(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 10 730 T2** 2007.05.16

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 534 282 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 10 730.3**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/06739**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 738 089.6**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/004725**
(86) PCT-Anmeldetag: **26.06.2003**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **15.01.2004**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.06.2005**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **27.12.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.05.2007**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 31/46*** (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
02015231 **09.07.2002** **EP**

(73) Patentinhaber:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 55218 Ingelheim, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:
PAIRET, Michel, 88400 Biberach, DE; MEADE, John, Christopher, 88437 Maselheim, DE; PIEPER, P., Michael, 88400 Biberach, DE

(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN AUS ANTICHOLINERGICA UND P38 KINASE HEMMERN ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN DER ATEMWEGE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue pharmazeutische Zusammensetzungen, die auf neuen Anticholinergika und p38-Kinase-Inhibitoren basieren, auf Verfahren zur Herstellung dieser und auf ihre Verwendung bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Beschreibung der Erfindung

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Zusammensetzungen, die auf neuen Anticholinergika und p38-Kinase-Inhibitoren basieren, Verfahren zur Herstellung dieser und ihre Verwendung bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

[0003] Überraschenderweise wurde gefunden, dass eine unerwartet günstige therapeutische Wirkung, insbesondere eine synergistische Wirkung, bei der Behandlung von Erkrankungen des oberen oder unteren Trakts der Atemwege, insbesondere bei der Behandlung von allergischer oder nicht-allergischer Rhinitis beobachtet werden kann, wenn ein Anticholinergikum oder mehrere Anticholinergika, vorzugsweise ein Anticholinergikum der allgemeinen Formel A, zusammen mit einem p38-Kinase-Inhibitor B oder mehreren p38-Kinase-Inhibitoren B, vorzugsweise mit einem p38-Kinase-Inhibitor B, verwendet wird/werden. Dank dieser synergistischen Wirkung können die pharmazeutischen Kombinationen gemäß der Erfindung in niedrigeren Dosen verwendet werden als dies der Fall ist, wenn die einzelnen Verbindungen in üblicher Weise in Monotherapie eingesetzt werden.

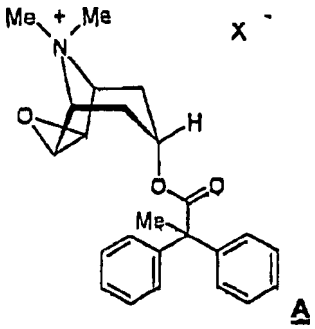
[0004] Die oben genannten Wirkungen werden beobachtet, wenn die zwei Wirkstoffe gleichzeitig in einer Formulierung mit eine einzelnen Wirkstoff verabreicht werden, und auch wenn sie sukzessive in getrennten Formulierungen verabreicht werden. Erfindungsgemäß ist es vorteilhaft, wenn die zwei Wirkstoff-Bestandteile gleichzeitig in einer einzelnen Formulierung verabreicht werden.

[0005] In WO 02/32899 A1 werden Anticholinergika gemäß Formel A der Erfindung für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Asthma und COPD offenbart.

[0006] In WO 00/55139 werden aromatische Verbindungen gemäß den allgemeinen Formeln 5, 5a, 6 und 7 von Verbindung B der Erfindung offenbart. Es wird nahegelegt, dass diese Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen oder pathologischen Zuständen verwendet werden, welche Entzündung involvieren, zum Beispiel chronische Entzündungskrankheiten.

[0007] WO 00/41698 offenbart p38-MAP-Kinase-Inhibitoren für die Behandlung von COPD.

[0008] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet der Ausdruck Anticholinergika A Verbindungen der Formel:



A

worin
X^- ein Anion (Gegenion), vorzugsweise ein Anion, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bezeichnet.

[0009] Vorzugsweise werden solche Salze A angewendet, in denen
X^- ein Anion (Gegenion), vorzugsweise ein Anion, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Chlorid, Bromid, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat, vorzugsweise Bromid, bezeichnet.

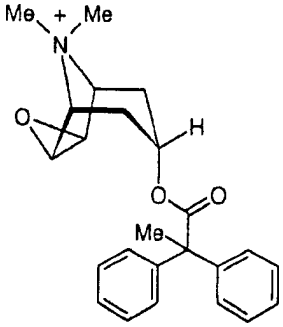
[0010] Bevorzugter werden solche Salze A angewendet, worin

X^- ein Anion (Gegenion), vorzugsweise ein Anion, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Chlorid, Bromid und Methansulfonat, vorzugsweise Bromid, bezeichnet.

[0011] Von besonderer Bedeutung ist das Anticholinergikum der Formel A, worin X^- Bromid bezeichnet.

[0012] Die Salze der Formel A sind aus der internationalen Patentanmeldung WO 02/32899 bekannt.

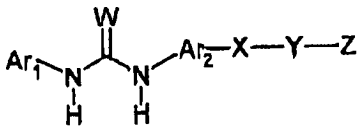
[0013] Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist jede Bezugnahme auf das Kation der Formel



durch Verwendung des Buchstabens A' angezeigt. Jede Bezugnahme auf Verbindungen A umfassen natürlich auch eine Bezugnahme auf das Kation A'.

[0014] Jede Bezugnahme auf Verbindungen A im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung schließt natürlich eine Bezugnahme auf die Salze und/oder Solvate derselben ein.

[0015] Bei einer bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5, wie sie in WO 00/55139 offenbart sind



5

worin
Ar_1 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Thiazol, Furan und Thiophen;
wobei Ar_1 mit einem oder mehreren R_1, R_2 oder R_3 substituiert sein kann;
Ar_2 ist:
Phenyl, Naphthyl, Chinolin, Isochinolin, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin, Benzimidazol, Benzofuran, Indanyl, Indenyl oder Indol, die jeweils gegebenenfalls mit null bis drei R_2-Gruppen substituiert sind;
X ist:

a) ein C_{5-8}-Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit 0–2 Oxo-Gruppen oder 0–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkylamino-Ketten;

b) Phenyl, Furan, Thiophen, Pyrrol, Imidazolyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyridinon, Dihydropyridinon, Maleimid, Dihydromaleimid, Piperidin, Piperazin oder Pyrazin, jeweils gegebenenfalls unabhängig substituiert mit 0–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Halogen;

Y ist:
eine Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, wobei eine oder mehrere Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, NH, S(O), $S(O)_2$ oder S ersetzt sind, und wobei Y gegebenenfalls unabhängig mit 0–2 Oxo-Gruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, das/die mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann/können, substituiert ist;
Z ist:

a) Phenyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyran, die gegebenenfalls mit ein bis drei Gruppen, bestehend aus Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$, COOH und Phenylamino, substituiert sind, wobei der Phenylring gegebenenfalls mit ein

bis zwei Gruppen, bestehend aus Halogen, C_{1-6}-Alkyl und C_{1-6}-Alkoxy, substituiert ist;
b) Tetrahydropyran, Tetrahydrofuran, 1,3-Dioxolanon, 1,3-Dioxanon, 1,4-Dioxan, Morpholin, Thiomorpholin, Thiomorpholinsulfoxid, Pipe-ridin, Piperidinon, Piperazin, Tetrahydropyrimidon, Cyclohexanon, Cyclohexanol, Pentamethylensulfid, Pentamethylensulfoxid, Pentamethylensulfon, Tetramethylensulfid, Tetramethylensulfoxid oder Tetramethylensulfon, die gegebenenfalls mit ein bis drei Gruppen, bestehend aus Nitril, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, Phenylamino-C_{1-3}-alkyl und C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, substituiert sind;
c) C_{1-6}-Alkoxy, sekundäres oder tertiäres Amin, wobei der Aminstickstoff kovalent an Gruppen gebunden ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-3}-Alkyl, C_{1-5}-Alkoxyalkyl, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl, Imidazolyl-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-3}-alkyl, Phenylamino, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$, und Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenylring gegebenenfalls mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert ist;

R_1 ist:
a) verzweigtes oder unverzweigtes C_{3-10}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclischen Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl; wobei jedes derartige Phenyl, Naphthyl oder jeder derartige Heterocyclus aus der hier oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist und mit 0 bis 5 Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{5-8}-Cycloalkenyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$ und Di(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl;
b) C_{3-7}-Cycloalkyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclo-propyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen, oder ein Analogon einer solcher Cycloalkylgruppe, in der ein bis drei Ringmethylengruppen durch Gruppen ersetzt sind, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus O, S, CHOH, >C=O, >C=S und NH;
c) verzweigtes C_{3-10}-Alkenyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei verzweigten oder unverzweigten C_{1-5}-Alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclischen Gruppen substituiert, wobei jede solche heterocyclische Gruppe unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, und wobei jede solche Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe mit 0 bis 5 Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, verzweigtem oder unverzweitem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$ und Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl;
d) ein C_{5-7}-Cycloalkenyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, wobei eine solche Cycloalkenyl-Gruppe gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;
e) Nitril; oder
f) verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkoxycarbonyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkylaminocarbonyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl;

R_2 ist:
ein verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Acetyl, Aroyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Halogen, Methoxycarbonyl oder Phenylsulfonyl;
R_3 ist:
a) eine Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzpyrazolyl, Benzothiofuranyl, Cinnolinyl, Pterindinyl, Phthalazinyl, Naphthypyridinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Purinyl und Indazolyl, wobei eine solche Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe gegebenenfalls mit ein bis fünf Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, Naphthyl, einem Heterocyclus, ausgewählt aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cy-

clopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclopentyl, Bicyclohexyl, Bicycloheptyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sein kann, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteraryloxy, wobei die heterocyclische Gruppierung ausgewählt ist aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, einem Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3})-alkylamino-$S(O)_2$, R_4-C_{1-5}-Alkyl, R_5-C_{1-5}-Alkoxy, R_6-C(O)-C_{1-5}-Alkyl und R_7-C_{1-5}-Alkyl(R_8)N, Carboxy-mono- oder -di-(C_{1-5})-alkylamino;

b) ein kondensiertes Aryl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl, oder ein kondensiertes Heterocyclyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentenopyridin, Cyclohexanopyridin, Cyclopentanopyrimidin, Cyclohexanopyrimidin, Cyclopentanopyrazin, Cyclohexanopyrazin, Cyclopentanopyridazin, Cyclohexanopyridazin, Cyclopentanochinolin, Cyclohexanochinolin, Cyclopentanoisochinolin, Cyclohexanoisochinolin, Cyclopentanoindol, Cyclohexanoindol, Cyclopentanobenzimidazol, Cyclohexanobenzimidazol, Cyclopentanobenzoxazol, Cyclohexanobenzoxazol, Cyclopentanoimidazol, Cyclohexanoimidazol, Cyclopentanothiophen und Cyclohexanothiophen; wobei der kondensierte Aryl- oder kondensierte Heterocyclyl-Ring mit 0 bis 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, Naphthyl und einem Heterocyclus, der ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heterocyclyloxy, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, einem Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-OC(O), C_{1-5}-Alkyl-C(O)- verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkyl, einem Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, R_9-C_{1-5}-Alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkoxy, R_{11}-C(O)-C_{1-5}-Alkyl und R_{12}-C_{1-5}-Alkyl(R_{13})N;

c) Cycloalkyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclopentyl, Bicyclohexyl und Bicycloheptyl, wobei das Cycloalkyl gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;

d) C_{5-7}-Cycloalkenyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, wobei eine solche Cycloalkenyl-Gruppe gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;

e) Acetyl, Aroyl, Alkoxycarbonylalkyl oder Phenylsulfonyl; oder

f) verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;

oder R_1 und R_2 können zusammen gegebenenfalls einen kondensierten Phenyl- oder Pyridinyl-Ring bilden;
jedes R_8 und R_{13} ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
Wasserstoff und verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
jedes R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11} und R_{12} ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Morpholin, Piperidin, Piperazin, Imidazol und Tetrazol;
m ist 0, 1 oder 2;
W ist O oder S, und pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

[0016] Bei einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5, wie sie in WO 00/55139 offenbart sind, wobei:
Ar_2 Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl oder Indenyl ist, und W O ist.

[0017] Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5, wie sie in WO 00/55139 offenbart sind, wobei:
Ar_1 ausgewählt ist aus Thiophen und Pyrazol;
X C_{5-7}-Cycloalkyl oder C_{5-7}-Cycloalkenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 0–2 Oxo-Gruppen oder 0–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy oder C_{1-4}-Alkylamino; oder X ist Phenyl, Pyridin, Tetrahydropyridin, Pyrimidin, Furan oder Thiophen, jeweils gegebenenfalls unabhängig substituiert mit 0–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Halogen;

R_1 verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkyl, Cyclopropyl oder Cyclohexyl ist, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;
R_3 ist verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkyl, Phenyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl oder Pyridinyl, die jeweils gegebenenfalls substituiert sind, wie es oben im breitesten allgemeinen Aspekt beschrieben ist, Alkoxycarbonylalkyl oder Cyclopropyl oder Cyclopentyl, gegebenenfalls substituiert wie es oben im breitesten allgemeinen Aspekt beschrieben ist.

[0018] Bei noch einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5, wie sie in WO 00/55139 offenbart sind, wobei:
Ar_1 Pyrazol ist;
X Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl, gegebenenfalls substituiert mit einer Oxo-Gruppe oder 0–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy oder C_{1-4}-Alkylamino, ist; oder X ist Phenyl, Pyridin, Furan oder Thiophen, jeweils gegebenenfalls unabhängig substituiert mit 0–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Halogen.

[0019] Bei noch einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5, wie sie in WO 00/55139 offenbart sind, worin:
Y $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2CH_2NH-$ oder eine Bindung ist; und
Z ist Phenyl, Imidazol, Furan, Piperazin, Tetrahydrofuran, Morpholin, Thiomorpholin, Thiomorpholinsulfoxid, Piperidin, Pyridin, sekundäres oder tertiäres Amin, worin der Aminostickstoff kovalent an Gruppen gebunden ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-3}-Alkyl und C_{1-5}-Alkoxyalkyl, Phenylamino, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ und Phenyl-$S(O)_m$, worin der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino.

[0020] Bei einer weiteren Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5, wie sie in WO 00/55139 offenbart ist, worin:
Ar_1 5-tert-Butyl-pyrazol-3-yl ist; wobei der Pyrazol-Ring mit R_3 substituiert sein kann;
R_3 verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkyl, Phenyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Pyridinyl, jeweils gegebenenfalls substituiert wie hier oben im breitesten allgemeinen Aspekt beschrieben, Alkoxycarbonylalkyl oder Cyclopropyl oder Cyclopentyl, gegebenenfalls substituiert wie hier oben im breitesten allgemeinen Aspekt beschrieben, ist.

[0021] Bei einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5, wie sie in WO 00/55139 offenbart sind, wobei X Pyridinyl ist.

[0022] Bei einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5, wie sie in WO 00/55139 offenbart sind, wobei das Pyridinyl über die 3-Pyridinyl-Position an Ar_1 gebunden ist.

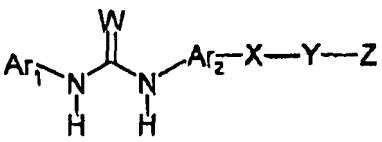
[0023] Bei einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist als den Verbindungen der Formel 5, wie sie in WO 00/55139 offenbart sind, die unten angegeben sind:
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morpholin-4-yl)phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morpholin-4-yl)-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-dimethylaminophenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl)phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl-methyl)phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-fur-2-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-piperdin-1-ylmethyl-phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)methyl-phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3,4-di(morpholin-4-ylmethyl)phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-pyridin-4-yl-methylpyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-tetrahydropyran-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-imidazol-1-ylmethyl)pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[2-(3-Dimethylaminomethylphenyl)-5-(1-methyl-cyclohexyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[2-(5-(1-Methyl-cyclohexyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-methoxy-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-3-(dimethylamino)phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-3-(methylsulfonyl)phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
5-tert-Butyl-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]ureido}thiophen-2-carbonsäuremethylester;
5-tert-Butyl-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]-ureido}thiophen-2-carbonsäuremethylamid;
5-tert-Butyl-1-methyl-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido]-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester;
5-tert-Butyl-1-methyl-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]-ureido}-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylamid;
2-Acetylamino-N-(5-tert-butyl-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}thiophen-2-ylmethyl)acetamid;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-cyclohex-1-enyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-cyclohept-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-cyclohept-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(pyridin-4-yl-methylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(dimethylaminoethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(pyridin-3-yl-methylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(phenylmethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-phenylethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-(4-(3-(furan-2-yl-methylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-imidazol-4-yl-ethylamino)cyclohex-1-enyl)n

aphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(pyridin-2-yl-methylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-(4-methoxyphenyl)ethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-3-oxo-cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(1-oxo-tetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-3-oxo-cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(1-oxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3-oxo-cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-3-oxo-cyclohex-1-enyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-{6-oxo-1-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl}naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-oxo-1-pyridin-4-ylmethyl-piperidin-4-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-oxo-1-pyridin-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-oxo-1-pyridin-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
5-tert-Butyl-3-{3-[4-(6-oxo-1-pyridin-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)naphthalin-1-yl]ureido}thiophen-2-carbonsäuremethylester;
5-tert-Butyl-1-methyl-3-{3-[4-(6-oxo-1-pyridin-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)naphthalin-1-yl]uredio}pyrrol-2-carbonsäuremethylester;
5-tert-Butyl-1-methyl-3-{3-[4-(6-oxo-1-pyridin-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)naphthalin-1-yl]-ureido}-pyrrol-2-carbonsäuremethylamid;
5-tert-Butyl-3-{3-[4-(3-morpholin-4-yl-cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]-ureido}-thiophen-2-carbonsäuremethylester;
5-tert-Butyl-1-methyl-3-{3-[4-(3-morpholin-4-yl-cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]ureido}pyrrol-2-carbonsäuremethylester; und
5-tert-Butyl-1-methyl-3-{3-[4-(3-morpholin-4-yl-cyclohex-1-enyl)naphthalin-1-yl]ureido}pyrrol-2-carbonsäuremethylamid,
und den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

[0024] Vorzugsweise bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den folgenden Verbindungen der Formel 5:
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-morpholin-4-yl-methyl)phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(2-morpholin-4-yl)ethyl)phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-ylmethyl)phenyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-fur-2-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff,
und den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

[0025] Bei einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5a, wie sie in WO 00/55139 offenbart sind.



