环烷基类似的基团;环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环

- 己烯基或二环庚烯基、各任选被 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，各基团任选部分或完全卤代的或任选被 R_{17} 取代；
5 OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-6} 烷基；
 任选被 R_{19} 取代的氨基或单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基；
 $R_{20}C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$ 或 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ ； $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{23}R_{24}NC(O)-C_{1-3}$ 烷氧基或 $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$ ；
10 被 $R_{23}R_{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-6} 链烯基；
 C_{2-6} 炔基支链或直链碳链，任选部分或完全卤代的，其中一或多个亚甲基任选被 O、NH、 $S(O)_m$ 替换并且其中所述的炔基任选独立地被选自下列基团中的取代基取代：1 或 2 个氧代基团、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、一或多个任选被一或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基、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- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基；
15 C_{1-6} 酰基或芳酰基；
 R_6 为： C_{1-4} 烷基，任选部分或完全卤代并任选被 R_{26} 取代；
20 各 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{17} 、 R_{19} 、 R_{25} 和 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、氨基或任选部分或完全卤代的单-或二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基；
 各 R_{11} 和 R_{16} 独立地为：氢或任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基；
 R_{18} 独立地为：氢或任选独立地被氧代或 R_{25} 取代的 C_{1-4} 烷基；
25 R_{20} 独立地为：任选部分或完全卤代的 C_{1-10} 烷基、苯基或吡啶基；
 R_{21} 独立地为：氢或任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基；
 各 R_{22} 、 R_{23} 和 R_{24} 独立地为：氢、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基，所述的 C_{1-6} 烷基任选地被一或多个 O、N 或 S 中断，所述的 C_{1-6} 烷基也独立地任选被单-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)氨基取代，各基团任选部分或完全卤代并任选被单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基取代；
30

或 R_{23} 和 R_{24} 任选地一起形成杂环基或杂芳基环;

$m=0$ 、1 或 2;

W 为 O 或 S 以及

其可药用衍生物。

- 5 在优选的实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自式 7 的化合物其中:

E 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{O}-$;

W 为 O;

- 10 以及

G 为:

苯基、萘基、苯并环丁烷基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烷基、苯并环庚烯基、茛满基、茛基;

- 15 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、苯并噻吩基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑酮基、苯并[1,4]噁嗪-3-酮基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并[1,3]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-20 -1H-吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚啉酮基、苯邻二甲酰亚胺基、chromoyl; 氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、四氢吡喃基、二氧杂环己基、四亚甲基磺酰基、四亚甲基亚砷基、噁唑啉基、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、25 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、oxocanyl、heptacanyl、硫氧杂环己基或二硫杂环己基;

其中 G 任选被一或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代。

- 30 在另一个实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自式 7 的化合物其中:

E 为-NH-;

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、苯并噻吩基、苯并
 吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、
 5 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
 哚啉酮基, 其中 G 任选被一或多个 R_1 、 R_2 或 R_3 取代;

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, 各基团任选被一或多个 R_4 或 R_5 基团取代;

X 为: 苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、
 10 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; 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:

15 化学键或

C_{1-4} 饱和的或不饱和的碳链, 其中一或多个 C 原子任选地被 O、N
 或 $S(O)_m$ 替代, 并且其中 Y 任选独立地被选自下述基团中的取代基
 所取代: 1 或 2 个氧代基团、腈、苯基或 1 或多个任选被一或多个
 卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基;

20 Z 为: 苯基, 杂芳基选自吡啶基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、
 咪唑基、呋喃基、噻吩基以及吡喃基, 杂环选自 2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]
 庚烷基、四氢嘧啶酮基、五亚甲基硫基、五亚甲基亚砷基、五亚甲基磺酰
 基、四亚甲基硫基、四亚甲基亚砷基四亚甲基磺酰基、四氢吡喃基、四氢
 呋喃基、1,3-二氧代环戊酮基、1,3-二氧杂环己酮基、1,4-二氧杂环己基、吗
 25 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、吡咯烷基以及二氧代环戊基, 各基团任选被 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;

或 Z 任选被如本段中前面所述的苯基、杂环或杂芳基取代, 各取代基
 反过来任选被卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代;

30 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}
 酰基氨基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基, 或氨基单或二

-取代被氨基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基;

各 R_1 独立地为:

5 支链或直链 C_{1-6} 烷基, 任选部分或完全卤代的, 其中一或多个 C 原子任选地独立地被 O、N 或 $S(O)_m$ 替代并且其中所述的 C_{1-6} 烷基任选被 1~3 个 C_{3-6} 环烷基、氧代、苯基、二氧代环戊基、吡咯烷基、呋喃基、异噁唑基或异噻唑基取代; 前述各基团任选被 1~3 个选自卤素、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、羟基、腈和任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基的基团取代;

10 环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、二环戊烷基或二环己烷基, 各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选地部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、腈、羟基 C_{1-3} 烷基或苯基的基团取代; 或其中 1~3 个环亚甲基独立地被 O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 NH 替代的所述的环烷基的类似的基团;

氧代;

15 C_{3-6} 炔基支链或直链碳链, 任选部分或完全卤代的, 其中一或多个亚甲基任选被 O、NH 或 $S(O)_m$ 替换并且其中所述的炔基任选地被选自下列基团中的取代基取代: 1 或 2 个氧代基团、羟基、吡咯烷基、吡咯基、四氢吡喃基、任选被一或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基、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;

20 或

甲硅烷基, 包含 3 个任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基;

R_2 独立地为:

25 任选部分或完全卤代的 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, 各基团任选部分或完全卤代的, 卤素、甲氧基羰基、任选部分或完全卤代的 C_{1-2} 烷基- $S(O)_m$ 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 原子任选地独立地被 C_{1-3} 烷基或芳基 C_{0-3} 烷基单-或二-取代, 或氨基其中 N 原子任选地独立地被 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- $S(O)_m$ -单-或二-取代, 该段中的前述各基团烷基以及芳基任选部分或完全卤代并任选

30

被 1~2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代;

R_3 独立地为:

- 5 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]噁二唑、吡唑基, 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、任选部分或完全卤代的 C_{1-6} 烷基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、二环戊烷基、二环己烷基、二环庚烷基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤素、氧代、羟基、腈、任选部分或完全卤代的 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如本段中前面所述、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所述的杂芳基或杂环部分如本段中前面所述、 $NH_2C(O)$ 、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(R_{11})N、羧基-单-或二- (C_{1-5}) -烷基-氨基;
- 10 C_{1-3} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 各基团任选部分或完全卤代的或任选被 R_{17} 取代;
- OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-6} 烷基;
- 20 任选被 R_{19} 取代的氨基或单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基;
- $R_{20}C(O)N(R_{21})$ -、 $R_{22}O$ -; $R_{23}R_{24}NC(O)$ -; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$ -、 $R_{23}R_{24}NC(O)$ - 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} 链烯基; 或
- 25 任选部分或完全卤代的 C_{2-4} 炔基支链或直链碳链, 其中亚甲基之一任选地被 O 替代并任选独立地被选自下列基团中的取代基取代: 1 或 2 个氧代基团、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 1 或多个任选被一或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基;
- C_{1-3} 酰基; 以及
- 30 R_{23} 和 R_{24} 一起任选地形成咪唑基、哌啶基、吗啉代、哌嗪基或吡啶基环。

在另一个优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自式 7 的化合物其中：

- G 为苯基、吡啶基、吡啶酮基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、
5 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噻唑基、茚满基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基或吲哚啉酮基，其中 G 任选被一或多个 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
10 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

- 15 C_{1-4} 饱和的碳链，其中一或多个 C 原子任选地被 O、N 或 S 替代并且其中 Y 任选独立地被腈或氧代取代；

- 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、吡喃基、吡咯烷基、苯基哌嗪基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、二氧代环戊基、2-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚烷基、吗啉代、硫
20 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，各取代基任选被 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} 酰基氨基、 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；

各 R_1 独立地为：

- 25 任选部分或完全卤代的支链或直链 C_{1-5} 烷基，其中一或多个 C 原子任选地独立地被 O、N 或 $S(O)_m$ 替代并且其中所述的 C_{1-5} 烷基任选被氧代、二氧代环戊基、吡咯烷基、呋喃基或苯基取代，各基团任选被 1~3 个卤素、任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、羟基、腈和任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基的基团取代；
30 环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、二环戊烷基或二环己烷基，各基团任选部分或完全卤代并任选被 1~3 个任选部分或完全卤代

- 的 C_{1-3} 烷基、腈、羟基 C_{1-3} 烷基或苯基取代；以及其中一个环亚甲基被 O 替代的环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、二环戊烷基或二环己烷基的类似的基团；
 氧代；
- 5 任选部分或完全卤代的 C_{2-4} 炔基，其中一或多个亚甲基任选被 O 替换并任选独立地被选自下列基团中的取代基取代：1 或 2 个氧代基团、羟基、吡咯烷基、吡咯基、四氢吡喃基、任选被一或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基、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；
- 10 或
 甲硅烷基，包含 3 个任选部分或完全卤代的 C_{1-2} 烷基；
 各 R_2 独立地为：
 任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷基、任选部分或完全卤代的 C_{1-4} 烷氧基、溴、氯、氟、甲氧基羰基、甲基- $S(O)_m$ 、乙基- $S(O)_m$ ，各基团任选部分或完全卤代的或苯基- $S(O)_m$ ；
 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、腈、硝基或氨基单-或二-取代；
 各 R_3 独立地为：
- 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、吡唑基，前述各基团任选被 1~3 个任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷基、卤素、氧代、羟基、腈和任选部分或完全卤代的 C_{1-3} 烷氧基取代；
 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，任选部分或完全卤代的或任选被 R_{17} 取代；
- 25 OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-3} 烷基；
 任选被 R_{19} 取代的氨基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基；
 $R_{20}C(O)N(R_{21})-$ 、 $R_{22}O-$ ； $R_{23}R_{24}NC(O)-$ ； $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ 、 $NH_2C(O)$ 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} 链烯基；或
- 30 被吡咯烷基或吡咯基取代的 C_{2-4} 炔基；
 C_{1-3} 酰基以及