5a

worin
Ar_1 Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Thiazol, Furan und Thiophen ist;

wobei Ar_1 gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder mehreren R_1, R_2 oder R_3;
Ar_2 ist:
Phenyl, Naphthyl, Chinolin, Isochinolin, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin, Benzimidazol, Benzofuran, Indanyl, Indenyl und Indol, die jeweils gegebenenfalls mit null bis drei R_2-Gruppen substituiert sind;
X ist:
ein C_{5-8}-Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, das gegebenenfalls mit ein bis zwei Oxo-Gruppen oder ein bis drei C_{1-4}-Alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkylamino-Ketten, die jeweils verzweigt oder unverzweigt sind, substituiert ist;
Phenyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Tetrahydropyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridinonyl, Dihydropyridinonyl, Maleimidyl, Dihydromeleimidyl, Piperidinyl, Benzimidazol, 3H-Imidazo-[4,5-b]-pyridin, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl; wobei jedes gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis drei C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkylamino)-carbonyl, $NH_2C(O)$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Halogen;
Y ist:
eine Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, wobei ein oder mehrere C-Atome gegebenenfalls durch O, N oder $S(O)_m$ ersetzt sind, und wobei Y gegebenenfalls unabhängig mit ein oder zwei Oxo-Gruppen, Nitril, Phenyl, Hydroxy oder ein oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen-Atomen, substituiert ist;
Z ist:
Aryl, Indanyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Benzimidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl, Thienyl und Pyranyl, ein Heterocyclus, ausgewählt aus Piperazinyl, Tetrahydropyrimidonyl, Cyclohexanonyl, Cyclohexanolyl, 2-Oxa- oder 2-Thia-5-aza-bicyclo-[2.2.1]-heptanyl, Pentamethylensulfidyl, Pentamethylensulfoxidyl, Pentamethylensulfonyl, Tetramethylensulfidyl, Tetramethylensulf-oxidyl oder Tetramethylensulfonyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,3-Dioxolanonyl, 1,3-Dioxanonyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholinosulfoxidyl, Thiomorpholinosulfonyl, Piperidinyl, Piperi-dinonyl, Pyrrolidinyl und Dioxolanyl, wobei jedes der vorstehend genannten Z gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl, Aroyl, Heteroaroyl, Heterocyclyl-C_{1-3}-acyl, wobei das Heteroaryl und der Heterocyclus wie hier oben in diesem Abschnitt definiert sind; C_{1-3}-Acyl, Oxo, Hydroxy, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl, Imidazolyl-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-3}-alkyl, Nitril-C_{1-3}-alkyl, Nitril, Carboxy, Phenyl, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Amino-$S(O)_m$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert ist;
oder
Z ist gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Amino, Aminocarbonyl oder Amino-C_{1-3}-alkyl, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit Amino-C_{1-6}-alkyl, C_{1-3}-Alkyl, Aryl-C_{0-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy, Aroyl, C_{1-3}-Acyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$- oder Aryl-C_{0-3}-alkyl-$S(O)_m$-, wobei die vorstehend genannten Alkyl und Aryl, die an die Amino-Gruppe gebunden sind, gegebenenfalls mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert sind;
oder
Z ist gegebenenfalls mit ein bis drei Aryl, einem Heterocyclus oder Heteroaryl, wie sie oben in diesem Abschnitt definiert sind, substituiert, die jeweils wiederum gegebenenfalls mit Halogen, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy substituiert sind;
oder
Z ist Hydroxy, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, Halogen, Nitril, Amino, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-6}-Alkyl, Amino-C_{1-6}-alkyl, Aryl-C_{0-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy, Aroyl, C_{1-3}-Acyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$-, Aryl-C_{0-3}-alkyl-$S(O)_m$-, Nitril-C_{1-4}-alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, wobei jedes der vorstehend genannten Alkyl und Aryl, das an die Amino-Gruppe gebunden ist, gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkoxy-heteroaryl-C_{0-3}-alkyl, Heteroaryl-C_{0-3}-alkyl oder Heterocyclyl-C_{0-3}-alkyl, wobei das Heteroaryl und der Heterocyclus wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist;
oder
Z ist verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{1-3}-Acylamino, Nitril-C_{1-4}-alkyl, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ und Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls mit ein bis zwei Halogenenen, C_{1-8}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert ist;
R_1 ist:

a) verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-10}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclischen Gruppen, ausgewählt aus der

Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, substituiert; jedes derartige Phenyl, Naphthyl oder Heterocyclyl, das aus der oben beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, ist mit 0 bis 5 Gruppen substituiert, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Halogen, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{5-8}-Cycloalkenyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$ und Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl;

b) C_{3-7}-Cycloalkyl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclopentyl, Bicyclohexyl und Bicycloheptyl, die jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert sind, oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen durch Gruppen ersetzt sind, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus O, S, CHOH, >C=O, >C=S und NH;

c) verzweigtes C_{3-10}-Alkenyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei verzweigten oder unverzweigten C_{1-5}-Alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclischen Gruppen substituiert, wobei jede heterocyclische Gruppe unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, und jede solche Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe mit 0 bis 5 Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$ und Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl, substituiert ist;

d) ein C_{5-7}-Cycloalkenyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cyclopheptenyl, Cyclohetadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, wobei eine solche Cycloalkenyl-Gruppe gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert ist;

e) Nitril; oder

f) verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkoxycarbonyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkylaminocarbonyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl;

R_2 ist:
verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit Nitril substituiert,
oder R_2 ist Acetyl, Aroyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Halogen, Methoxycarbonyl oder Phenylsulfonyl;
R_3 ist:

a) eine Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzpyrazolyl, Benzothiofuranyl, Cinnolinyl, Pterindinyl, Phthalazinyl, Naphthypridinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Purinyl und Indazolyl, wobei eine solche Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe gegebenenfalls mit ein bis fünf Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Heterocyclyl, ausgewählt aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclopentyl, Bicyclohexyl, Bicycloheptyl, Phenyl-C_{1-5}-Alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-5}-alkyl, C_{1-3}-Thioalkyl, C_{1-3}-Thioalkyl-C_{1-5}-alkyl, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteraryloxy, wobei die heterocyclische Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3})-alkylamino-$S(O)_2$, R_4-C_{1-5}-Alkyl, R_5-C_{1-5}-Alkoxy, R_6-C(O)-C_{1-5}-alkyl und R_7-C_{1-5}-Alkyl-(R_8)N, Carboxy-mono- oder -di-(C_{1-5})-alkylamino;

b) ein kondensiertes Aryl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl, oder ein kondensiertes Heterocyclyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentenopyridin, Cyclohexanopyridin, Cyclopentanopyrimidin, Cyclohexanopyrimidin, Cyclopentanopyrazin, Cyclohexanopyrazin, Cyclopentanopyridazin, Cyclohexanopyridazin, Cyclopentanochinolin, Cyclohexanochinolin, Cyclopentanisochinolin, Cyclohexanoisochinolin, Cyclopentanoindol, Cyclohexanoindol, Cyclopentanobenzimidazol, Cyclohexanobenzimidazol, Cyclopentanobenzoxazol, Cyclohexanobenzoxazol, Cyclopentanoimidazol, Cyclohexanoi-

midazol, Cyclopentanothiophen und Cyclohexanothiophen; wobei der kondensierte Aryl- oder kondensierte Heterocyclyl-Ring mit 0 bis 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, Naphthyl und Heterocyclyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heterocyclyloxy, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-OC(O), C_{1-5}-Alkyl-C(O)- verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, R_9-C_{1-5}-Alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkoxy, R_{11}-C(O)-C_{1-5}-alkyl und R_{12}-C_{1-5}-Alkyl(R_{13})N;

c) Cycloalkyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclopentyl, Bicyclohexyl und Bicycloheptyl, wobei das Cycloalkyl gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;

d) C_{5-7}-Cycloalkenyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, wobei eine solche Cycloalkenyl-Gruppe gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert ist;

e) Acetyl, Aroyl, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-6}-alkyl oder Phenylsulfonyl; oder

f) verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;

oder R_1 und R_2 bilden zusammen genommen gegebenenfalls einen kondensierten Phenyl- oder Pyridinyl-Ring;
jedes R_8 und R_{13} ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
jedes R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11} und R_{12} ist unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, die aus Morpholin, Piperidin, Piperazin, Imidazol und Tetrazol besteht;
m ist 0, 1 oder 2;
W ist O oder S;
wobei X direkt an ein oder zwei -Y-Z gebunden ist;
und den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

[0026] Bei einer anderen Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B aus den Verbindungen der Formel 5a ausgewählt ist, wobei:
Ar_2 Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl oder Indenyl ist, und
W O ist.

[0027] Bei einer anderen Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5a, worin:
Ar_1 Thiophen oder Pyrazol, jeweils unabhängig substituiert mit ein bis drei R_1, R_2 oder R_3, ist;
X ist:
ein C_{5-7}-Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei Oxo-Gruppen oder ein bis drei C_{1-4}-Alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkylamino-Ketten, die jeweils verzweigt oder unverzweigt sind;
Phenyl, Indanyl, Furanyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Tetrahydropyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridinonyl, Piperidinyl, Benzimidazol oder Piperazinyl, die jeweils gegebenenfalls unabhängig substituiert sind mit ein bis drei C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl-amino)-carbonyl, $NH_2C(O)$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Halogen;
Y ist:
eine Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, wobei ein oder mehrere C-Atome gegebenenfalls durch O oder N ersetzt sind, und wobei Y gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Nitril, Phenyl, Hydroxy oder ein oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Halogenatom oder mehreren Halogenatomen;
Z ist:
Phenyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Pyridinyl, Imidazolyl, Furanyl und Thienyl, einem Heterocyclus, ausgewählt aus Piperazinyl, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, Pentamethylensulfidyl, Pentamethylensulfoxidyl, Pentamethylensulfonyl, Tetrahydrofuranyl, Morpholino, Thiomorpholino und Piperidinyl, wobei jedes der vorgenannten Z gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl, Aroyl, Morpholinocarbonyl, C_{1-3}-Acyl, Oxo, Hydroxy, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl, Imidazo-

lyl-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-3}-alkyl, Nitril-C_{1-3}-alkyl, Nitril, Carboxy, Phenyl, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)amino, Amino-$S(O)_m$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino;
oder
Z ist gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Amino, Aminocarbonyl oder Amino-C_{1-3}-alkyl, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit Amino-C_{1-6}-alkyl, C_{1-3}-Alkyl, Aryl-C_{0-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy, Aroyl, C_{1-3}-Acyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$- oder Aryl-C_{0-3}-alkyl-$S(O)_m$-, wobei die vorstehend genannten Alkyl und Aryl, die an die Amino-Gruppe gebunden sind, jeweils gegebenenfalls mit ein bis zwei Halogenenen, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy substituiert sind;
oder
Z ist gegebenenfalls mit ein bis drei Aryl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, wie sie oben in diesem Abschnitt definiert sind, substituiert, die jeweils wiederum gegebenenfalls mit Halogen, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy substituiert sind;
oder
Z ist Hydroxy, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, Halogen, Nitril, Amino, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit Aroyl, C_{1-3}-Acyl, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-5}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-3}-alkyl, Nitril-C_{1-4}-alkyl oder Phenyl, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino,
oder
Z ist verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy oder Nitril-C_{1-4}-alkyl;
R_1 ist:
verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und das gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert ist, oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen durch Gruppen ersetzt sind, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus O, S und NH;
verzweigtes C_{3-10}-Alkenyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit ein bis drei verzweigten oder unverzweigten C_{1-5}-Alkyl substituiert ist;
Cyclopentenyl und Cyclohexenyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen;
R_2 ist:
verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit Nitril substituiert;
R_3 ist:
Phenyl oder eine heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Pyrazolyl, wobei eine solche Phenyl- oder heterocyclische Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis fünf Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, einem Heterocyclus, ausgewählt aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclopentyl, Bicyclohexyl, Bicycloheptyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-5}-alkyl, C_{1-3}-Thioalkyl, C_{1-3}-Thioalkyl-C_{1-5}-alkyl, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy, wobei die heterocyclische Gruppierung ausgewählt ist aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, einem Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3})-alkylamino-$S(O)_2$, R_4-C_{1-5}-Alkyl, R_5-C_{1-5}-Alkoxy, R_6-C(O)-C_{1-5}-alkyl und R_7-C_{1-5}-Alkyl(R_8)N, Carboxy-mono- oder -di-(C_{1-5})-alkyl-amino;
ein kondensiertes Aryl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, wobei das kondensierte Aryl mit 0 bis 3 Gruppen substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, Naphthyl und Heterocyclyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heterocyclyloxy, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkyl-aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-OC(O), C_{1-5}-Alkyl-C(O)- verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, R_9-C_{1-5}-Alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkoxy, R_{11}-C(O)-C_{1-5}-alkyl und R_{12}-C_{1-5}-Alkyl(R_{13})N;

Cycloalkyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, wobei das Cycloalkyl gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert ist;
C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-6}-alkyl;
oder R_1 und R_2 zusammen genommen gegebenenfalls einen kondensierten Phenyl- oder Pyridinyl-Ring bilden;
jedes R_8 und R_{13} ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
und
jedes R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11} und R_{12} ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Morpholin, Piperidin, Piperazin, Imidazol und Tetrazol;
wobei X direkt an ein -Y-Z gebunden ist.

[0028] Bei einer anderen Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B aus den Verbindungen der Formel 5a ausgewählt ist, wobei:
Ar_1 Pyrazol ist;
X ist:
Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, gegebenenfalls substituiert mit einer Oxo-Gruppe oder ein bis drei C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy oder C_{1-4}-Alkylamino-Ketten, die jeweils verzweigt oder unverzweigt sind;
Phenyl, Furanyl, Thienyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Piperidinyl oder Pyrimidinyl, jeweils gegebenenfalls unabhängig substituiert mit ein bis drei C_{1-2}-Alkyl, C_{1-2}-Alkoxy, Hydroxy oder Halogen;
Z ist:
Phenyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Pyridinyl, Imidazolyl und Furanyl, einem Heterocyclus, ausgewählt aus 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, Pentamethylensulfidyl, Pentamethylensulfoxidyl, Pentamethylensulfonyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Piperazinyl, Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholinosulfoxid und Piperidinyl,
wobei jedes der vorstehend genannten Z gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl, Aroyl, Morpholinocarbonyl, C_{1-3}-Acyl, Oxo, Hydroxy, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl, Imidazolyl-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-3}-alkyl, Nitril-C_{1-3}-alkyl, Nitril, Carboxy, Phenyl, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, Amino-$S(O)_m$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Phenyl-$S(O)_m$, worin der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino;
oder
Z ist gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Amino, Aminocarbonyl oder Amino-C_{1-3}-alkyl, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit Amino-C_{1-6}-alkyl, C_{1-3}-Alkyl, Aryl-C_{0-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy, Aroyl, C_{1-3}-Acyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$-, Pyridinyl-C_{0-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{0-3}-alkyl oder Aryl-C_{0-3}-alkyl-$S(O)_m$-, wobei
jedes der vorgenannten Alkyl- und Aryl, die an die Aminogruppe gebunden sind, gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy;
oder
Z ist Hydroxy, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, Halogen, Nitril, Amino, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-6}-Alkyl, Pyridinyl-C_{0-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{0-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Acyl, Nitril-C_{1-4}-alkyl oder Phenyl, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino,
oder
Z ist verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy oder Nitril-C_{1-4}-alkyl;
R_1 ist:
verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert;
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl und Cycloheptanyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert, oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen durch Gruppen ersetzt sind, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus O, S und NH;
verzweigtes C_{3-10}-Alkenyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit ein bis drei verzweigten oder unverzweigten C_{1-3}-Alkyl substituiert ist;
Cyclopentenyl und Cyclohexenyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen;
R_2 ist:
ein verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit Nitril;
R_3 ist:

eine Phenyl- oder heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Pyrazolyl, wobei eine solche Phenyl- oder heterocyclische Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis fünf Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Phenyl, einem Heterocyclus, ausgewählt aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, C_{1-3}-Thioalkyl, C_{1-3}-Thioalkyl-C_{1-5}-alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino, $NH_2C(O)$ oder ein Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkyl-aminocarbonyl,
C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-6}-alkyl;
oder
R_3 ist Cyclopropyl oder Cyclopentyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert,
oder R_1 und R_2 bilden zusammen genommen einen kondensierten Phenyl- oder Pyridinyl-Ring.