R_{23} 和 R_{24} 一起任选地形成吗啉代。

在另一优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自式 7 的化合物，其中：

- 5 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、吲哚酮基或吲哚啉酮基，其中 G 任选被一或多个 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、哒嗪基或吡嗪基；

Y 为：化学键或 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{CH}_2(\text{CN})\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2$ 或 $-\text{NH}-$ ；

- 15 Z 为吗啉代、二氧代环戊基、四氢呋喃基、吡啶基、2-氧杂-5-氮杂-二
环[2.2.1]庚烷基、 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} 酰基氨基、 C_{1-3} 烷基磺酰基或脍 C_{1-3} 烷基；

各 R_1 独立地为：

- 20 任选部分或完全卤代的 C_{1-5} 烷基，其中一或多个 C 原子任选地独立地被 O 或 N 替代并且其中所述的 C_{1-5} 烷基任选被氧代、二氧代环戊基、吡咯烷基、呋喃基或任选被 C_{1-3} 烷氧基取代的苯基取代；
环丙基、环戊烷基、环己烷基和二环戊烷基，任选被 1~3 个任选部分或完全卤代的甲基、脍、羟基甲基或苯基取代；或被甲基取代的 2-四氢呋喃基；或

三甲基甲硅烷基；

- 25 丙炔基取代的羟基或四氢吡喃-2-氧基；

R_2 为单-或二- C_{1-3} 酰基氨基、氨基- $\text{S}(\text{O})_m$ 或 $\text{S}(\text{O})_m$ 氨基，其中 N 原子被 C_{1-3} 烷基或苯基单-或二-取代，溴、氯、氟、脍、硝基、氨基、任选部分或完全卤代的甲基磺酰基或苯基磺酰基；

各 R_3 独立地为：

- 30 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]噁二唑或吡唑基，各基团任选被任选部分或完全卤代

的 C_{1-2} 烷基取代;

C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 各基团任选部分或完全卤代的或任选被二乙基氨基取代;

OR_{18} 或任选被 OR_{18} 取代的 C_{1-3} 烷基;

5 任选被 R_{19} 取代的氨基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基;

$CH_3C(O)NH-$ 、 $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ 、 $NH_2C(O)$ 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} 链烯基; 或

被吡咯烷基或吡咯基取代的 C_{2-4} 炔基;

10 C_{1-2} 酰基; 以及

R_{23} 和 R_{24} 为 H 或 R_{23} 和 R_{24} 一起任选地形成吗啉代; 以及

R_{26} 为吗啉代。

在另一优选的实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在用于制备治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自

15 式 7 的化合物其中:

G 为苯基、吡啶基、5-吡啶基、3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]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-吡啶-5-基或 2-萘基, 其中 G 任选被一或多个 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、二氧环戊-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-二甲氧基乙基氨基、乙酰基氨基、甲基磺酰基或氰基乙基;

各 R_1 独立地为: 叔丁基、仲丁基、叔戊基、苯基、四氢吡喃-2-氧基丙炔基、羟基丙炔基、三卤甲基、2,2-二乙基丙酰基或环己烷基;

R_2 为氯、硝基、氨基、腈、甲基磺酰基氨基、二乙酰基氨基、苯基磺酰基氨基、N,N-二(甲基磺酰基)氨基、甲基磺酰基或三卤甲基磺酰基;

R_3 独立地为: 甲基、 C_{1-3} 烷氧基、甲氧基甲基、羟基丙基、二甲基氨基、 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、吗啉代或吗啉代羰基。

在另一优选的实施方案中, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治

疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自其中 X 为吡啶基的式 7 的化合物。

在另一优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自式 7 的化合物，其中吡啶基通过 3-吡啶基位置连接至 Ar。

优选地在另一优选的实施方案中，本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途，其中 p38 激酶抑制剂选自下述式 7 的化合物：

- 1-(4-叔丁基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲；
- 10 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；
- 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；
- 15 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-[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)-丙基酯；
- 20 1-(6-叔丁基-苯并[1,3]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；
- 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；
- 25 1-[5-叔丁基-3-(2,2-二甲基-[1,3]二氧环戊-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；
- 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;

5 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;

1-{5-叔丁基-2-甲基-3-[3-(四氢-吡喃-2-氧基)-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-2-[3-(四氢-吡喃-2-氧基)-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-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;