[0029] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5a, wobei:
Y ist:
$-CH_2-$, $-O-(CH_2)_{0-3}-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2CH_2-NH-$, $NH-CH_2CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, -NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-, -CH(OH)-, $-CH_2(CH_2CH_3)$ oder eine Bindung;
X ist:
Cyclohexenyl, gegebenenfalls substituiert mit einer Oxo-Gruppe oder ein bis drei C_{1-4}-Alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkylamino-Ketten, die jeweils verzweigt oder unverzweigt sind;
Phenyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Piperidinyl oder Pyrimidinyl, die jeweils gegebenenfalls unabhängig substituiert sind mit ein bis drei C_{1-2}-Alkyl, C_{1-2}-Alkoxy, Hydroxy oder Halogen;
Z ist:
Phenyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Pyridinyl, Imidazolyl und Furanyl, einem Heterocyclus, ausgewählt aus 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, Pentamethylensulfidyl, Pentamethylensulfoxidyl, Pentamethylensulfonyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Piperazinyl, Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholinosulfoxid und Piperidinyl,
wobei jedes der vorstehend genannten Z gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl, Aroyl, Morpholinocarbonyl, C_{1-3}-Acyl, Oxo, Hydroxy, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl, Imidazolyl-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-3}-alkyl, Nitril-C_{1-3}-alkyl, Nitril, Carboxy, Phenyl, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Amino-$S(O)_m$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino;
oder
Z ist gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Amino oder Aminocarbonyl, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit Amino-C_{1-6}-alkyl, C_{1-3}-Alkyl, Aryl-C_{0-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy-$_{1-3}$-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy, Aroyl, C_{1-3}-Acyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$- oder Aryl-C_{0-3}-alkyl-$S(O)_m$- wobei jedes der vorstehend genannten Alkyl und Aryl, das an die Aminogruppe gebunden ist, gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy;
oder
Z ist Hydroxy, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, Halogen, Nitril, Amino, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-3}-Alkyl, Pyridinyl-C_{1-2}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-2}-alkyl, C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Acyl, Nitril-C_{1-4}-alkyl, Phenyl, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino,
oder
Z ist verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy oder Nitril-C_{1-4}-alkyl;
R_1 ist:
verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert;
R_2 ist:
ein verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-3}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit Nitril substituiert ist:
R_3 ist:
Phenyl oder eine heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl und Pyrazolyl, wobei ein solches Phenyl oder eine solche heterocyclische Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis fünf Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-3}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teil-

weise oder vollständig halogeniert ist, C_{1-3}-Thioalkyl, C_{1-3}-Thioalkyl-C_{1-5}-alkyl, Amino oder $NH_2C(O)$;
C_{1-3}-Alkoxycarbonyl;
oder
R_3 ist Cyclopropyl oder Cyclopentyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert.

[0030] Bei einer weiteren Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5a, wobei:
Ar_1 ist:
5-tert-Butyl-pyrazol-3-yl, wobei der Pyrazol-Ring unabhängig mit ein bis zwei R_2 oder R_3 substituiert ist;
X ist:
Cyclohexenyl;
Phenyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Piperidinyl oder Pyrimidinyl, die jeweils gegebenenfalls unabhängig substituiert sind mit C_{1-2}-Alkoxy oder Hydroxy;
Z ist:
Phenyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Pyridinyl und Furanyl, einem Heterocyclus, ausgewählt aus 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, Pentamethylensulfidyl, Pentamethylensulfoxidyl, Tetrahydrofuranyl, Piperazinyl, Morpholino, Thiomorpholino und Piperidinyl,
wobei jedes der vorstehend genannten Z gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl, C_{1-3}-Alkoxy, Oxo, Hydroxy oder $NH_2C(O)$-;
oder
Z ist Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, Amino, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit Pyridinylmethyl, Tetrahydrofuranylmethyl, C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Acyl oder Nitril-C_{1-4}-alkyl,
oder
Z ist Nitril-C_{1-4}-alkyl;
R_3 ist:
Phenyl oder eine heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl und Pyrazolyl, wobei eine solche Phenyl- oder heterocyclische Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-2}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{1-2}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{1-2}-Thioalkyl, C_{1-2}-Thioalkyl-C_{1-3}-alkyl, Amino oder $NH_2C(O)$;
C_{1-3}-Alkoxycarbonyl;
oder
R_3 ist Cyclopropyl oder Cyclopentyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen.

[0031] In noch einer weiteren Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5a, wobei X Pyridinyl ist.

[0032] In noch einer weiteren Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 5a, wobei das Pyridinyl in der 3-Pyridinyl-Position an Ar_1 gebunden ist.

[0033] Vorzugsweise bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den folgenden Verbindungen der Formel 5a:
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-morpholin-4-yl-methylphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[3-(4-morpholin-4-yl-methylphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morpholin-4-yl-methylfuran-2-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-methyl)cyclohexenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(4-morpholin-4-yl)ethylphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-dimethylaminomethylphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff:
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morpholin-4-yl-methyl)pyridin-2-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-parazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-(morpholin-4-yl)-ethylamino)-cyclohexenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3yl]-3-[4-(3,4-(morpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-methylpiperazin-1-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-(pyridin-2-yl)-ethylamino)-cyclohexenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(2-(pyridin-4-yl)-ethylaminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(pyridin-3-yl-methylaminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3,4-dimethoxyphenylmethyl)-3-hydroxyphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morpholin-4-yl-methyl)-imidazol-1-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morpholin-4-yl-methyl)-imidazol-1-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(furan-3-yl-methyl)-3-hydroxyphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(4-hydroxybutylamino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(pyridin-3-yl-methyl)-3-hydroxyphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(4-methyl-3-carbamylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(imidazol-2-yl-methyl)-3-hydroxyphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3-hydroxymorpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(N-2-methoxyethyl-N-methylaminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(4-hydroxymorpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl-methyl)-cyclohexenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(tetrahydrofuran-3-yl-methyl)-3-hydroxyphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(N,N-di-(2-methoxyethyl)-aminomethyl)-phenyl-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(3-cyanopropoxy)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-morpholin-4-yl-methylpiperidinyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(N,N-di-(2-cyanoethyl)-aminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(1-morpholin-4-yl-indan-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(furan-2-yl-methyl)-3-hydroxyphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(thiomorpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3-carboxamidomorpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(2-methyl-3-oxo-piperizin-1-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;

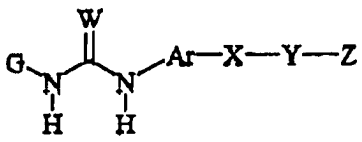
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(4-hydroxybutyloxy)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[3-tert-Butyl-1'H-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(furan-2-yl-methyl)-3-methoxyphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morpholin-4-carbonyl)-pyrazin-2-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydrothiopyran-4-yl-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-cyanoethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methoxypyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-aminopyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-4-carbonyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3-carbamylphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(N-(2-cyanoethyl)-N-(pyridin-3-yl-methyl)-aminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(N-(2-cyanoethyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(N-(2-cyanoethyl)-N-(Tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-aminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-4-methoxypyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-morpholin-4-yl-propyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(N-(3-methoxy-propyl)-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(N-(3-methoxy-propyl)-N-methylamino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-1'-methyl-1'H-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-benzyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(N,N-di-(2-cyanoethyl)-aminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(4-carbamylphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahydrothiopyran-4-yl-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydropyran-4-yl-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[3-tert-Butyl-1'-(3-cyanopropyl)-1'H-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-methansulfinylphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-methansulfonylphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-sulfonamidophenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)-carbonylphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(tetrahydrothiopyran-4-yl-amino)-pyrazin-2-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(methylcarbonylamino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-4-carbonyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[3-tert-Butyl-1'-(3-methylsulfanylpropyl)-1'H-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morpholin-4-yl-carbonyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morpholin-4-yl-methyl)-pyrazin-2-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-aminopyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-methylpiperdin-4-yl-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2-methyl-3-oxopiperazin-1-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-carbonyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(N,N-di-(2-methoxyethyl)-aminomethyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydropyran-4-yl-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morpholin-4-yl-methyl)-pyrazin-2-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylthiopyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(pyridin-3-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(pyridin-3-yl-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-carbamylpyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[3-tert-Butyl-1'-methyl-1'H-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-cyclopropylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(pyridin-3-yl-amino)-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahydrothiopyran-4-yl-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(thiomorpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-benzyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(pyridin-3-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl-carbonyl)-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl-methyl)-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-amino-4-carbamylphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(pyridin-3-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl-methyl)-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
und den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

[0034] Bei einer anderen Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den folgenden Verbindungen der Formel 5a:
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-2-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-(pyridin-2-yl)-ethylamino)-cyclohexenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(pyridin-3-yl-methylaminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(4-hydroxybutylamino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(4-methyl-3-carbamylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3-hydroxypiperidin-1-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(4-hydroxymorpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl-methyl)-cyclohexenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(tetrahydrofuran-3-yl-methyl)-3-hydroxyphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(N,N-di-(2-methoxyethyl)-aminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(3-cyanopropoxy)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-morpholin-4-yl-methyl-piperdinyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(N,N-di-(2-cyanoethyl)-aminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(furan-2-yl-methyl)-3-hydroxyphenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(thiomorpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3-carboxamidopiperidin-1-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(2-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(4-hydroxybutyloxy)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[3-tert-Butyl-1'H-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydrothiopyran-4-yl-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-cyanoethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methoxypyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-aminopyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-4-carbonyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(N-(2-cyanoethyl)-N-(pyridin-3-yl-methyl)-aminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(N-(2-cyanoethyl)-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-aminomethyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-4-methoxypyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-morpholin-4-yl-propyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[3-tert-Butyl-1'-methyl-1'H-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahydrothiopyran-4-yl-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydropyran-4-yl-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(tetrahydrothiopyran-4-yl-amino)-pyrazin-2-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(methylcarbonylamino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[3-tert-Butyl-1'-(3-methylsulfanylpropyl)-1'H-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydropyran-4-yl-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylthiopyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[3-tert-Butyl-1'-methyl-1'H-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahydrothiopyran-4-yl-amino)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(thiomorpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl-carbonyl)-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl-methyl)-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl-methyl)-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff,
und den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

[0035] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 6, wie sie in WO 00/55139 offenbart sind.



6

worin
G ist: ein aromatischer C_{6-10}-Carbocyclus oder ein nichtaromatischer C_{3-10}-Carbocyclus, gesättigt oder ungesättigt;
ein 6- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das 1 oder mehr Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und S, enthält;
ein 5- bis 8-gliedriger monocyclischer Heterocyclus, der 1 oder mehrere Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und S, enthält;
oder
ein 8- bis 11-gliedriger bicyclischer Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und S, enthält;

wobei G durch ein oder mehrere R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
Ar ist:
Phenyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Dihydrobenzofuranyl, Indolinyl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indanyl, Indenyl oder Indolyl, wobei jedes gegebenenfalls mit ein oder mehreren R_4 oder R_5 substituiert ist;
X ist:
ein C_{5-8}-Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, das gegebenenfalls mit ein bis zwei Oxo-Gruppen oder ein bis drei C_{1-4}-Alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkylamino-Ketten substituiert ist;
Phenyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridinonyl, Dihydropyridinonyl, Maleimidyl, Dihydromaleimidyl, Piperidinyl, Benzimidazol, 3H-Imidazo-[4,5-b]-pyridin, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl;
Y ist:
eine Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, wobei eine oder mehrere Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, N oder $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei Y gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Phenyl oder ein oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein oder mehreren Halogen-Atomen;
Z ist:
Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl, Thienyl, Pyranyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$, CN, $CONH_2$, COOH oder Phenylamino, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy substituiert ist;
Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,3-Dioxolanonyl, 1,3-Dioxanonyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinosulfoxidyl, Thiomorpholinosulfonyl, Piperidinyl, Piperidinonyl, Piperazinyl, Tetrahydropyrimidonyl, Cyclohexanonyl, Cyclohexanolyl, Pentamethylensulfidyl, Pentamethylensulfoxidyl, Pentamethylensulfonyl, Tetramethylensulfid, Tetramethylensulfoxidyl oder Tetramethylensulfonyl, die jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis drei Nitril, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, $CONH_2$, Phenylamino-C_{1-3}-alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl;
Halogen, C_{1-4}-Alkyl, Nitril, Amino, Hydroxy, C_{1-6}-Alkoxy, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, Mono- oder Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino, sekundäres oder tertiäres Amin, wobei der Aminostickstoff kovalent an C_{1-3}-Alkyl oder C_{1-5}-Alkoxyalkyl gebunden ist, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl, Imidazolyl-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-3}-alkyl, Nitril-C_{1-3}-alkyl, Carboxamid-C_{1-3}-alkyl, Phenyl, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert ist;
C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ und Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino;
jedes R_1 ist unabhängig:
C_{1-10}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{3-10}-Cycloalkanyl, Hydroxy, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl substituiert; wobei jedes der vorstehend genannten gegebenenfalls mit ein bis fünf Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus Halogen, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{3-8}-Cycloalkanyl, C_{5-8}-Cycloalkenyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, oder $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino und Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl;
Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy oder Cycloheptyloxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, CN, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Aryl; oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, worin ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig ersetzt sind durch O, $S(O)_m$, CHOH, >C=O, >C=S oder NH;
Phenyloxy oder Benzyloxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, CN, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Aryl; oder ein Analogon einer solchen Cycloaryl-Gruppe, worin ein bis zwei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig durch N ersetzt sind;
Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl oder Bicycloheptanyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind, CN, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Aryl; oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, worin ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig durch O, $S(O)_m$, CHOH, >C=O, >C=S oder NH ersetzt sind;
verzweigtes oder unverzweigtes C_{3-10}-Alkenyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert

und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei verzweigten oder unverzweigten C_{1-5}-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl, wobei jedes der vorstehend genannten substituiert ist mit null bis fünf Halogen, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, wobei das verzweigte oder unverzweigte C_{3-10}-Alkenyl gegebenenfalls durch ein oder mehrere Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und $S(O)_m$, unterbrochen ist;
Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl oder Bicycloheptenyl, wobei eine solche Cycloalkenyl-Gruppe gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert ist;
Nitril, Halogen;
Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Propoxycarbonyl;
Silyl, das drei C_{1-4}-Alkyl-Gruppen enthält, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind;
C_{3-6}-Alkinyl mit verzweigter oder unverzweigter Kohlenstoffkette, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei eine oder mehrere Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, NH oder $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei die Alkinyl-Gruppe gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, ein oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls mit ein oder mehr Halogen-Atomen substituiert, Nitril, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen-Atomen;
jedes R_2, R_4 und R_5 ist:
ein verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Acetyl, Aroyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkoxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Halogen, Nitril, Methoxycarbonyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, oder Phenylsulfonyl;
C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Nitril, Halogen;
OR_6;
Nitro; oder
Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-$S(O)_2$, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, oder H_2NSO_2;
jedes R_3 ist unabhängig:
Phenyl, Naphthyl, Morpholinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazoyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzpyrazolyl, Benzothiofuranyl, Cinnolinyl, Pterindinyl, Phthalazinyl, Naphthypyridinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Purinyl oder Indazolyl, wobei jedes der vorstehend genannten gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei Phenyl, Naphthyl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, wie es oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocyclyloxy, wobei die heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppierung wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroaryl- oder heterocyclisches Amino, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-$S(O)_2$, R_7-C_{1-5}-Alkyl, R_8-C_{1-5}-Alkoxy, $R_9C(O)$-C_{1-5}-alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkyl(R_{11})N, Carboxy-mono- oder -di-(C_{1-5}-alkyl)-amino;
ein kondensiertes Aryl, ausgewählt aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl, oder ein kondensiertes Heteroaryl, ausgewählt aus Cyclopentenopyridinyl, Cyclohexanopyridinyl, Cyclopentanopyrimidinyl, Cyclohexanopyrimidinyl, Cyclopentanopyrazinyl, Cyclohexanopyrazinyl, Cyclopentanopyridazinyl, Cyclophexanopyridazinyl, Cyclopentanochinolinyl, Cyclohexanochinolinyl, Cyclopentanoisochinolinyl, Cyclohexanoisochinolinyl, Cyclopentanoindolyl, Cyclohexanoindolyl, Cyclopentanobenzimidazolyl, Cyclohexanobenzimidazolyl, Cyclopentanobenzoxazolyl, Cyclohexanobenzoxazolyl, Cyclopentanoimidazolyl, Cyclohexanoimidazolyl, Cyclopentanothienyl und Cyclohexanothienyl; wobei der kondensierte Aryl- oder kondensierte Heteroaryl-Ring unabhängig substituiert ist mit null bis drei Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocyclyloxy, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroaryl- oder Heterocyclylamino, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie hier oben in

diesem Abschnitt beschrieben ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-OC(O), C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, R_{12}-C_{1-5}-Alkyl, R_{13}-C_{1-5}-Alkoxy, $R_{14}C(O)$-C_{1-5}-Alkyl oder R_{15}-C_{1-5}-Alkyl(R_{16})N;
Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl oder Bicycloheptanyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert, oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig durch O, S, CHOH, >C=O, >C=S oder NH ersetzt sind;
Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl oder Bicycloheptenyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen;
C_{1-4}-Alkyl-phenyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl- oder C_{1-4}-Alkyl-phenyl-$S(O)_m$-C_{1-4}-alkyl-;
C_{1-6}-Alkyl oder verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkoxy, von denen jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit R_{17} substituiert ist;
OR_{18} oder C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OR_{18};
Amino- oder Mono- oder Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit R_{19};
$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$- oder $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})$- oder $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})$-;
C_{2-6}-Alkenyl, substituiert mit $R_{23}R_{24}NC(O)$-;
C_{2-6}-Alkinyl mit verzweigter oder unverzweigter Kohlenstoffkette, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei eine oder mehrere Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, NH, $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei die Alkinyl-Gruppe gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, einem oder mehreren C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein oder mehr Halogen-Atomen, Nitril, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen-Atomen; oder
Aroyl;
R_6 ist:
ein C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit R_{26} substituiert ist;
jedes R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{17}, R_{19}, R_{25} und R_{26} ist unabhängig Nitril, Phenyl, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert;
jedes R_{11} und R_{16} ist unabhängig:
Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
R_{18} ist unabhängig:
Wasserstoff oder ein C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls unabhängig mit Oxo oder R_{25} substituiert ist;
R_{20} ist unabhängig:
C_{1-10}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyl oder Pyridinyl;
R_{21} ist unabhängig:
Wasserstoff oder C_{1-3}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
jedes R_{22}, R_{23} und R_{24} ist unabhängig:
Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei das C_{1-6}-Alkyl gegebenenfalls durch ein oder mehr O, N oder S unterbrochen ist, das C_{1-6}-Alkyl gegebenenfalls auch unabhängig substituiert ist mit Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, Phenyl, Pyridinyl, Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, von denen jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert ist;
oder R_{23} und R_{24} zusammen genommen gegebenenfalls einen heterocyclischen oder Heteroaryl-Ring bilden;
m = 0, 1 oder 2;
W ist O oder S,
und den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

[0036] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 6, wobei:
G ist:
Phenyl, Naphthyl, Benzocyclobutanyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl, Benzocycloheptenyl, Indanyl, Indenyl;
Pyridinyl, Pyridonyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinoyl, Isochinolinyl, Tetrahydroisochinoyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzpyrazolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzothiophenyl, Benzooxazolonyl, Benzo[1,4]oxazin-3-onyl, Benzodioxolyl, Benzo[1,3]dioxol-2-onyl, Benzofuran-3-onyl, Tetrahydrobenzopyranyl, Indolyl, Indolinyl, Indolonyl, Indolinonyl, Phthalimidyl;

Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyranyl, Dioxanyl, Tetramethylensulfonyl, Tetramethylensulfoxidyl, Oxazolinyl, Thiazolinyl, Imidazolinyl, Tetrahydropyridinyl, Homopiperidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Decahydrochinolinyl, Decahydroisochinolinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Dihydrooxazinyl, Dihydropyranyl, Oxocanyl, Heptacanyl, Thioxanyl oder Dithianyl; wobei G mit ein oder mehreren R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist.

[0037] In einer weiter bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 6, wobei
G ist:
Phenyl, Pyridinyl, Pyridonyl, Napthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Pyrazinyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzpyrazolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzothiophenyl, Indanyl, Indenyl, Indolyl, Indolinyl, Indolonyl oder Indolinonyl, wobei G mit ein oder mehreren R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
Ar ist:
Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Indanyl, Indenyl oder Indolyl, wobei jedes gegebenenfalls mit einer oder mehreren R_4- oder R_5-Gruppen substituiert ist;
X ist:
Phenyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridinonyl, Dihydropyridinonyl, Maleimidyl, Dihydromaleimidyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl;
Y ist:
eine Bindung oder
eine gesättigte oder ungesättigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, wobei eines der Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch O, N oder $S(O)_m$ ersetzt ist und wobei Y gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Phenyl oder einem oder mehreren C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen-Atomen;
Z ist:
Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Furanyl, Thienyl, Dihydrothiazolyl, Dihydrothiazolylsulfoxidyl, Pyranyl, Pyrrolidinyl, die gegebenenfalls mit ein bis drei Nitril, C_{1-3}-Alkyl, C_{1-3}-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, $CONH_2$ oder OH substituiert sind;
Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,3-Dioxolanonyl, 1,3-Dioxanonyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinosulfoxidyl, Piperidinyl, Piperidinonyl, Piperazinyl, Tetrahydropyrimidonyl, Pentamethylensulfidyl, Pentamethylensulfoxidyl, Pentamethylensulfonyl, Tetramethylensulfidyl, Tetramethylensulfoxidyl oder Tetramethylensulfonyl, die gegebenenfalls mit ein bis drei Nitril, C_{1-3}-Alkyl, C_{1-3}-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, $CONH_2$ oder OH substituiert sind;
Nitril, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$, Halogen, Hydroxy, C_{1-4}-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl oder $NH_2C(O)$;
jedes R_1 ist unabhängig:
C_{3-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{3-6}-Cycloalkyl, Phenyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl, wobei jedes der vorgenannten gegebenenfalls mit ein bis drei Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus Halogen, C_{1-3}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Hydroxy, Nitril oder C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Bicyclopentanyl oder Bicyclohexanyl, die jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, CN, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Phenyl substituiert sind; oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig ersetzt sind durch O, S, CHOH, >C=O, >C=S oder NH; oder
Silyl, das drei C_{1-4}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, enthält;
R_2 ist unabhängig:
Halogen, C_{1-3}-Alkoxy, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Phenylsulfonyl oder Nitril;
R_3 ist unabhängig:
Phenyl, Morpholino, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolylidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, die jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis drei Phenyl, Naphthyl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Oxo, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocyclyloxy, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroaryl- oder heterocyclisches

Amino, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkylamino)-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-$S(O)_2$, R_7-C_{1-5}-Alkyl, R_8-C_{1-5}-alkoxy, R_9-C(O)-C_{1-5}-Alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkyl(R_{11})N, Carboxy-mono- oder -di-(C_{1-5})-alkyl-amino;
C_{1-3}-Alkyl oder C_{1-4}-Alkoxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit R_{17} substituiert;
OR_{18} oder C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OR_{18};
Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit R_{19};
$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, R_{22}-; $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$- oder $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$-;
C_{2-4}-Alkenyl, substituiert mit $R_{23}R_{24}NC(O)$-; oder
C_{2-4}-Alkinyl mit verzweigter oder unverzweigter Kohlenstoffkette, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls unabhängig substituiert mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl oder einem oder mehreren C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen-Atomen; und
R_{23} und R_{24} bilden zusammen genommen gegebenenfalls Imidazolyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl oder einen Pyridinyl-Ring.

[0038] In noch einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 6, wobei:
G ist:
Phenyl, Pyridinyl, Pyridonyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Pyrazinyl, Benzothiophenyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzothiophenyl, Indanyl, Indolyl, Indolinyl, Indolonyl oder Indolinonyl, wobei G mit einem oder mehreren R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
Ar ist Naphthyl;
X ist:
Phenyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl, wobei jedes gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis drei C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkylamino)-carbonyl, $NH_2C(O)$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Halogen;
Y ist:
eine Bindung oder
eine gesättigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, wobei gegebenenfalls eines der Kohlenstoff-Atome durch O, N oder S ersetzt ist und wobei Y gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit einer Oxo-Gruppe;
Z ist:
Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Dihydrothiazolyl, Dihydrothiazolylsulfoxid, Pyranyl oder Pyrrolidinyl, die gegebenenfalls mit ein bis zwei C_{1-2}-Alkyl oder C_{1-2}-Alkoxy substituiert sind;
Tetrahydropyranyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinosulfoxidyl, Piperidinyl, Piperidinonyl, Piperazinyl oder Tetrahydropyrimidonyl, die gegebenenfalls mit ein bis zwei C_{1-2}-Alkyl oder C_{1-2}-Alkoxy substituiert sind; oder
C_{1-3}-Alkoxy;
jedes R_1 ist unabhängig:
C_{3-5}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit Phenyl, das mit null bis drei Halogenen substituiert ist, C_{1-3}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Hydroxy, Nitril oder C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Bicyclopentanyl oder Bicyclohexanyl, die jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, CN, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Phenyl substituiert sind; und ein Analogon von Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Bicyclopentanyl oder Bicyclohexanyl, wobei eine Ring-Methylen-Gruppe durch O ersetzt ist; und
Silyl, das drei unabhängige C_{1-2}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, enthält;
jedes R_2 ist unabhängig:
Brom, Chlor, Fluor, Methoxy, Mthylsulfonyl oder Nitril;
jedes R_3 ist unabhängig:
Phenyl, Morpholino, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolylidinyl, 2,5-Pyrrolidindionyl, Imdazolyl, Pyrazolyl, wobei jedes der vorstehend genannten gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Oxo, Hydroxy, Nitril und C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, substituiert ist;
C_{1-3}-Alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy, das jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit R_{17} substituiert ist;
OR_{18} oder C_{1-3}-Alkyl, das gegebenenfalls mit OR_{18} substituiert ist;

Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit R_{19};
$R_{20}C(O)N(R_{21})$-; $R_{22}O$-; $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$- oder $R_6C(O)CH_2N(R_{21})$-;
C_{2-4}-Alkenyl, substituiert mit $R_{23}R_{24}NC(O)$-; oder
C_{2-4}-Alkinyl, substituiert mit Pyrroldinyl oder Pyrrolyl;
und
R_{23} und R_{24} zusammen genommen gegebenenfalls Morpholino bilden.

[0039] In noch einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 6, wobei
G ist:
Phenyl, Pyridinyl, Pyridonyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Dihydrobenzofuranyl, Indanyl, Indolinyl, Indolonyl oder Indolinonyl, wobei G mit einem oder mehreren R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
Ar ist 1-Naphthyl;
X ist:
Phenyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl;
Y ist:
eine Bindung oder
$-CH_2$-, $-CH_2CH_2$-, -C(O)-, -O-, -S-, $-NH-CH_2CH_2CH_2$-, $-N(CH_3)$- oder -NH-;
jedes R_1 ist unabhängig:
C_{3-5}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit Phenyl substituiert;
Cyclopropyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl und Bicyclopentanyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Methyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, CN, Hydroxymethyl oder Phenyl; oder
2-Tetrahydrofuranyl, substituiert mit Methyl; oder
Trimethylsilyl;
jedes R_3 ist unabhängig:
Phenyl, Morpholinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolylidinyl, 2,5-Pyrrolidindionyl, Imidazoyl oder Pyrazolyl, wobei jedes der vorstehend genannten gegebenenfalls substituiert ist mit C_{1-2}-Alkyl, welches gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
C_{1-3}-Alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy, das jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist oder gegebenenfalls mit Diethylamino substituiert ist;
OR_{18} oder C_{1-3}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OR_{18};
Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit R_{19};
$CH_3C(O)NH$-, $R_{22}O$-; $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$- oder $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$-;
C_{2-4}-Alkenyl, substituiert mit $R_{23}R_{24}NC(O)$-; oder
C_{2-4}-Alkinyl, substituiert mit Pyrroldinyl oder Pyrrolyl;
R_{23} und R_{24} sind H oder R_{23} und R_{24} bilden gegebenenfalls zusammen genommen Morpholino; und R_{26} ist Morpholino.

[0040] In einer weiter bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 6.
G ist:
Phenyl, Pyridinyl oder Naphthyl, wobei G mit einem oder mehreren R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
X ist:
Imidazolyl oder Pyridinyl;
Y ist:
$-CH_2$-, $-NH-CH_2CH_2CH_2$- oder -NH-;
Z ist Morpholino;
jedes R_1 ist unabhängig:
tert-Butyl, sec-Butyl, tert-Amyl oder Phenyl;
R_2 ist Chlor;
R_3 ist unabhängig:
Methyl, Methoxy, Methoxymethyl, Hydroxypropyl, Acetamid, Morpholino oder Morpholinocarbonyl.

[0041] In einer weiter bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 6, wobei X Pyridinyl ist.

[0042] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische

Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 6, wobei das Pyridinyl über die 3-Pyridinyl-Position an Ar gebunden ist.

[0043] Vorzugsweise bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 6

1-(3-Cyano-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Fluor-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Iod-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-m-tolylharnstoff;
1-(4-Methylsulfanyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Chlor-4-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,5-Dichlor-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-naphthalin-2-ylharnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-phenylharnstoff;
1-(3-Chlor-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(2,4,6-trichlor-phenyl)harnstoff;
1-(2-Methyl-3-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Methyl-2-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,3-Dichlor-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Chlor-6-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,4-Dichlor-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Methyl-3-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)harnstoff;
1-Biphenyl-4-yl-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,5-Difluor-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Fluor-3-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Fluor-3-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(2,4,5-trimethyl-phenyl)harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-[4-trifluormethyl-phenyl)harnstoff;
1-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Fluor-5-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Ethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4,5-Dimethyl-2-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-Chlor-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Isopropyl-6-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Difluormethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Isopropyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Ethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Ethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Butoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;

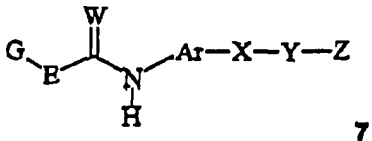
4-{3-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-benzoesäure-ethylester;
1-(4-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,6-Dibrom-4-isopropyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(4-trifluormethyl-sulfanyl-phenyl)harnstoff;
5-{3-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-isophthalsäure-dimethylester;
1-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
3-{3-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-benzosäure-ethylester;
1-(5-tert-Butyl-2-hydroxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Hydroxymethyl-4-phenyl-cyclohexyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Methylsulfanyl-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(4-pentyloxy-biphenyl-3-yl)harnstoff;
4-Methoxy-3-{3-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-benzoesäure-methylester;
1-(2,5-Diethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(2,5-Diethoxy-4-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-benzamid;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(3-phenoxy-phenyl)harnstoff;
1-(5-Ethansulfonyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
4-Methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-N-phenyl-benzamid;
1-(2-Methyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-Butyl-4-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-benzolsulfonamid;
1-[3-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Methyl-4-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Methoxy-4-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-Chlor-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(3-trifluormethyl-sulfanyl-phenyl)harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(2-phenoxy-phenyl)harnstoff;
1-(2-Methoxy-5-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-Chlor-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Methyl-naphthalin-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-Chlor-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-mehoxy-3-propyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-(4-({6-[(3-methoxy-propyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl}-naphthalin-1-yl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-imidazol-1-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-{4-[6-(3-methoxy-propylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(6-tert-Butyl-2-chlor-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(3-trifluormethyl-phenyl)harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)harnstoff;

1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-yl-3-oxo-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamid,
und den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.
1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Methyl-naphthalin-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-Chlor-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-propyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-phenyl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-(4-{6-[(3-methoxy-propyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl}-naphthalin-1-yl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-imidazol-1-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-{4-[6-(3-methoxy-propylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(6-tert-Butyl-2-chlor-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(6-tert-Butyl-2-chlor-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[2-Methoxy-5-(1-methyl-cyclopropyl)-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(3-trifluormethyl-phenyl)harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)harnstoff;
1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-(1-Cyano-cyclopropyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(5-pyridin-4-ylmethyl-pyridin-2-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-yl-3-oxo-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
2-[4-tert-Butyl-2-(3-{4-[6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}-ureido)-phenoxy]-acetamid;
3-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl}-benzamid;
4-tert-Butyl-2-{3-[4-(2-chlor-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-benzamid,
und den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

[0044] Bevorzugter betrifft die Verbindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B aus den folgenden Verbindungen der Formel 6 ausgewählt ist:
1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-(4-{6-[(3-methoxy-propyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl}-naphthalin-1-yl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamid,
und den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

[0045] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B aus den Verbindungen der Formel 7 ausgewählt ist, wie sie in WO 00/55139 offenbart sind:



I

worin:
E Kohlenstoff oder eine Hetero-Atomgruppe, ausgewählt aus -O-, -NH- und -S-, ist;
G ist:
ein aromatischer C_{6-10}-Carbocyclus oder ein nicht aromatischer C_{3-10}-Carbocyclus, gesättigt oder ungesättigt;
ein 6- bis 14-gliedriges monocyclisches, bicyclisches oder tricyclisches Heteroaryl, das ein oder mehr Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und S, enthält;
ein 6- bis 8-gliedriger monocyclischer Heterocyclus, der ein oder mehr Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und S, enthält;
oder
ein 8- bis 11-gliedriger bicyclischer Heterocyclus, der ein oder mehr Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und S, enthält;

wobei G gegebenenfalls mit ein oder mehr R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
Ar ist:
Phenyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Dihydrobenzofuranyl, Indolinyl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indanyl, Indenyl oder Indolyl, die jeweils gegebenenfalls mit ein oder mehr R_4 oder R_5 substituiert sind;
X ist:
ein C_{5-8}-Cycloalkyl oder -Cycloalkenyl, das gegebenenfalls mit ein bis zwei Oxo-Gruppen oder ein bis drei C_{1-4}-Alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkylamino-Ketten, die jeweils verzweigt oder unverzweigt sind, substituiert ist;
Aryl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridinonyl, Dihydropyridinonyl, Maleimidyl, Dihydromaleimidyl, Piperidinyl, Benzimidazol, 3H-Imidazo-[4,5-b]-pyridin, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl; die jeweils gegebenenfalls unabhängig mit ein bis drei C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkylamino)-carbonyl, $NH_2C(O)$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Halogen substituiert sind;
Y ist:
eine Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, wobei ein oder mehr C-Atome gegebenenfalls durch O, N oder $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei Y gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Nitril, Phenyl oder ein oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein oder mehr Halogen-Atomen;
Z ist:
Aryl, Heteroaryl, ausgewählt aus Pyridinyl, Piperazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl, Thienyl und Pyranyl, einem Heterocyclus, ausgewählt aus Tetrahydropyrimidonyl, Cyclohexanonyl, Cyclohexanolyl, 2-Oxa- oder 2-Thia-5-aza-bicyclo-[2.2.1]-heptanyl, Pentamethylensulfidyl, Pentamethylensulfoxidyl, Pentamethylensulfonyl, Tetramethylensulfidyl, Tetramethylensulfoxidyl oder Tetramethylensulfonyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,3-Dioxolanonyl, 1,3-Dioxanonyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholinosulfoxidyl, Thiomorpholinosulfonyl, Piperidinyl, Piperidinonyl, Pyrrolidinyl und Dioxolanyl, wobei jedes der vorstehend genannten Z gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl, Aroyl, C_{1-3}-Acyl, Oxo, Hydroxy, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl, Imidazolyl-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-3}-alkyl, Nitril-C_{1-3}-alkyl, Nitril, Carboxy, Phenyl, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino;
oder Z ist gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Amino oder Amino-C_{1-3}-alkyl, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit Amino-C_{1-6}-alkyl, C_{1-3}-Alkyl, Aryl-C_{0-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy, Aroyl, C_{1-3}-Acyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$- oder Aryl-C_{0-3}-alkyl-$S(O)_m$-, wobei jedes der vorstehend genannten Alkyl und Aryl, das an die Amino-Gruppe gebunden ist, gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy;
oder Z ist gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Aryl, einem Heterocyclus oder Heteroaryl, wie sie oben in diesem Abschnitt beschrieben sind, wobei jedes wiederum gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy;
oder Z ist Hydroxy, Halogen, Nitril, Amino, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-3}-Acyl, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, C_{1-8}-Alkoxy, C_{1-3}-Acylamino, Nitril-C_{1-4}-alkyl, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ und Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino;
jedes R_1 ist unabhängig:
verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-10}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei ein oder mehrere C-Atome gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder $S(O)_m$ ersetzt sind, und wobei das C_{1-10}-Alkyl gegebenenfalls mit ein bis drei C_{3-10}-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Dioxolanyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl substituiert ist; wobei jedes der vorstehend genannten gegebenenfalls mit ein bis fünf Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus Halogen, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{3-8}-Cycloalkanyl, C_{5-8}-Cycloalkenyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist oder $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino und Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl;
oder R_1 ist
Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, oder Cycloheptyloxy, die jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind und gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Nitril, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Aryl; oder ein

Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig ersetzt sind durch O, $S(O)_m$, CHOH, >C=O, >C=S oder NH,
Phenyloxy oder Benzyloxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Nitril, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Aryl, oder ein Analogon einer solchen Cycloaryl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig durch N ersetzt sind;
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl oder Bicycloheptanyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Nitril, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Aryl; oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig ersetzt sind durch O, $S(O)_m$, CHOH, >C=O, >C=S oder NH;
verzweigtes oder unverzweigtes C_{3-10}-Alkenyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei verzweigten oder unverzweigten C_{1-5}-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl, wobei jedes der vorstehend genannten substituiert ist mit ein bis fünf Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl; wobei das verzweigte oder unverzweigte C_{3-10}-Alkenyl gegebenenfalls durch ein oder mehr Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und $S(O)_m$, unterbrochen ist;
Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl oder Bicycloheptenyl, wobei eine solche Cycloalkenyl-Gruppe gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert ist;
Oxo, Nitril, Halogen;
Silyl, das drei C_{1-4}-Alkylgruppen enthält, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind; oder
C_{3-6}-Alkinyl mit verzweigter oder unverzweigter Kohlenstoffkette, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, wobei eine oder mehrere Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, NH oder $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei die Alkinyl-Gruppe gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Hydroxy, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Tetrahydropyranyl, ein oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein oder mehr Halogen-Atomen, Nitril, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit ein oder mehr Halogen-Atomen;
jedes R_2, R_4 und R_5 ist
ein verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, C_{1-6}-Acyl, Aroyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkoxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Halogen, Methoxycarbonyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, oder Phenyl-$S(O)_m$;
OR_6, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Nitro, Halogen;
oder Amino-$S(O)_m$-, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-6}-Alkyl oder Aryl-C_{0-3}-alkyl, oder Amino, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-3}-Alkyl, Aryl-C_{0-3}-Alkyl, C_{1-6}-Acyl, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$- oder Aryl-C_{0-3}-alkyl-$S(O)_m$-, wobei jedes der vorstehend genannten Alkyl und Aryl in diesem Unterabschnitt gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit ein bis zwei C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy substituiert ist;
jedes R_3 ist unabhängig:
Phenyl, Naphthyl, Morpholino, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazoyl, [1,3,4]-Oxadiazol, Triazolyl, Tetrazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzooxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzpyrazolyl, Benzothiofuranyl, Cinnolinyl, Pterindinyl, Phthalazinyl, Naphthypyridinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Purinyl oder Indazolyl, wobei jedes der vorgenannten gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei Phenyl, Naphthyl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocyclyloxy, wobei die heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppierung wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroaryl oder heterocyclisches Amino, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-$S(O)_2$, R_7-C_{1-5}-Alkyl, R_8-C_{1-5}-Alkoxy, R_9-C(O)-C_{1-5}-alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkyl(R_{11})N, Carboxy-mono- oder -di-(C_{1-5}-alkyl)-amino;
ein kondensiertes Aryl, ausgewählt aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydro-

naphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl, oder ein kondensiertes Heteroaryl, ausgewählt aus Cyclopentenopyridinyl, Cyclohexanopyridinyl, Cyclopentanopyrimidinyl, Cyclohexanopyrimidinyl, Cyclopentanopyrazinyl, Cyclohexanopyrazinyl, Cyclopentanopyridazinyl, Cyclohexanopyridazinyl, Cyclopentanochinolinyl, Cyclohexanochinolinyl, Cyclopentanoisochinolinyl, Cyclohexanoisochinolinyl, Cyclopentanoindolyl, Cyclohexanoindolyl, Cyclopetnanobenzimidazolyl, Cyclohexanobenzimidazolyl, Cyclopentanobenzoxazolyl, Cyclohexanobenzoxazolyl, Cyclopentanoimidazolyl, Cyclohexanoimidazolyl, Cyclopentanothienyl und Cyclohexanothienyl; wobei der kondensierte Aryl- oder kondensierte Heteroaryl-Ring unabhängig substituiert ist mit null bis drei Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocyclyloxy, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroaryl oder heterocyclisches Amino, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-OC(O), C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkyl-amino-C_{1-5}-alkyl, R_{12}-C_{1-5}-Alkyl, R_{13}-C_{1-5}-Alkoxy, R_{14}-C(O)-C_{1-5}-Alkyl oder R_{15}-C_{1-6}-Alkyl(R_{16})N;

Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl oder Bicycloheptanyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert, oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig durch O, S, CHOH, >C=O, >C=S oder NH ersetzt sind;

Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl oder Bicycloheptenyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen;

C_{1-4}-Alkyl-phenyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl- oder C_{1-4}-Alkyl-phenyl-$S(O)_m$-C_{1-4}-alkyl-;

C_{1-6}-Alkyl oder verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkoxy, von denen jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit R_{17} substituiert ist;

OR_{18} oder C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OR_{18};

Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit R_{19};

$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$- oder $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})$-, $R_{23}R_{24}NC(O)$-C_{1-3}-alkoxy oder $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})$-;

C_{2-6}-Alkenyl, substituiert mit $R_{23}R_{24}NC(O)$-;

C_{2-6}-Alkinyl mit verzweigter oder unverzweigter Kohlenstoffkette, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei eine oder mehr Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, NH, $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei die Alkinyl-Gruppe gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, einem oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehr Halogen-Atomen, Nitril, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehr Halogen-Atomen;

C_{1-6}-Acyl oder Aroyl;

R_6 ist:

C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit R_{26} substituiert;

jedes R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{17}, R_{19}, R_{25} und R_{26} ist unabhängig:

Nitril, Phenyl, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert;

jedes R_{11} und R_{16} ist unabhängig:

Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert;

R_{18} ist unabhängig:

Wasserstoff oder ein C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls unabhängig substituiert mit Oxo oder R_{25};

R_{20} ist unabhängig:

C_{1-10}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Phenyl oder Pyridinyl;

R_{21} ist unabhängig:

Wasserstoff oder C_{1-3}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert;

jedes R_{22}, R_{23} und R_{24} ist unabhängig:

Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei das C_{1-6}-Alkyl gegebenenfalls durch ein oder mehr O, N oder S unterbrochen ist, wobei das C_{1-6}-Alkyl auch unabhängig gegebenenfalls substituiert ist mit Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, Phenyl, Pyridinyl, Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, wobei jedes davon gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert ist;

oder R_{23} und R_{24} bilden zusammen genommen gegebenenfalls einen heterocyclischen oder Heteroaryl-Ring;

m = 0, 1 oder 2;

W ist O oder S, und

den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

[0046] In einer bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B aus den Verbindungen der Formel 7 ausgewählt ist, wobei:
E $-CH_2-$, -NH- oder -O- ist;
W O ist; und
G ist:
Phenyl, Naphthyl, Benzocyclobutanyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl, Benzocycloheptenyl, Indanyl, Indenyl;
Pyridinyl, Pyridonyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinoyl, Isochinolinyl, Tetrahydroisochinoyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzooxazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzpyrazolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dibenzofuranyl, Dihydrobenzothiophenyl, Benzooxazolonyl, Benzo[1,4]oxazin-3-onyl, Benzodioxolyl, Benzo[1,3]dioxol-2-onyl, Benzofuran-3-onyl, Tetrahydrobenzopyranyl, Indolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Indolinyl, Indolonyl, Indolinonyl, Phthalimidyl, Chormoyl; Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholino, Tetrahydropyranyl, Dioxanyl, Tetramethylensulfonyl, Tetramethylensulfoxidyl, Oxazolinyl, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, Thiazolinyl, Imidazolinyl, Tetrahydropyridinyl, Homopiperidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Decahydrochinolinyl, Decahydroisochinolinyl, Thiomorpholino, Thiazolidinyl, Dihydrooxazinyl, Dihydropyranyl, Oxocanyl, Heptacanyl, Thioxanyl oder Dithianyl; wobei G gegebenenfalls mit einem oder mehreren R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist.

[0047] In noch einer anderen bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 7, wobei:
E -NH- ist;
G ist:
Phenyl, Pyridinyl, Pyridonyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Pyrazinyl, Benzimidazolyl, Benzooxazolyl, Benzooxazolonyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzpyrazolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzothiophenyl, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, Indanyl, Indenyl, Indolyl, Indolinyl, Indolonyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl oder Indolinonyl,
wobei G gegebenenfalls mit einem oder mehreren R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
Ar ist:
Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Indanyl, Indenyl oder Indolyl, die jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit einer oder mehreren R_4- oder R_5-Gruppen;
X ist:
Phenyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridinonyl, Dihydropyridinonyl, Maleimidyl, Dihydromaleimidyl, Piperdinyl, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl, die jeweils gegebenenfalls unabhängig substituiert sind mit ein bis drei C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkylamino)-carbonyl, $NH_2C(O)$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Halogen;
Y ist:
eine Bindung oder
eine gesättigte oder ungesättigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, wobei eines oder mehrere der C-Atome gegebenenfalls durch O, N oder $S(O)_m$ ersetzt ist/sind und wobei Y gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Nitril, Phenyl oder einem oder mehreren C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen-Atomen;
Z ist:
Phenyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Pyridinyl, Piperazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Furanyl, Thienyl und Pyranyl, einem Heterocyclus, ausgewählt aus 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, Tetrahydropyrimidonyl, Pentamethylensulfidyl, Pentamethylensulfoxidyl, Pentamethylensulfonyl, Tetramethylensulfidyl, Tetramethylensulfoxidyl, Tetramethylensulfonyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranl, 1,3-Dioxolanonyl, 1,3-Dioxanonyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholinosulfoxidyl, Piperidinyl, Piperidinonyl, Dihydrothiazolyl, Dihydrothiazolylsulfoxidyl, Pyrrolidinyl und Dioxolanyl, die gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis drei Nitril, C_{1-3}-Alkyl, C_{1-3}-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkylamino), $CONH_2$ oder OH;
oder
Z ist gegebenenfalls substituiert mit Phenyl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, wie sie oben in diesem Abschnitt beschrieben sind, das wiederum gegebenenfalls mit Halogen, C_{1-3}-Alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy substituiert ist;
oder
Z ist Nitril, Nitril-C_{1-3}-alkyl, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$, Halogen, Hydroxy, C_{1-3}-Alkyl, C_{1-3}-Acylamino, C_{1-4}-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl oder Amino, das mit Amino-C_{1-6}-alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl mono- oder disubstituiert ist;

jedes R_1 ist unabhängig:
verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei eines oder mehrere C-Atome gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder $S(O)_m$ ersetzt sind, und wobei das C_{1-6}-Alkyl gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei C_{3-6}-Cycloalkyl, Oxo, Phenyl, Dioxolanyl, Pyrrolidinyl, Furyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl; wobei jedes der vorstehend genannten gegebenenfalls mit ein bis drei Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus Halogen, C_{1-3}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Hydroxy, Nitril und C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Bicyclopentanyl oder Bicyclohexanyl, die jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind und gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind, Nitril, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Phenyl; oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig ersetzt sind durch O, S, CHOH, >C=O, >C=S oder NH;
Oxo;
C_{3-6}-Alkinyl mit verzweigter oder unverzweigter Kohlenstoffkette, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei eine oder mehrere Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, NH oder $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei die Alkinyl-Gruppe gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Hydroxypyrrolidinyl, Pyrrolyl, Tetrahydropyranyl, C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein oder mehr Halogen-Atomen, Nitril, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, das gegebenenfalls mit ein oder mehr Halogen-Atomen substituiert ist;
oder
Silyl, das drei C_{1-4}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, enthält;
R_2 ist unabhängig:
ein verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-5}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Acetyl, Aroyl, verzweigte oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkoxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Halogen, Methoxycarbonyl, C_{1-2}-Alkyl-$S(O)_m$, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, oder Phenyl-$S(O)_m$;
C_{1-3}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Nitro, Halogen;
oder Amino-$S(O)_m$-, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-3}-Alkyl oder Aryl-C_{0-3}-alkyl, oder Amino, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-3}-Alkyl, Aryl-C_{0-3}-alkyl, C_{1-3}-Acyl, C_{1-4}-Alkyl-$S(O)_m$- oder Aryl-C_{0-3}-alkyl-$S(O)_m$-, wobei jedes der vorstehend genannten Alkyl und Aryl in diesem Unterabschnitt gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit ein bis zwei C_{1-3}-Alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy substituiert ist;
R_3 ist unabhängig:
Phenyl, Morpholino, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, [1,3,4]Oxadiazol, Pyrazolyl, die jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis drei Phenyl, Naphthyl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, wie sie oben in diesem Abschnitt beschrieben sind, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Oxo, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocyclyloxy, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung, wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroaryl- oder heterocyclisches Amino, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie hier oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-$S(O)_2$, R_7-C_{1-5}-Alkyl, R_8-C_{1-5}-Alkoxy, R_9-C(O)-C_{1-5}-alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkyl(R_{11})N, Carboxy-mono- oder -di-(C_{1-5})-alkylamino;
C_{1-3}-Alkyl oder C_{1-4}-Alkoxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit R_{17} substituiert;
OR_{18} oder C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OR_{18};
Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit R_{19};
$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$-; $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{25}CH_2C(O)N(R_{21})$-; $R_{23}R_{24}NC(O)$-C_{1-2}-alkoxy oder $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$-;
C_{2-4}-Alkenyl, substituiert mit $R_{23}R_{24}NC(O)$-; oder
C_{2-4}-Alkinyl mit verzweigter oder unverzweigter Kohlenstoffkette, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei eine der Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O ersetzt ist, und gegebenenfalls unabhängig substituiert mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl oder ein oder mehrere C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen-Atomen;
C_{1-3}-Acyl; und
R_{23} und R_{24} bilden zusammen genommen gegebenenfalls Imidazolyl, Piperidinyl, Morpholino, Piperazinyl oder einen Pyridinyl-Ring.

[0048] In noch einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 7, wobei:
G ist:
Phenyl, Pyridinyl, Pyridonyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Pyrazinyl, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, Benzothiophenyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzothiophenyl, Benzooxazolyl, Indanyl, Indolyl, Indolinyl, Indolonyl oder Indolinonyl, wobei G gegebenenfalls mit einem oder mehreren R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
Ar ist Naphthyl;
X ist:
Phenyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl, die jeweils gegebenenfalls unabhängig substituiert sind mit ein bis drei C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkylamino)-carbonyl, $NH_2C(O)$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Halogen;
Y ist:
eine Bindung oder
eine gesättigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, wobei eines oder mehrere der C-Atome gegebenenfalls durch O, N oder S ersetzt ist und wobei Y gegebenenfalls unabhängig mit Nitril oder Oxo substituiert ist;
Z ist:
Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Dihydrothiazolyl, Dihydrothiazolylsulfoxid, Pyranyl, Pyrrolidinyl, Phenylpiperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Dioxolanyl, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholinosulfoxidyl, Piperidinyl, Piperidinonyl, Piperazinyl oder Tetrahydropyrimidonyl, von denen jedes gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei C_{1-2}-Alkyl oder C_{1-2}-Alkoxy;
oder
Z ist:
Hydroxy, C_{1-3}-Alkyl, C_{1-3}-Alkoxy, C_{1-3}-acylamino, C_{1-3}-Alkylsulfonyl, Nitril-C_{1-3}-alkyl oder Amino, mono- oder disubstituiert mit C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl;
jedes R_1 ist unabhängig:
verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-5}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei ein oder mehrere C-Atome gegebenenfalls unabhängig ersetzt sind durch O, N oder $S(O)_m$, und wobei das C_{1-5}-Alkyl gegebenenfalls substituiert ist mit Oxo, Dioxolanyl, Pyrrolidinyl, Furyl oder Phenyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Halogen, C_{1-3}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Hydroxy, Nitril und C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Bicyclopentanyl oder Bicyclohexanyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Nitril, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Phenyl; und ein Analogon von Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl,
Cyclohexanyl, Bicyclopentanyl oder Bicyclohexanyl, wobei eine Ring-Methylen-Gruppe durch O ersetzt ist;
Oxo;
C_{2-4}-Alkinyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei eine oder mehrere Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O ersetzt sind, das gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Hydroxy, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Tetrahydropyranyl, C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen-Atomen, Nitril, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen-Atomen;
oder
Silyl, das drei C_{1-2}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, enthält;
jedes R_2 ist unabhängig:
C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, C_{1-4}-Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Brom, Chlor, Fluor, Methoxycarbonyl, Methyl-$S(O)_m$, Ethyl-$S(O)_m$, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, oder Phenyl-$S(O)_m$; oder R_2 ist Mono- oder Di-C_{1-3}-acylamino, Amino-$S(O)_m$ oder $S(O)_m$-Amino, wobei das N-Atom mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-3}-Alkyl oder Phenyl, Nitril, Nitro oder Amino;
jedes R_3 ist unabhängig:
Phenyl, Morpholino, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, 2,5-Pyrrolidindionyl, Imidazolyl, [1,3,4]Oxadiazol, Pyrazolyl, wobei jedes der vorstehenden gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Oxo, Hydroxy, Nitril und C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
C_{1-3}-Alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls substituiert mit R_{17};
OR_{18} oder C_{1-3}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OR_{18};

Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit R_{19};
$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$-; $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$-; $NH_2C(O)$-methoxy oder $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$-;
C_{2-4}-Alkenyl, substituiert mit $R_{23}R_{24}NC(O)$-; oder
C_{2-4}-Alkinyl, substituiert mit Pyrrolidinyl oder Pyrrolyl;
C_{1-3}-Acyl und
R_{23} und R_{24} bilden zusammen genommen gegebenenfalls Morpholino.