15 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;

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;

20 1-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯-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-(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;

25 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;

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;

30 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;

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;

5 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]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;

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;

10 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-氯-5-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯甲酸异丙基酯;

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;

15 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;

20 1-[5-叔丁基-3-(2,2-二甲基-[1,3]二氧环戊-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;

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;

25 1-[5-(1-氰基-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;

30 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-[1,3]二氧环戊-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;
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;
5 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;
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;
10 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;
1-(3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-7-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-环戊氧基-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-(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;
20 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;
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;
25 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;
30 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-[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;
- 5 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;
- 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;
- 10 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;
- 1-(5-叔丁基-3-乙基氨基-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;
- 15 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;
- 20 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;
- 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;
- 25 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;
- 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;
- 30 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;
- 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(3-三氟甲磺酰-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
5 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;
- 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;
- 10 1-(6-叔丁基-3-氰基-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-氰基-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-氰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-
15 萘-1-基]-脲;
- 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-苯并噁唑-7-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)-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;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-哌啶-1-基)-萘-1-
25 基]-脲;
- 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-哌啶
-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;
- 30 1-(5-叔丁基-2-甲硫基-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-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 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;
- 1-[4-(6-{[双-(2-氰基-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-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;
- 15 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(1-氧代-四氢-噻喃-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-氰基-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-乙基氨基)-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

- 啉-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)-哌基]-萘-1-基}-吡啶-2-基甲基)-哌嗪-1-羧酸乙基酯;
- 10 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{6-[(2-吡啶-3-基-乙基氨基)-甲基]-吡啶-3-基}-萘-1-基)-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{6-[(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-氰基-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-甲硫基-乙基氨基)-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-氧杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚-5-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-(2,6-二甲基-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-[(2-哌嗪-1-基-乙基氨基)-甲基]-吡啶-3-基}-萘-1-基)-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(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;
- 30 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(吗啉-4-羧基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;

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;

5 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;

10 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;

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-氧基)-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-苯基酯;

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)-甲磺酰胺以及

其可药用衍生物。

在另一优选的实施方案中,本发明涉及 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途,其中 p38 激酶抑制剂选自

25 下述式 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;

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;

30 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;

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-氧基)-丙-1-炔基]-苯基}-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

5 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;

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;

10 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]二氧环戊-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;

15 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;

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-氰基-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;

20 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]二氧环戊-2-基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;

25 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;

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;

30 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;
- 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;
- 5 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;
- 10 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;
- 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;
- 15 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;
- 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;
- 20 1-(5-叔丁基-3-乙基氨基-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;
- 25 -3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(2-甲亚磺酰基-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-[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;
- 30 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;

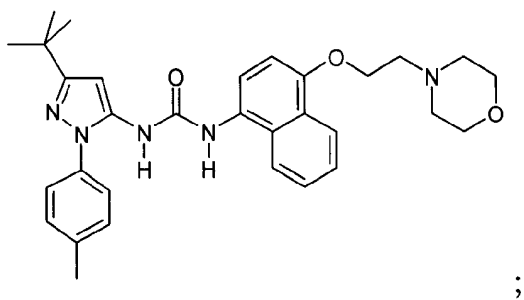
- 1-(1-乙酰基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-丙酰胺;
- 5 1-(5-叔丁基-2-甲基-苯并噁唑-7-基)-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-3-(3-三氟甲磺酰-苯基)-脲;
- N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-脲基}-苯基)-异丁酰胺;
- 10 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-氰基-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;
- 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-(2-吗啉-4-基甲基-嘧啶-5-基)-萘-1-基]-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲硫基-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;
- 30 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;

- 1-[4-(6-{[双-(2-氰基-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-噻喃-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-氰基-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-氰基-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

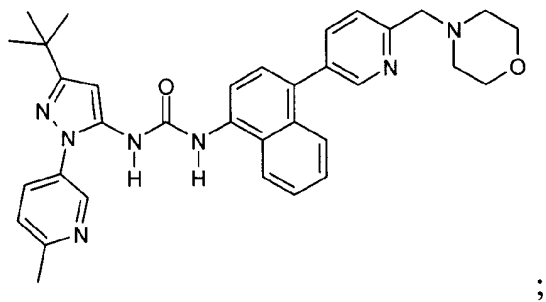
- 甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{6-[4-(3-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-萘-1-基)-脲;
- 5 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(吗啉-4-羰基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-脲;
- 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-吗啉-4-基甲基-吡嗪-2-基)-萘-1-基]-脲;
- 10 1-(6-叔丁基-3-氧代-3,4-二氢-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 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)-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-氧基)-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)-甲磺酰胺以及
- 25 其可药用衍生物。

本发明具体优选的为 p38 激酶抑制剂在制备用于治疗粘液分泌过多的可吸入药物组合物中的用途, 其中 p38 激酶抑制剂选自下述化合物:

实例 1:

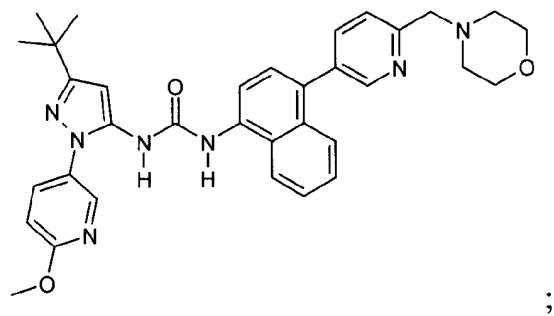


实例 2:

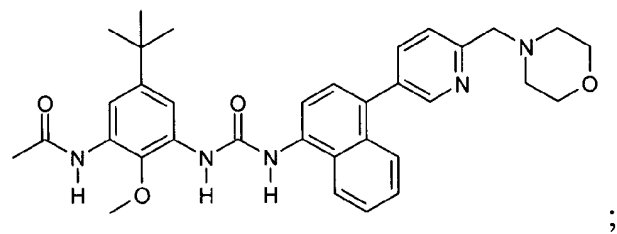


5

实例 3:

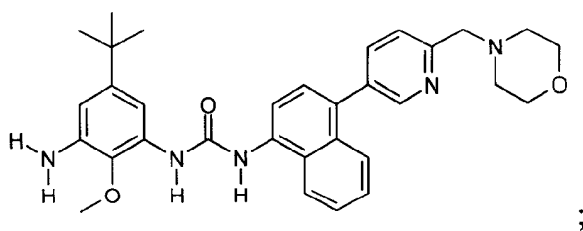
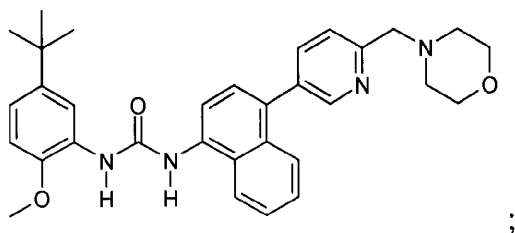


实例 4:

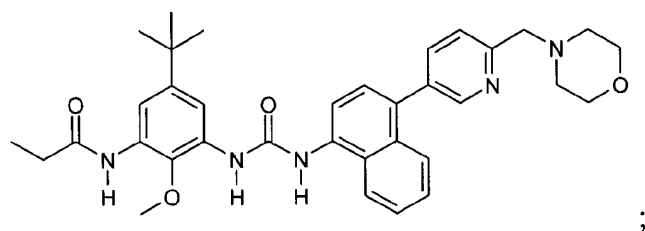


10

实例 5:

实例 6:

5

实例 7:

以及其可药用衍生物。

本发明包括式 1、2、3a、3b、3c、3d、4、5、5a、6 和 7 化合物的可
 10 药用衍生物的使用。"可药用衍生物"指本发明化合物的任何可药用盐或酯，
 或任何其他化合物，所述的化合物对病人给药后能够(直接或间接地)提供
 本发明的化合物、药理活性代谢物或药理活性残留物。药理活性代谢物应
 该理解为指能经酶法或化学方法代谢的任何本发明化合物。其包括，例如，
 式 1、2、3a、3b、3c、3d、4、5、5a、6 和 7 化合物的羟基化的或氧化的
 15 代谢化合物。

前述化合物的可药用盐包括那些衍生自可药用无机和有机酸以及碱的
 盐。合适酸的实例包括氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、
 马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、
 乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。其
 20 其他的酸，如草酸，尽管其本身不可药用，可用于制备用作得到本发明化合
 物以及其可药用酸加成盐的中间体的盐类。衍生自合适碱的盐包括碱金属

(如钠)、碱土金属(如镁)、铵和 $N-(C_1-C_4 \text{ 烷基})_4^+$ 盐。

在本发明范围内术语生理可接受盐与术语可药用盐同义。

另一方面，本发明涉及药用制剂适于吸入包含至少一种 p38 激酶抑制剂治疗有效量的用于治疗粘液分泌过多。

5 根据本发明的可吸入制剂包括可吸入粉末、包含抛射剂的计量气雾剂或不含抛射剂的可吸入溶液。根据本发明的可吸入粉末包含 p38 激酶抑制剂，任选地与生理可接受赋形剂混合。在本发明范围内，术语不含抛射剂的可吸入溶液还包括待用的浓缩物或灭菌可吸入溶液。可用于本发明范围内的制剂将在说明书的下一部分进行更详细的描述。

10 在可吸入药物组合物中，p38 激酶抑制剂可在单次剂量中应用约 100 ~ 10000 μg ，优选地 1000 ~ 9000 μg ，更优选地 1500 ~ 8000 μg 的 p38 激酶抑制剂。本发明范围内的优选药物组合物提供约 2000 ~ 约 7000 μg ，更优选地 2500 ~ 6000 μg 的 p38 激酶抑制剂/单剂量的给药。优选地对需要的病人以每天一次或两次施用药约 3000 ~ 约 5500 μg 的 p38 激酶抑制剂。