[0049] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 7, wobei:
G ist:
Phenyl, Pyridinyl, Pyridonyl, 2-Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Dihydrobenzofuranyl, Indanyl, 5-Indolyl, 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl, Benzooxalolyl, 2,3-Dihydrobenzooxazol-7-yl, 2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, Indolinyl, Indolonyl oder Indolinonyl, wobei G gegebenenfalls mit einem der mehreren R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
Ar ist 1-Naphthyl;
X ist:
Phenyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Piperdinyl, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl;
Y ist:
eine Bindung oder
$-CH_2$-, $-CH_2CH_2$-, -C(O)-, -O-, -S-, $-NH-CH_2CH_2CH_2$-, $-N(CH_3)$-, $CH_2(CN)CH_2-NH-CH_2$ oder -NH-;
Z ist:
Morpholino, Dioxolanyl, Tetrahydrofuranyl, Pyridinyl, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, C_{1-3}-Alkoxyphenylpiperazinyl, Hydroxy, C_{1-3}-Alkyl, N,N-Di-C_{1-3}-alkoxy-C_{1-3}-alkylamino, C_{1-3}-Acylamino, C_{1-3}-Alkylsulfonyl oder Nitril-C_{1-3}-alkyl;
jedes R_1 ist unabhängig:
C_{1-5}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei ein oder mehrere C-Atome gegebenenfalls unabhängig durch O oder N ersetzt ist/sind, und wobei das C_{1-5}-Alkyl gegebenenfalls substituiert ist mit Oxo, Dioxolanyl, Pyrrolidinyl, Furyl oder Phenyl, das gegebenenfalls mit C_{1-3}-Alkoxy substituiert ist;
Cyclopropyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl und Bicyclopentanyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Methyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Nitril, Hydroxymethyl oder Phenyl; oder
2-Tetrahydrofuranyl, das mit Methyl substituiert ist; oder
Trimethylsilyl;
Propinyl, substituiert mit Hydroxy, oder Tetrahydropyran-2-yloxy;
R_2 ist:
Mono- oder Di-C_{1-3}-acylamino, Amino-$S(O)_m$ oder $S(O)_m$-Amino, wobei das N-Atom mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-3}-Alkyl oder Phenyl, Brom, Chlor, Fluor, Nitril, Nitro, Amino, Methylsulfonyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, oder Phenylsulfonyl;
jedes R_3 ist unabhängig:
Phenyl, Morpholino, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, 2,5-Pyrrolidindionyl, Imidazolyl, [1,3,4]Oxadiazol oder Pyrazolyl, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist mit C_{1-2}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
C_{1-3}-Alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy, das jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit Diethylamino substituiert ist;
OR_{18} oder C_{1-3}-Alkyl, das gegebenenfalls mit OR_{18} substituiert ist;
Amino- oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, das gegebenenfalls mit R_{19} substituiert ist;
$CH_3C(O)NH$-, $R_{22}O$-, $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$-; $NH_2C(O)$-methoxy oder $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$-;
C_{2-4}-Alkenyl, das durch $R_{23}R_{24}NC(O)$- substituiert ist; oder
C_{2-4}-Alkinyl, das mit Pyrrolidinyl oder Pyrroyl substituiert ist;
C_{1-2}-Acyl; und
R_{23} und R_{24} sind H oder R_{23} und R_{24} bilden gegebenenfalls zusammen Morpholino; und
R_{26} ist Morpholino.

[0050] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B aus den Verbindungen der Formel 7 ausgewählt ist, wobei:
G ist:
Phenyl, Pyridinyl, 5-Indolyl, 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl, Benzooxalolyl, 2,3-Dihydrobenzooxazol-7-yl, 2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl oder 2-Naphthyl, wobei G gegebenenfalls mit ein oder mehr R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;

X ist:
Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl oder Pyrazinyl;
Y ist:
eine Bindung, $CH_2(CN)CH_2$-NH-CH_2, -CH_2-, -NH-$CH_2CH_2CH_2$- oder -NH-;
Z ist Morpholin-4-yl, Dioxolan-2-yl, Tetrahydrofuranyl, Pyridinyl, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl, Methoxyphenylpiperazinyl, Hydroxy, Methyl, N,N-Dimethoxyethylamino, Acetylamino, Methylsulfonyl oder Cyanoethyl;
jedes R_1 ist unabhängig:
tert-Butyl, sec-Butyl, tert-Amyl, Phenyl, Tetrahydropyran-2-yloxypropinyl, Hydroxypropinyl, Trihalogenmethyl, 2,2-Diethylpropionyl oder Cyclohexanyl;
R_2 ist
Chlor, Nitro, Amino, Nitril, Methylsulfonylamino, Diacetylamino, Phenylsufonylamino, N,N-Di-(methylsulfonyl)-amino, Methylsulfonyl oder Trihalogenmethylsulfonyl;
R_3 ist unabhängig:
Methyl, C_{1-3}-Alkoxy, Methoxymethyl, Hydroxypropyl, Dimethylamino, C_{1-4}-Alkylamimo, $NH_2C(O)$-methoxy, Acetyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Morpholino oder Morpholinocarbonyl.

[0051] In noch einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 7, wobei X Pyridinyl ist.

[0052] In noch einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B ausgewählt ist aus den Verbindungen der Formel 7, wobei das Pyridinyl über die 3-Pyridinyl-Position an Ar gebunden ist.

[0053] Vorzugsweise bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B aus den folgenden Verbindungen der Formel 7 ausgewählt ist:
1-(4-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-piperidin-1-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(6-Chlor-4-trifluormethyl-pyridin-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(4-Difluormethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Methyl-naphthalin-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[2-Methoxy-5-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-carbaminsäure-3-(5-{4-[3-(5-tert-butyl-2-methyl-phenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl}-pyridin-2-ylamino)-propylester;
1-(6-tert-Butyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamid;
1,3-Bis-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-3-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-2-hydroxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-hydroxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(2-p-tolyloxy-5-trifluormethyl-phenyl)harnstoff;
1-[2-(2-Methoxy-phenoxy)-5-trifluormethyl-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-naphthalin-1-ylharnstoff;
1-{5-tert-Butyl-2-methyl-3-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-phenyl}-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-{5-tert-Butyl-2-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-phenyl}-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-Hydroxymethyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Methoxy-dibenzofuran-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,5-Di-tert-butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[3-(4-Brom-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphtha-

lin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(3-oxazol-5-yl-phenyl)harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(3-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-phenyl)harnstoff;
1-(2-Methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
Furan-2-carbonsäure-(4-tert-butyl-2-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-amid;
1-(2-Methoxy-4-phenylamino-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Hydroxy-naphthalin-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-napthahlin-1-yl]harnstoff;
N,N-Diethyl-4-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido)-benzolsulfonamid;
1-(2,2-Difluor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-phenoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-(2,2-Dimethyl-propionyl)-2-methyl-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
2-Chlor-5-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido]-benzosäure-isopropylester;
1-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-3-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-2-methyl-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-3-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butoxy-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl)harnstoff;
1-[5-(1-Cyano-cyclopropyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-3-(2-diethylamino-ethyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-[1,3]dioxolan-2-yl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-dimethylamino-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-propoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]harnstoff;
2-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-N-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-acetamid;
1-(2-Methoxy-5-phenoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-7-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-Cyclohexyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,4-Dimethoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(6-tert-Butyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-methyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-Acetyl-N-(5-tert-butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamid;
1-(6-tert-Butyl-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[6-tert-Butyl-4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-isopropoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-imidazol-1-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-4-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-methansulfonamid;
1-(5-tert-Butyl-3-ethylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-bis(methansulfon)amid;
1-[5-tert-Butyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Methansulfinyl-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Ethansulfonyl-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-{[Bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-methyl}-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
N-[1-(5-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl}-pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid;
1-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-propionamid;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-[3-trifluormethansulfonyl-phenyl)harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-isobutyramid;
2-(4-tert-Butyl-2-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenoxy)-acetamid;
1-(5-tert-Butyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(6-tert-Butyl-3-cyano-2-methoxymethoxy-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(6-tert-Butyl-3-cyano-2-hydroxy-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-3-cyano-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(1,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-benzolsulfonamid;
Ethansulfonsäure-(5-tert-butyl-2-methoxy-3-[3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-amid;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-piperidin-1-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-piperidin-1-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methylsulfanyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
2,2,2-Trifluor-ethansulfonsäure-(5-tert-butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-amid;
N-(5-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl}-pyrazin-2-yl)-methansulfonamid;
1-[4-(6-{[Bis-(2-cyano-ethyl)-amino]-methyl}-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-tetrahydro-thiopyran-4-ylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-{[(2-cyano-ethyl)-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-methyl}-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2-methoxymethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-{6-[(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-naphthalin-1-yl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2-methyl-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl}-pyridin-2-ylmethyl)-piperidin-3-carbonsäureamid;
1-(5-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl}-pyridin-2-ylmethyl)-piperidin-4-carbonsäureamid;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-1/4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-{4-[6-(4-Acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)harnstoff;
4-(5-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl}-pyridin-2-ylmethyl)-piperazin-1-carbonsäure-ethylester;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-{6-[(2-pyridin-3-yl-ethylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-naphthalin-1-yl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-{6-[(tetrahydro-furan-3-ylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-naphthalin-1-yl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-{[(2-cyano-ethyl)-pyridin-3-ylmethyl-amino]-methyl}-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-{6-[(2-methylsulfanyl-ethylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-naphthalin-1-yl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-{6-[(2-piperazin-1-yl-ethylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-naphthalin-1-yl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-{6-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-3-yl}-naphthalin-1-yl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(morpholin-4-carbonyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2-thia-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(6-tert-Butyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl}-pyridin-2-yl)-acetamid;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-N-methyl-acetamid;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(pyridin-3-ylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-carbaminsäure-3-tert-butylphenylester;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-methansulfonamid,
und den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

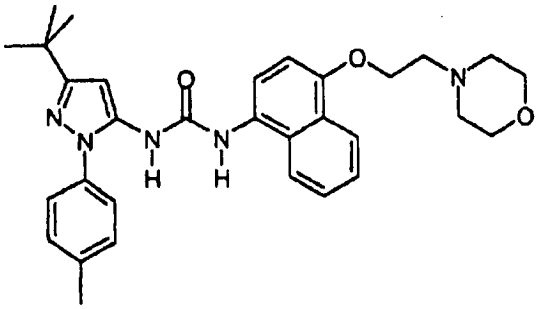
[0054] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B aus den folgenden Verbindungen der Formel 7 ausgewählt ist:
1-(3-Methyl-naphthalin-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamid;
1-[5-tert-Butyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-hydroxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-{5-tert-Butyl-2-methyl-3-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-phenyl}-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-(2,2-Dimethyl-propionyl)-2-methyl-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-3-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-2-methyl-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-3-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butoxy-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-(1-Cyano-cyclopropyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[5-tert-Butyl-3-(2-diethylamino-ethyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-[1,3]dioxolan-2-yl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-dimethylamino-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-propoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-Cyclohexyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2,4-Dimethoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-methyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-Acetyl-N-(5-tert-butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamid;
1-(6-tert-Butyl-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-isopropoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-imidazol-1-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-3-ethylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-bis(methansulfon)amid;
1-[5-tert-Butyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(2-Methansulfinyl-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-{[Bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-methyl}-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phe-

nyl)harnstoff;
N-[1-(5-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl}-pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid;
1-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-propionamid;
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(3-trifluormethansulfonyl-phenyl)harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-isobutyramid;
2-(4-tert-Butyl-2-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenoxy)-acetamid;
1-(5-tert-Butyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-3-cyano-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-benzolsulfonamid;
Ethansulfonsäure-(5-tert-butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-amid;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methylsulfanyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
2,2,2-Trifluor-ethansulfonsäure-(5-tert-butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-amid;
N-(5-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl}-pyrazin-2-yl)-methansulfonamid;
1-[4-(6-{[Bis-(2-cyano-ethyl)-amino]-methyl}-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-tetrahydro-thiopyran-4-ylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-{[(2-cyano-ethyl)-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-methyl}-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2-methoxymethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2-methyl-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl}-pyridin-2-ylmethyl)-piperidin-3-carbonsäureamid;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-1/4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-{6-[(tetrahydro-furan-3-ylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-naphthalin-1-yl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-{[(2-cyano-ethyl)-pyridin-3-ylmethyl-amino]-methyl}-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-{6-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-3-yl}-naphtha-

lin-1-yl)harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(morpholin-4-carbonyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(6-tert-Butyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
1-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff;
N-(5-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl}-pyridin-2-yl)-acetamid;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-N-methyl-acetamid;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}harnstoff;
[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-carbaminsäure-3-tert-butyl-phenylester;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-methansulfonamid,
und den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

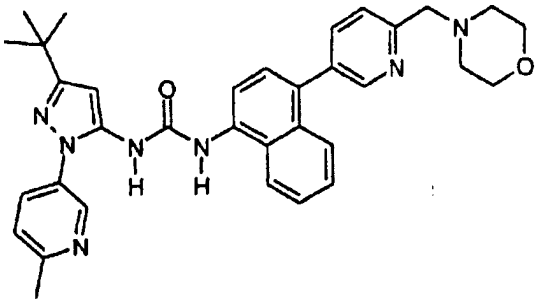
[0055] Besonders bevorzugt bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die A und B enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass der p38-Kinase-Inhibitor B aus den folgenden Verbindungen ausgewählt ist:

Beispiel 1:



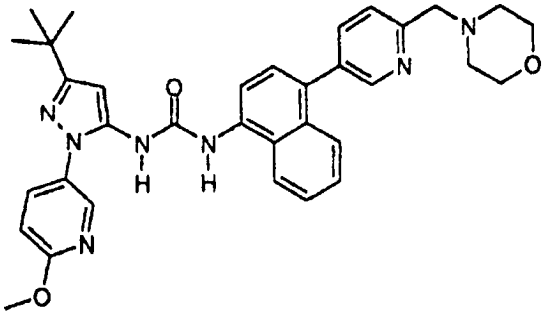
;

Beispiel 2:



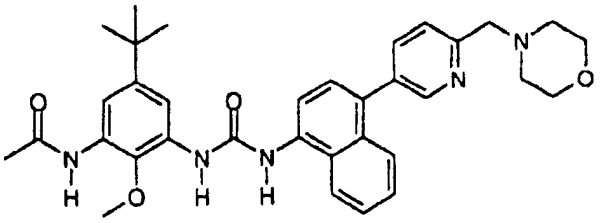
;

Beispiel 3:



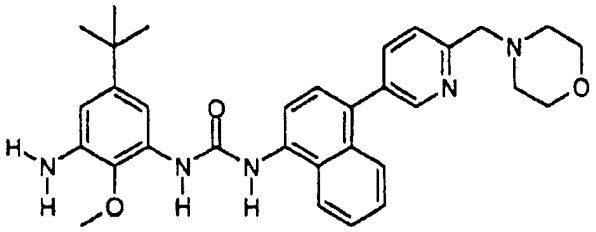
:

Beispiel 4:



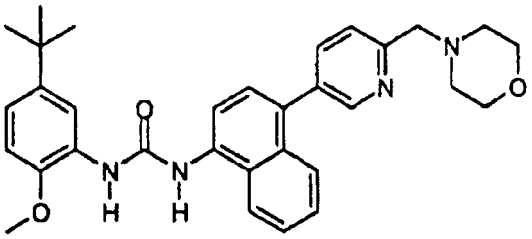
;

Beispiel 5:



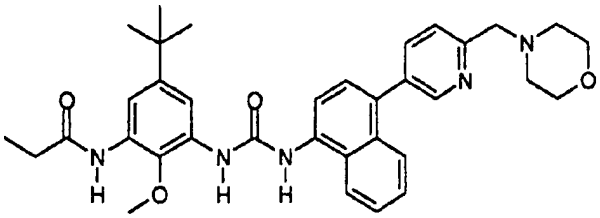
;

Beispiel 6:



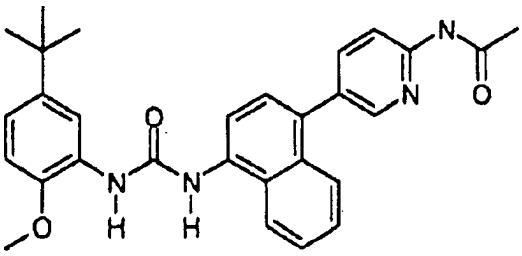
;

Beispiel 7:



;

Beispiel 8:



;

und den pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Derivaten davon.

[0056] Jede Bezugnahme auf die oben genannten p38-Kinase-Inhibitoren B innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung beinhaltet eine Bezugnahme auf jedes pharmazeutisch akzeptable bzw. annehmbare Säureadditionssalz derselben, das existieren kann. Mit physiologisch oder pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Säureadditionssalzen, die von B gebildet werden können, sind erfindungsgemäß pharmazeu-

tisch akzeptable bzw. annehmbare Salze gemeint, die unter den Salzen von Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Bernsteinsäure, Toluol-p-sulfonsäure, Weinsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Benzoesäure, Malonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure und Benzolsulfonsäure ausgewählt sind.

[0057] Jede Bezugnahme auf die oben genannten p38-Kinase-Inhibitoren B innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung umfasst eine Bezugnahme auf jedes Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalz davon, das existieren kann. Wenn die Verbindungen der Formel B in Form ihrer basischen Salze vorliegen, so sind die Natrium- oder Kaliumsalze besonders bevorzugt.

[0058] Die pharmazeutischen Kombinationen von A und B gemäß der Erfindung werden vorzugsweise auf parenteralem oder oralem Weg oder durch Inhalation verabreicht, wobei der letztgenannte Weg besonders bevorzugt ist. Zur oralen oder parenteralen Verabreichung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung in Form von Lösungen und Tabletten verabreicht werden. Zur Inhalation, wie es gemäß der Erfindung bevorzugt ist, können geeignete inhalierbare Pulver verwendet werden, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) gepackt werden und unter Verwendung geeigneter Pulver-Inhalatoren verabreicht werden. Alternativ kann das Arzneimittel durch Anwendung geeigneter Inhaltions-Aerosole inhaliert werden. Diese umfassen Inhalations-Aerosole, die HFA134a, HFA227 oder ein Gemisch davon als Treibgas enthalten. Das Arzneimittel kann auch unter Verwendung geeigneter Lösungen der pharmazeutischen Kombination, die aus A und B bestehen, inhaliert werden.

[0059] Innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung sind Bezugnahmen auf den Ausdruck "physiologisch akzeptable bzw. annehmbare Salze" als Bezugnahmen auf den Ausdruck "pharmazeutisch akzeptable bzw. annehmbare Salze" zu verstehen.

[0060] In einem Aspekt bezieht sich die Erfindung demnach auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Kombination von A und B enthält.

[0061] In einem anderen Aspekt bezieht sich die Erfindung auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zur Inhalation geeignet ist, die ein Salz oder mehrere Salze A und eine oder mehrere Verbindungen B, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate, enthält. Die aktiven Substanzen können entweder in einer einzelnen Präparation kombiniert sein oder in zwei getrennten Formulierungen enthalten sein. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die die aktiven Substanzen A und B in einer einzelnen Präparation enthalten, sind gemäß der Erfindung bevorzugt. In einem anderen Aspekt bezieht sich die Erfindung auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zusätzlich zu therapeutsch wirksamen Mengen an A und B einen pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Träger oder einen pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Hilfsstoff enthält. In einem anderen Aspekt bezieht sich die Erfindung auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, die keinen pharmazeutisch akzeptablen bzw. annehmbaren Träger oder Hilfsstoff zusätzlich zu therapeutisch wirksamen Mengen an A und B enthält.

[0062] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung von A und B zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die therapeutisch wirksame Mengen an A und B enthält, zur Behandlung von Krankheiten des oberen oder unteren Atmungstrakts, insbesondere zur Behandlung von Asthma, chronischer obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD) und/oder Lungenhypertension, mit der Maßgabe, dass eine Behandlung mit p38-Kinase-Inhibitoren unter therapeutischen Gesichtspunkten durch gleichzeitige oder sukzessive Verabreichung nicht kontraindiziert ist. Die vorliegende Erfindung bezieht sich vorzugsweise auf die oben beschriebene Verwendung von A und B zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die therapeutisch wirksame Mengen an A und B enthält, zur Behandlung von Asthma und/oder chronischer obstruktiver Lungenkrankheiten (COPD), die möglicherweise mit pulmonaler Hypertension verbunden sind, mit der Maßgabe, dass eine Behandlung mit p38-Kinase-Inhibitoren unter therapeutischen Gesichtspunkten nicht kontraindiziert ist, durch gleichzeitige oder sukzessive Verabreichung. Von gleicher Bedeutung ist die oben genannte Verwendung von A und B zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die therapeutisch wirksame Mengen an A und B enthält, zur Behandlung von pulmonaler Hypertension.

[0063] Die vorliegende Erfindung bezieht sich ferner auf die gleichzeitige oder sukzessive Verwendung von therapeutisch wirksamen Dosen der Kombination der obigen pharmazeutischen Zusammensetzungen A und B zur Behandlung inflammatorischer oder obstruktiver Erkrankungen des Atmungstrakts, insbesonder Asthma, chronischer obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD) und/oder pulmonaler Hypertension, vorausgesetzt, dass eine Behandlung mit p38-Kinase-Inhibitoren unter therapeutischen Gesichtspunkten nicht kontraindiziert

ist, durch gleichzeitige oder sukzessive Verabreichung. Die vorliegende Erfindung bezieht sich insbesondere auf die oben beschriebene Verwendung von therapeutisch wirksamen Dosen der Kombination der vorstehend genannten pharmazeutischen Zusammensetzung A und B zur Behandlung von Asthma und/oder chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), die möglicherweise mit pulmonaler Hypertension verbunden sind, vorausgesetzt, dass eine Behandlung mit p38-Kinase-Inhibitoren unter therapeutischen Gesichtspunkten nicht kontraindiziert ist, durch gleichzeitige oder sukzessive Verabreichung. Von gleicher Bedeutung ist die vorstehend genannte Verwendung von therapeutisch wirksamen Dosen der Kombination der oben genannten pharmazeutischen Zusammensetzungen A und B zur Behandlung von pulmonaler Hypertension.

[0064] In den Wirkstoff-Kombinationen von A und B gemäß der Erfindung können die Bestandteile A und B in Form ihrer Enantiomeren, Gemische von Enantiomeren oder in Form von Racematen vorliegen.

[0065] Die Verhältnismengen, in denen die zwei Wirkstoffe A und B in den Wirkstoff-Kombinationen gemäß der Erfindung verwendet werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe A und B können möglicherweise in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. In Abhängigkeit von der Wahl der Verbindungen A und B können die Gewichtsverhältnisse, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, auf der Basis der verschiedenen Molekulargewichte der verschiedenen Verbindungen und ihrer unterschiedlichen Wirksamkeiten variieren. Als Regel gilt, dass die pharmazeutischen Kombinationen gemäß der Erfindung die Verbindungen A und B in Gewichtsverhältnissen enthalten können, die von 1:300 bis 20:1, vorzugsweise von 1:200 bis 10:1 reichen. In den besonders bevorzugten pharmazeutischen Kombinationen, die die Verbindung A und eine Verbindung, ausgewählt aus den Verbindungen der Formel 5, 5a, 6, oder 7, als p38-Kinase-Inhibitor B enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von A und B am bevorzugtesten in einem Bereich, in dem A' und B in Verhältnissen von 1:100 bis 5:1, bevorzugter von 1:80 bis 1:1, vorliegen.

[0066] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung, die die Kombinationen von A und B enthalten, werden normalerweise so verabreicht, dass A und B zusammen in Dosen von etwa 100 bis 10000 µg, vorzugsweise von 1000 bis 9000 µg, bevorzugter von 1500 bis 8000 µg, besser noch von etwa 2000 bis etwa 7000 µg, bevorzugter 2500 bis 6000 µg pro Einzeldosis vorhanden sind. Beispielsweise können etwa 3000 bis etwa 5500 µg der Kombination aus A und B gemäß der Erfindung einmal oder zweimal täglich an den Patienten verabreicht werden, der einer solchen bedarf.

[0067] Beispielsweise können Kombinationen von A und B gemäß der Erfindung eine Menge an A' und p38-Kinase-Inhibitor B enthalten, so dass die gesamte Dosierung pro Einzeldosis etwa
2500 µg, 2550 µg, 2600 µg, 2650 µg, 2700 µg, 2750 µg, 2800 µg, 2850 µg, 2900 µg, 2950 µg, 3000 µg, 3050 µg, 3100 µg, 3150 µg, 3200 µg, 3250 µg, 3300 µg, 3350 µg, 3400 µg, 3450 µg, 3500 µg, 3550 µg, 3600 µg, 3650 µg, 3700 µg, 3750 µg, 3800 µg, 3850 µg, 3900 µg, 3950 µg, 4000 µg, 4050 µg, 4100 µg, 4150 µg, 4200 µg, 4250 µg, 4300 µg, 4350 µg, 4400 µg, 4450 µg, 4500 µg, 4550 µg, 4600 µg, 4650 µg, 4700 µg, 4750 µg, 4800 µg, 4850 µg, 4900 µg, 4950 µg, 5000 µg, 5050 µg, 5100 µg, 5150 µg, 5200 µg, 5250 µg, 5300 µg, 5350 µg, 5400 µg, 5450 µg, 5500 µg, 5550 µg, 5600 µg, 5650 µg, 5700 µg, 5750 µg, 5800 µg, 5850 µg, 5900 µg, 5950 µg, 6000 µg, 6050 µg, 6100 µg, 6150 µg, 6200 µg, 6250 µg, 6300 µg, 6350 µg, 6400 µg, 6450 µg, 6500 µg, 6550 µg, 6600 µg, 6650 µg, 6700 µg, 6750 µg, 6800 µg, 6850 µg, 6900 µg, 6950 µg, 7000 µg, 7050 µg, 7100 µg, 7150 µg, 7200 µg, 7250 µg, 7300 µg, 7350 µg, 7400 µg, 7450 µg, 7500 µg oder dergleichen ist. Die vorgeschlagenen Dosierungen pro Einzeldosis, die oben vorgeschlagen wurden, sind nicht als beschränkt auf die numerischen Werte, die tatsächlich angegeben sind, anzusehen, sondern sind nur als Dosierungsbeispiele gemeint. Natürlich werden auch Dosierungen, die um die obigen Werte in einem Bereich von etwa +/–25 µg, schwanken, durch die oben als Beispiele angegebenen Werte abgedeckt. In diesen Dosierungsbereichen können die aktiven Substanzen A' und B in den oben spezifizierten Gewichtsverhältnissen vorliegen.

[0068] Ohne eine Beschränkung des Rahmens der Erfindung einzugehen, können die Kombinationen an A und B gemäß der Erfindung zum Beispiel eine Menge an A' und p38-Kinase-Inhibitor B enthalten, so dass in jeder Einzeldosis 16,5 µg von A' und 2500 g von B, 16,5 µg von A' und 3000 µg von B, 16,5 µg von A' und 3500 µg von B, 16,5 µg von A' und 4000 µg von B, 16,5 µg von A' und 4500 µg von B, 16,5 µg von A' und 5000 µg von B, 16,5 µg von A' und 5500 µg von B, 16,5 µg von A' und 6000 µg von B, 16,5 µg von A' und 6500 µg von B, 16,5 µg von A' und 7000 µg von B, 33,1 µg von A' und 2500 µg von B, 33,1 µg von A' und 3000 µg von B, 33,1 µg von A' und 3500 µg von B, 33,1 µg von A' und 4000 µg von B, 33,1 µg von A' und 4500 µg von B, 33,1 µg von A' und 5000 µg von B, 33,1 µg von A' und 5500 µg von B, 33,1 µg von A' und 6000 µg von B, 33,1 µg von A' und 6500 µg von B, 33,1 µg von A' und 7000 µg von B, 49,5 µg von A' und 2500 µg von B, 49,5 µg von A' und 3000 µg von B, 49,5 µg von A' und 3500 µg von B, 49,5 µg von A' und 4000 µg von B, 49,5 µg von A' und 4500 µg von B, 49,5 µg von A' und 5000 µg von B, 49,5 µg von A' und 5500 µg von B, 49,5 µg von A' und 6000 µg von B, 49,5 µg von A' und 6500 µg von B, 49,5 µg von A' und 7000 µg von B, 82,6 µg von A' und 2500

µg von B, 82,6 µg von A' und 3000 µg von B, 82,6 µg von A' und 3500 µg von B, 82,6 µg von A' und 4000 µg von B, 82,6 µg von A' und 4500 µg von B, 82,6 µg von A' und 5000 µg von B, 82,6 µg von A' und 5500 µg von B, 82,6 µg von A' und 6000 µg von B, 82,6 µg von A' und 6500 µg von B, 82,6 µg von A' und 7000 µg von B, 165,1 µg von A' und 2500 µg von B, 165,1 µg von A' und 3000 µg von B, 165,1 µg von A' und 3500 µg von B, 165,1 µg von A' und 4000 µg von B, 165,1 µg von A' und 4500 µg von B, 165,1 µg von A' und 5000 µg von B, 165,1 µg von A' und 5500 µg von B, 165,1 µg von A' und 6000 µg von B, 165,1 µg von A' und 6500 µg von B, 165,1 µg von A' und 7000 µg von B, 206,4 µg von A' und 2500 µg von B, 206,4 µg von A' und 3000 µg von B, 206,4 µg von A' und 3500 µg von B, 206,4 µg von A' und 4000 µg von B, 206,4 µg von A' und 4500 µg von B, 206,4 µg von A' und 5000 µg von B, 206,4 µg von A' und 5500 µg von B, 206,4 µg von A' und 6000 µg von B, 206,4 µg von A' und 6500 µg von B, 206,4 µg von A' und 7000 µg von B, 412,8 µg von A' und 2500 µg von B, 412,8 µg von A' und 3000 µg von B, 412,8 µg von A' und 3500 µg von B, 412,8 µg von A' und 4000 µg von B, 412,8 µg von A' und 4500 µg von B, 412,8 µg von A' und 5000 µg von B, 412,8 µg von A' und 5500 µg von B, 412,8 µg von A' und 6000 µg von B, 412,8 µg von A' und 6500 µg von B, 412,8 µg von A' und 7000 µg von B, verabreicht werden.

[0069] Wenn die Wirkstoff-Kombination, in der A das Bromid bezeichnet, als bevorzugte Kombination von A und B gemäß der Erfindung verwendet wird, entsprechen die Mengen an Wirkstoff A' und B, die als Einzeldosis, die oben als Beispiel genannt wurde, verabreicht werden, den nachfolgenden Mengen an A und B, die als Einzeldosis verabreicht werden: 20 µg von A und 2500 µg von B, 20 µg von A und 3000 µg von B, 20 µg von A und 3500 µg von B, 20 µg von A und 4000 µg von B, 20 µg von A und 4500 µg von B, 20 µg von A und 5000 µg von B, 20 µg von A und 5500 µg von B, 20 µg von A und 6000 µg von B, 20 µg von A und 6500 µg von B, 20 µg von A und 7000 µg von B, 40 µg von A und 2500 µg von B, 40 µg von A und 3000 µg von B, 40 µg von A und 3500 µg von B, 40 µg von A und 4000 µg von B, 40 µg von A und 4500 µg von B, 40 µg von A und 5000 µg von B, 40 µg von A und 5500 µg von B, 40 µg von A und 6000 µg von B, 40 µg von A und 6500 µg von B, 40 µg von A und 7000 µg von B, 60 µg von A und 2500 µg von B, 60 µg von A und 3000 µg von B, 60 µg von A und 3500 µg von B, 60 µg von A und 4000 µg von B, 60 µg von A und 4500 µg von B, 60 µg von A und 5000 µg von B, 60 µg von A und 5500 µg von B, 60 µg von A und 6000 µg von B, 60 µg von A und 6500 µg von B, 60 µg von A und 7000 µg von B, 100 µg von A und 2500 µg von B, 100 µg von A und 3000 µg von B, 100 µg von A und 3500 µg von B, 100 µg von A und 4000 µg von B, 100 µg von A und 4500 µg von B, 100 µg von A und 5000 µg von B, 100 µg von A und 5500 µg von B, 100 µg von A und 6000 µg von B, 100 µg von A und 6500 µg von B, 100 µg von A und 7000 µg von B, 200 µg von A und 2500 µg von B, 200 µg von A und 3000 µg von B, 200 µg von A und 3500 µg von B, 200 µg von A und 4000 µg von B, 200 µg von A und 4500 µg von B, 200 µg von A und 5000 µg von B, 200 µg von A und 5500 µg von B, 200 µg von A und 6000 µg von B, 200 µg von A und 6500 µg von B, 200 µg von A und 7000 µg von B, 250 µg von A und 2500 µg von B, 250 µg von A und 3000 µg von B, 250 µg von A und 3500 µg von B, 250 µg von A und 4000 µg von B, 250 µg von A und 4500 µg von B, 250 µg von A µnd 5000 µg von B, 250 µg von A und 5500 µg von B, 250 µg von A und 6000 µg von B, 250 µg von A und 6500 µg von B, 250 µg von A und 7000 µg von B, 500 µg von A und 2500 µg von B, 500 µg von A und 3000 µg von B, 500 µg von A und 3500 µg von B, 500 µg von A und 4000 µg von B, 500 µg von A und 4500 µg von B, 500 µg von A und 5000 µg von B, 500 µg von A und 5500 µg von B, 500 µg von A und 6000 µg von B, 500 µg von A und 6500 µg von B, 500 µg von A und 7000 µg von B.

[0070] Die Wirkstoff-Kombinationen von A und B gemäß der Erfindung werden vorzugsweise durch Inhalation oder nasale Anwendung verabreicht. Zu diesem Zweck müssen die Bestandteile A und B in inhalierbaren Formen verfügbar gemacht werden. Inhalierbare Präparationen umfassen inhalierbare Pulver, Treibmittel enthaltende Dosier-Aerosole oder treibmittelfreie inhalierbare Lösungen. Inhalierbare Pulver gemäß der Erfindung, die die Kombination der Wirkstoffe A und B enthalten, können aus den Wirkstoffen selbst oder einem Gemisch der Wirkstoffe mit physiologisch akzeptablen bzw. annehmbaren Hilfsstoffen bestehen. Innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung umfasst der Ausdruck "treibmittelfreie inhalierbare Lösungen" auch Konzentrate oder sterile inhalierbare Lösungen, die gebrauchsfertig sind. Die Präparationen gemäß der Erfindung können die Kombination an Wirkstoffen A und B entweder zusammen in einer Formulierung oder zwei getrennten Formulierungen enthalten. Diese Formulierungen, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, werden detaillierter im nächsten Teil der Beschreibung beschrieben.

A) Inhalierbares Pulver, das die Kombinationen an Wirkstoffen A und B gemäß der Erfindung enthält:

[0071] Die inhalierbaren Pulver gemäß der Erfindung können A und B entweder an sich oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch akzeptablen bzw. annehmbaren Hilfsstoffen enthalten.