15 A) 吸入性粉末：

本发明的吸入性粉末可包含 p38 激酶抑制剂本身或其与合适的生理上可接受的赋形剂的混合物。

若 p38 激酶抑制剂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本发明的吸入性粉末：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。优选使用单糖或双糖，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。

25 本发明的吸入性粉末的范围内，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，为了制备本发明的吸入性粉末，在赋形剂混合物中添加微粉化活性物质 p38 激酶抑制剂，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吸入性粉末的方法为本领域已知的方式。

本发明的吸入性粉末可以同时包含 p38 激酶抑制剂的单一粉末混合物或以仅包含 p38 激酶抑制剂的分开的吸入性粉末形式给药。

包含生理上可接受的赋形剂以及 p38 激酶抑制剂的本发明的吸入性粉末可采用例如 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 p38 激酶抑制剂及任选与生理上可接受的赋形剂组合的吸入性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，包含 p38 激酶抑制剂以及生理上可接受的赋形剂的本发明的吸入性粉末包装在药囊中(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。

该吸入器(Handyhaler), 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。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, 以减少吸入器的些微气流抗性。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。

若本发明的吸入性粉末装入药囊(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 50 毫克吸入性粉末, 以 3 至 45 毫克优选, 以 5 至 40 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 p38 激酶抑制剂的共同或分开剂量。

B) 抛射剂气体所驱动的吸入性气雾剂:

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 p38 激酶抑制剂。可用于制备本发明的吸入性气雾剂的抛射剂气体是本领域已知的。合适的抛射剂气体选自烃类, 如正丙烷、正丁烷
5 或异丁烷以及卤代烃类, 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。

10 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, 如助溶剂、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 p38 激酶抑制剂。根据本发明气雾剂包含例如 0.002 至 5 重量 %、0.01 至 3
15 重量 %、0.015 至 2 重量 % 的 p38 激酶抑制剂。

若 p38 激酶抑制剂呈匀散型时, 活性物质的平均粒径优选高达 10 微米, 以 0.1 至 5 微米优选, 以 1 至 5 微米更佳。

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 p38 激酶抑制剂用于制备上述抛射剂驱动的吸入性气雾剂形式的药物组合物, 所述的组
20 合物与一种或多种适合施用这些气雾剂的吸入器组合。

此外, 本发明涉及 p38 激酶抑制剂用于制备卡管(cartridge)的用途, 当装上适当开关时, 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
25 抛射剂气体的吸入性气雾剂的方法是本领域已知的。

C) 不含抛射剂的吸入性溶液:

特别优选利用根据本发明的 p38 激酶抑制剂制备不含抛射剂的吸入性溶液与悬浮液。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,
30 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。含有 p38 激酶抑制剂的溶液或悬浮液

- 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。
- 5 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, 特别当该等酸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。
- 10 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些化合物。在优选的实施方案中, 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。通常乙二胺四乙酸钠的含量为 0 至 10 毫克/100 毫升的吸入性溶液优选。
- 15 可添加助溶剂与/或其他赋形剂至根据本发明不含抛射剂的吸入性溶液中。优选助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
- 20 在药物上合适的溶剂中配制, 以改善活性物质制剂的性质。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
- 25 与/或本领域已知的其他添加剂。添加剂也包括药学上可接受的盐, 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
- 30 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

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 p38 激酶抑制剂外, 仅包含氯苄烷铵与乙二酸四乙酸钠。另一项优选实施方案中, 不含乙二酸四乙酸钠。

5 根据本发明不含抛射剂的吸入性溶液特别使用可使治疗剂量的少量液体制剂在几秒钟内即雾化形成适合治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。

10 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[®])方便用于产生含有 p38 激酶抑制剂的本发明吸入性气雾剂。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。

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

- 20 - 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,
- 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),
- 25 - 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。

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

30

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 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。

- 5 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文中, 特别是其中的图 1 及其相关说明。

10 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。

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°, 15 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。

20 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。

25 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。藉由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双重 V-型齿轮。

30 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胶或金属环组成。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胶制成，例如注塑形成的材料。治疗用时，则使用生理上安全的材料。

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雾化器(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。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)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)。

- 5 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。

- 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
10 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吸入器。

- 因此,本发明另一方面涉及p38激酶抑制剂用于制备一种药物制剂的
15 用途,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,优选与Respimat[®]组合。优选地,本发明涉及p38激酶抑制剂在用于制备不含抛射剂的吸入性溶液或悬浮液中的用途,特征在于包含根据本发明p38激酶抑制剂组合已知名称为Respimat[®]的装置。此外,本发明涉及上述供吸入用的装置优选Respimat[®]的用途,特征在于其中
20 包含根据本发明上述不含抛射剂的吸入性溶液或悬浮液。

- 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
25 汾丘里原理(Venturi principle)或其他原理,经由超声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为如上述不含抛射剂的吸入性溶液或悬浮液形式的p38激酶抑制剂的用途,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
30 式或携带式雾化器,其可利用汾丘里原理(Venturi principle)或其他原理,经由超声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。

制剂实施例

5 可吸入粉末(填充在胶囊中):

1)

成分	μg/胶囊
实例 1	3500
乳糖	3500
总重	7000

2)

成分	μg/胶囊
实例 1	3000
乳糖	4000
总重	7000

10

3)

成分	μg/胶囊
实例 1	5000
乳糖	5000
总重	10000

4)

成分	μg/胶囊
实例 1	5000
乳糖	2000
总重	7000

5)

成分	μg/胶囊
实例 1	5000
总重	5000

6)

成分	μg/胶囊
实例 2	3500
乳糖	3500
总重	7000

7)

成分	μg/胶囊
实例 2	3000
乳糖	4000
总重	7000

5

8)

成分	μg/胶囊
实例 2	5000
总重	5000

9)

成分	μg/胶囊
实例 3	5000
乳糖	5000
总重	10000

10

10)

成分	μg/胶囊
实例 3	5000
乳糖	2000
总重	7000

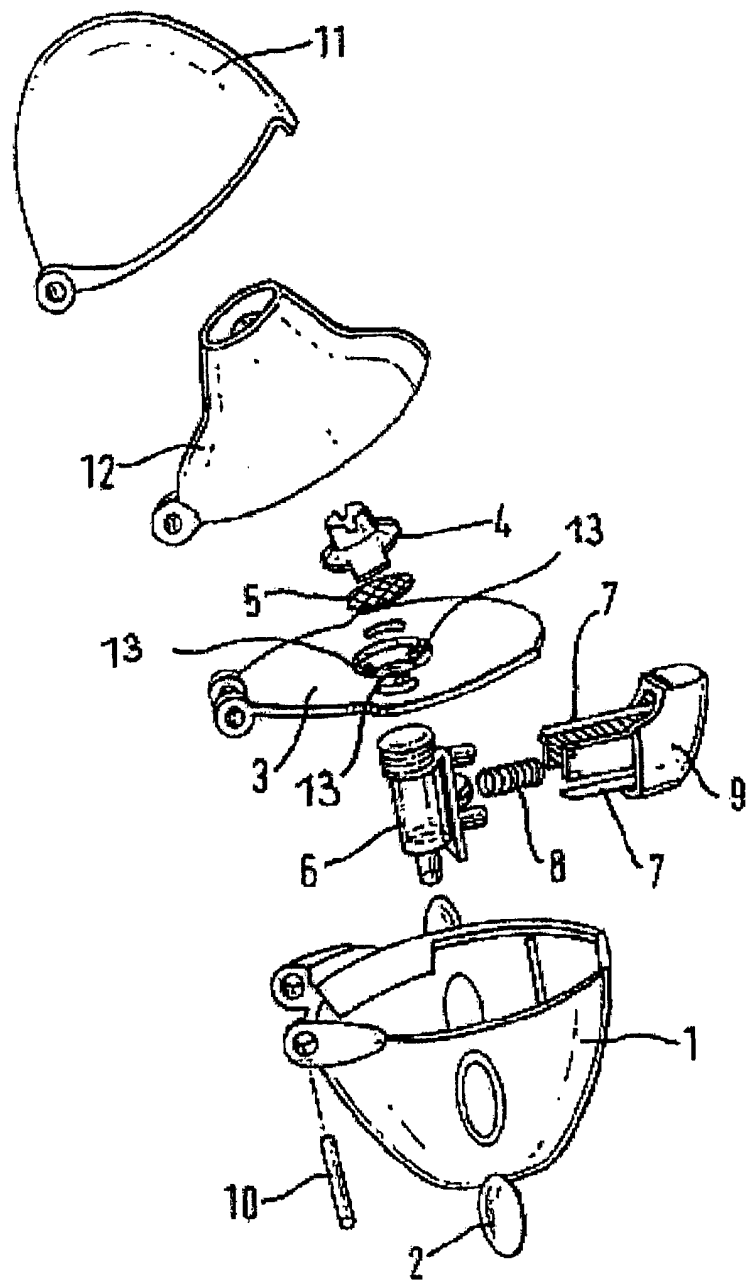


图 1

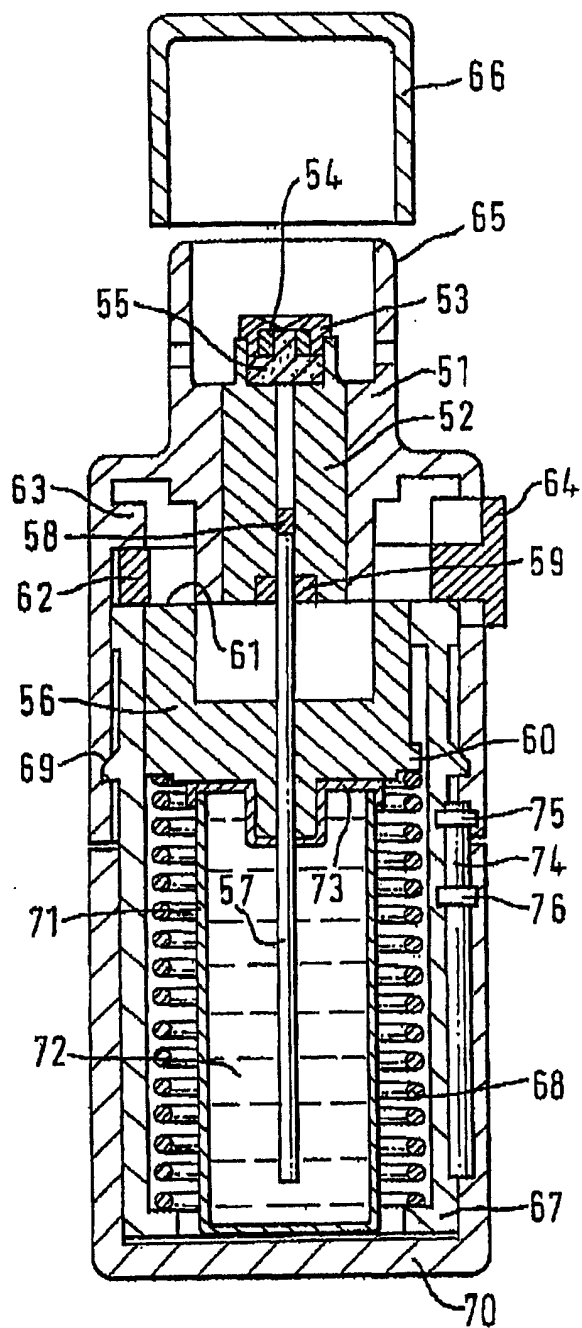


图 2

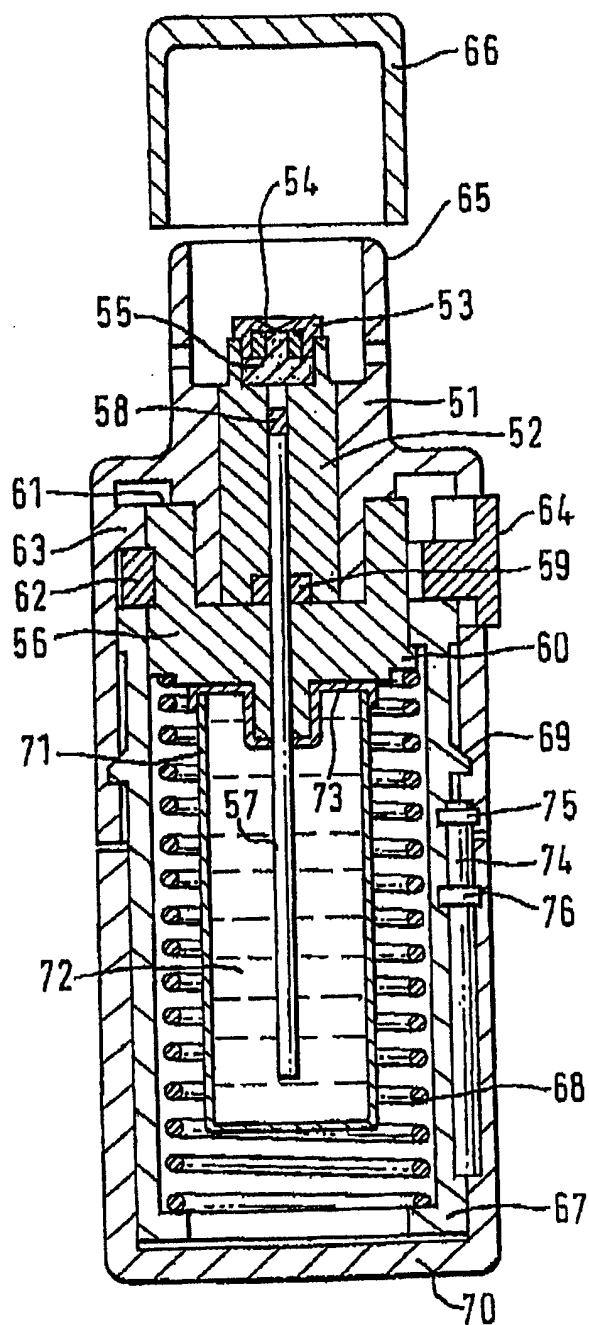


图 3