[0072] Wenn die aktiven Substanzen A und B im Gemisch mit physiologisch akzeptablen bzw. annehmbaren Hilfsstoffen vorliegen, können die folgenden physiologisch akzeptablen bzw. annehmbaren Hilfsstoffe verwen-

det werden, um diese erfindungsgemäßen inhalierbaren Pulver herzustellen: Monosaccharide (z.B. Glukose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextran), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Gemische dieser Hilfsstoffe miteinander. Vorzugsweise werden Mono- oder Disaccharide verwendet, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose bevorzugt ist, insbesondere, aber nicht ausschließlich, in Form ihrer Hydrate. Zu Zwecken der Erfindung ist Lactose der besonders bevorzugte Hilfsstoff, wobei Lactosemonohydrat am meisten bevorzugt ist.

[0073] Innerhalb des Rahmens der inhalierbaren Pulver gemäß der Erfindung haben die Exzipienten eine maximale durchschnittliche Partikelgröße von bis zu 250 µm, vorzugsweise zwischen 10 und 150 µm, am bevorzugtesten zwischen 15 und 80 µm. Es kann manchmal geeignet erscheinen, feinere Fraktionen der Hilfsstoffe mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 1 bis 9 µm zu den oben genannten Hilfsstoffe zuzugeben. Diese feineren Hilfsstoffe werden auch aus der Gruppe der möglichen Hilfsstoffe, die vorher hier aufgelistet wurden, ausgewählt. Um die inhalierbaren Pulver gemäß der Erfindung herzustellen, wird mikronisierter Wirkstoff A und B vorzugsweise mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 0,5 bis 10 µm, bevorzugter von 1 bis 5 µm, zu dem Hilfsstoff-Gemisch gegeben. Verfahren zur Herstellung der inhalierbaren Pulver gemäß der Erfindung durch Vermahlen und Mikronisieren und schließlich Mischen der Bestandteile miteinander sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die inhalierbaren Pulver gemäß der Erfindung können entweder in Form eines einzelnen Pulvergemischs, das sowohl A als auch B enthält, oder in Form getrennter inhalierbarer Pulver, die nur A oder nur B enthalten, hergestellt und verabreicht werden.

[0074] Die inhalierbaren Pulver gemäß der Erfindung können unter Verwendung von Inhalatoren, die aus dem Stand der Technik bekannt sind, verabreicht werden. Inhalierbare Pulver gemäß der Erfindung, die einen physiologisch annehmbaren Hilfsstoff zusätzlich zu A und B enthalten, können zum Beispiel mittels eines Inhalators verabreicht werden, der eine einzelne Dosis aus einer Zuführung unter Verwendung einer Dosierkammer abgibt, wie es in US 4 570 630 A beschrieben ist, oder durch andere Mittel abgegeben werden, wie es in DE 36 25 685 A beschrieben ist. Die inhalierbaren Pulver gemäß der Erfindung, die A und B gegebenenfalls kombiniert mit einem physiologisch akzeptablen bzw. annehmbaren Hilfsstoff enthalten, können zum Beispiel mit einem Inhalator, der unter dem Namen Turbuhaler® bekannt ist, z.B. mit Inhalatoren, wie in EP 237 507 A offenbart sind, verabreicht werden. Vorzugsweise werden die inhalierbaren Pulver gemäß der Erfindung, die physiologisch akzeptable bzw. annehmbare Hilfsstoff-Zusätze zu A und B enthalten, in Kapseln verpackt (unter Herstellung so genannter Inhaletten), die in Inhalatoren verwendet werden, wie es zum Beispiel in WO 94/28958 beschrieben ist.

[0075] Ein besonders bevorzuter Inhalator zur Verabreichung der pharmazeutischen Kombination gemäß der Erfindung in Inhaletten ist in **Fig. 1** gezeigt.

[0076] Der Inhalator gemäß **Fig. 1** ist gekennzeichnet durch: ein Gehäuse **1**, das zwei Fenster **2**, eine Platte **3**, in der Lufteinlassöffnungen sind, die mit einem Sieb **5** ausgestattet ist, das über einem Siebgehäuse **4** befestigt ist, eine Inhalationskammer **6**, die mit der Platte **3** verbunden ist, an der es einen Druckknopf **9** gibt, der mit zwei geschärften Stiften **7** und einem beweglichen Zähler für eine Feder **9** ausgestattet ist, ein Mundstück **12**, das mit dem Gehäuse **1**, der Platte **3** und einer Abdeckung **11** über eine Spindel **10** verbunden ist, um zu ermöglichen, dass er geöffnet oder geschlossen wird, und drei Löcher **13** mit Durchmessern von unter 1 mm im Mittelbereich um die Kapselkammer **6** und unter dem Siebgehäuse **4** und dem Sieb **5**.

[0077] Der Hauptluftstrom tritt zwischen der Platte **3** und der Basis **1** in der Nähe des Scharniers ein. Die Platte hat in diesem Bereich eine verringerte Breite, was den Eintrittsschlitz für die Luft bildet. Dann kehrt der Strom um und tritt in die Kammer **6** durch den Einlassschlauch ein. Der Strom wird dann weiter durch den Filter und die Filterhalterung zum Mundstück geleitet. Ein kleiner Teil der Luft tritt in die Vorrichtung zwischen Mundstück und Platte ein und fließt dann zwischen Filterhalterung und Platte in den Hauptstrom. Durch die Produktionstoleranzen gibt es wegen der tatsächlichen Weite des Schlitzes zwischen Filterhalterung und Platte eine gewisse Unbestimmtheit. Im Fall neuer oder aufgearbeiteter Werkzeuge kann der Strömungswiderstand des Inhalators daher etwas vom Zielwert abweichen. Um diese Abweichung zu korrigieren, hat die Platte im mittleren Bereich um die Kapselkammer **6** und unter dem Siebgehäuse **4** und dem Sieb **5** drei Löcher **13** mit Durchmesser unter 1 mm. Durch diese drei Löcher **13** fließt Luft von der Basis in den Hauptluftstrom und verringert so den Strömungswiderstand des Inhalators leicht. Der tatsächliche Durchmesser dieser Löcher **13** kann durch geeignete Einsätze in die Werkzeuge gewählt werden, so dass der mittlere Stromwiderstand gleich dem Zielwert eingestellt werden kann.

[0078] Wenn die inhalierbaren Pulver gemäß der Erfindung in Kapseln (Inhaletten) für die bevorzugte Ver-

wendung, die oben beschrieben wurde, gepackt werden, sollten die in jede Kapsel gepackten Mengen 1 bis 30 mg, vorzugsweise 3 bis 20 mg, bevorzugter 5 bis 10 mg, inhalierbares Pulver pro Kapsel sein. Diese Kapseln enthalten gemäß der Erfindung entweder zusammen oder getrennt die Dosen an A' und B, die vorstehend für jede einzelne Dosis genannt wurden.

B) Treibgas-getriebene Inhalations-Aerosole, die die Kombinationen der aktiven Substanzen A und B gemäß der Erfindung enthalten:

[0079] Treibgas enthaltende Inhalations-Aerosole gemäß der Erfindung können Substanzen A und B, gelöst in dem Treibgas oder in dispergierter Form, enthalten. A und B können in getrennten Formulierungen oder in einer einzelnen Präparation vorliegen, in denen A und B entweder beide gelöst, beide dispergiert sind, oder nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert ist. Die Treibgase, die verwendet werden können, um die Inhalations-Aerosole gemäß der Erfindung herzustellen, sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase werden aus Kohlenwasserstoffen, zum Beispiel n-Propan, n-Butan oder Isobutan, und Halogenkohlenwasserstoffen, zum Beispiel fluorierten Derivaten von Methan, Ethan, Propan, Butan, Cyclopropan oder Cyclobutan, ausgewählt. Die Treibgase, die oben genannt wurden, können als solche oder in Gemischen eingesetzt werden. Besonders bevorzugte Treibmittelgase sind halogenierte Alkanderivate, die aus TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) und TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Gemischen davon ausgewählt sind.

[0080] Die Treibmittel-getriebenen Inhalations-Aerosole gemäß der Erfindung können auch andere Bestandteile, zum Beispiel Co-Lösungsmittel, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel, Antioxidanzien, Gleitmittel und pH-Einstellmittel enthalten. Alle diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

[0081] Die Treibmittelgas enthaltenden Inhalations-Aerosole gemäß der Erfindung können bis zu 5 Gew.-% Wirkstoff A und/oder B enthalten. Aerosole gemäß der Erfindung enthalten zum Beispiel 0,002 bis 5 Gew.-%, 0,01 bis 3 Gew.-%, 0,015 bis 2 Gew.-%, 0,1 bis 2 Gew.-%, 0,5 bis 2 Gew.-% oder 0,5 bis 1,5 Gew.-% Wirkstoff A und/oder B. Wenn die Wirkstoffe A und/oder B in dispergierter Form vorliegen, haben die Partikel des Wirkstoffs vorzugsweise eine durchschnittliche Partikelgröße von bis zu 10 µm, vorzugsweise von 0,1 bis 5 µm, bevorzugter von 1 bis 5 µm.

[0082] Die Treibmittel-getriebenen Inhalations-Aerosole gemäß der Erfindung, die oben genannt wurden, können unter Verwendung von Inhalatoren verabreicht werden, die auf dem Fachgebiet bekannt sind (MDIs, metered dose inhalers = Dosier-Inhalatoren). Nach einem anderen Aspekt bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen in Form von Treibmittel-getriebenen Aerosolen, wie sie vorstehend beschrieben wurden, in Kombination mit einem oder mehreren Inhalatoren, die zur Verabreichung dieser Aerosole geeignet sind. Außerdem bezieht sich die vorliegende Erfindung auf Inhalatoren, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie die oben beschriebenen Treibmittelgas enthaltenden Aerosole der Erfindung enthalten. Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf Kartuschen bzw. Patronen, die, wenn sie mit einem geeigneten Ventil ausgestattet sind, in einem geeigneten Inhalator eingesetzt werden können und die eines der oben genannten Treibmittelgas enthaltenden Inhalations-Aerosole gemäß der Erfindung enthalten. Geeignete Kartuschen bzw. Patronen und Verfahren zum Befüllen dieser Kartuschen bzw. Patronen mit den Treibmittelgas enthaltenden inhalierbaren Aerosolen gemäß der Erfindung sind aus dem Stand der Technik bekannt.

C) Treibmittelfreie inhalierbare Lösungen oder Suspensionen, die die Kombinationen an Wirkstoffen A und B gemäß der Erfindung enthalten:

[0083] Es ist besonders bevorzugt, die Wirkstoff-Kombination gemäß der Erfindung in Form von treibmittelfreien inhalierbaren Lösungen und Suspensionen zu verwenden. Das verwendete Lösungsmittel kann eine wässrige oder alkoholische, vorzugsweise eine ethanolische Lösung sein. Das Lösungsmittel kann Wasser an sich oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol sein. Der relative Anteil an Ethanol im Vergleich zu Wasser ist nicht beschränkt, allerdings ist das Maximum bis zu 70 Vol.-%, insbesondere bis zu 60 Vol.-% und am bevorzugtesten bis zu 30 Vol.-%. Der Rest des Volumens besteht aus Wasser. Die Lösungen oder Suspensionen, die A und B, getrennt oder zusammen, enthalten, werden unter Verwendung geeigneter Säuren auf einen pH von 2 bis 7, vorzugsweise 2 bis 5, eingestellt. Der pH kann unter Verwendung von Säuren, die aus anorganischen oder organischen Säuren ausgewählt werden, eingestellt werden. Beispiele für geeignete anorganische Säuren umfassen Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren umfassen Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure, usw. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure und Schwefelsäure. Es ist auch möglich, die Säuren zu verwenden, die bereits ein Säureadditionssalz mit einem der Wirkstoffe gebildet haben. Von den organischen

Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Wenn es gewünscht wird, können Gemische der obigen Säuren verwendet werden, insbesondere im Fall von Säuren, die zusätzlich zu ihren azidifizierenden Qualitäten andere Eigenschaften haben, zum Beispiel als Aromamittel, Antioxidanzien oder Komplexiermittel, zum Beispiel Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß ist es besonders bevorzugt, Salzsäure zu verwenden, um den pH einzustellen.

[0084] Gemäß der Erfindung ist der Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexiermittel in der vorliegenden Formulierung unnötig. Andere Ausführungsformen können diese Verbindung oder diese Verbindungen enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Gehalt, basierend auf Natriumedetat, weniger als 100 mg/100 ml, vorzugsweise weniger als 50 mg/100 ml, bevorzugter weniger als 20 mg/100 ml. Im Allgemeinen sind inhalierbare Lösungen, in denen der Gehalt an Natriumedetat 0 bis 10 mg/100 ml ist, bevorzugt.

[0085] Co-Lösungsmittel und/oder andere Hilfsstoffe können den treibmittelfreien inhalierbaren Lösungen gemäß der Erfindung zugesetzt werden. Bevorzugte Co-Lösungsmittel sind solche, die Hydroxylgruppen oder polare Gruppen enthalten z.B. Alkohol – insbesondere Isopropylalkohol, Glykole – insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerin, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylenfettsäureester.

[0086] Die Ausdrücke Hilfsstoffe und Additive bezeichnen in diesem Kontext eine beliebige pharmakologisch akzeptable bzw. annehmbare Substanz, die kein Wirkstoff ist, aber mit dem Wirkstoff oder den Wirkstoffen in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der aktiven Substanz-Formulierung zu verbessern. Vorzugsweise haben diese Substanzen keine pharmakologische Wirkung oder in Verbindung mit der gewünschten Therapie keine wahrnehmbare oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Die Hilfsstoffe und Additive umfassen zum Beispiel oberflächenaktive Mittel, zum Beispiel Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, zum Beispiel Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon, andere Stabilisatoren, komplexbildende Mittel, Antioxidanzien und/oder Konservierungsstoffe, die die Gebrauchsdauer der fertigen pharmazeutischen Formulierung, der Aromastoffe, Vitamine und/oder anderen Additive, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, garantieren oder verlängern. Die Additive umfassen auch pharmakologisch akzeptable bzw. annehmbare Salze, zum Beispiel Natriumchlorid, als isotonische Mittel.

[0087] Die bevorzugten Hilfsstoffe umfassen Antioxidanzien, zum Beispiel Ascorbinsäure, vorausgesetzt, es wurde nicht schon zur Einstellung des pH verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche Vitamine und Pro-Vitamine, die im menschlichen Körper vorkommen. Konservierungsstoffe können verwendet werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Pathogenen zu schützen. Geeignete Konservierungsmittel sind solche, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure oder Benzoate, zum Beispiel Natriumbenzoat, in der Konzentration, die aus dem Stand der Technik bekannt ist. Die oben genannten Konservierungsmittel liegen vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50 mg/100 ml, bevorzugter zwischen 5 und 20 mg/100 ml, vor.

[0088] Bevorzugte Formulierungen enthalten zusätzlich zu dem Lösungsmittel Wasser und der Kombination an Wirkstoffen A und B nur Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist kein Natriumedetat vorhanden.

[0089] Die treibmittelfreien inhalierbaren Lösungen gemäß der Erfindung werden insbesondere unter Verwendung von Inhalatoren derart, die fähig sind, eine geringe Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutischen Dosis innerhalb weniger Sekunden unter Erzeugung eines Aerosols, das für eine therapeutische Inhalation geeignet ist, zu vernebeln, verabreicht. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind bevorzugte Inhalatoren solche, in denen eine Menge von weniger als 100 µl, vorzugsweise weniger als 50 µl, bevorzugter zwischen 10 und 30 µl, an Wirkstoff-Lösung vernebelt werden kann, und zwar vorzugsweise in einer Sprühbetätigung, um ein Aerosol mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von weniger als 20 µm, vorzugsweise weniger als 10 µm, zu bilden, so dass der inhalierbare Teil des Aerosols der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

[0090] Eine Apparatur dieser Art für eine treibmittelfreie Abgabe einer abgemessenen Menge einer flüssigen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Inhalation ist zum Beispiel in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 und auch in der WO 97/12687 beschrieben (siehe insbesondere die **Fig.** 6a und 6b). Die Vernebelungsvorrichtungen, die hierin beschrieben werden, sind unter dem Namen Respimat® bekannt.

[0091] Diese Vernebelungsvorrichtung (Respimat®) kann vorteilhafterweise verwendet werden, um die inha-

lierbaren Aerosole gemäß der Erfindung zu produzieren, die die Kombination der aktiven Substanzen A und B enthalten. Wegen ihrer zylindrischen Gestalt und Handy-Größe von weniger als 9 bis 15 cm Länge und 2 bis 4 cm Breite kann diese Vorrichtung jederzeit vom Patienten getragen werden. Die Vernebelungsvorrichtung sprüht ein definiertes Volumen an pharmazeutischer Formulierung unter Verwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, um so inhalierbare Aerosole zu produzieren.

[0092] Der bevorzugte Atomisator besteht im Wesentlichen aus einem oberen Gehäuseteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Verriegelungsmechanismus, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Aufnahmebehälter, gekennzeichnet durch

– ein Pumpengehäuse, das im oberen Gehäuseteil fixiert ist und das an einem Ende einen Düsenkörper mit einer Düse oder einer Düsenanordnung umfasst,
– einen Hohlplunger mit einem Ventilkörper,
– einen Energie-Startflansch, in dem der Hohlplunger gesichert ist und der sich im oberen Gehäuseteil befindet,
– einen Verriegelungsmechanismus, der im oberen Gehäuseteil lokalisiert ist,
– ein Federgehäuse, in dem die Feder enthalten ist, die an dem oberen Gehäuseteil mit Hilfe eines Drehlagers drehbar montiert ist,
– einen unteren Gehäuseteil, der in Axialrichtung an das Federgehäuse montiert ist.

[0093] Der Hohlplunger mit Ventilkörper entspricht einer Vorrichtung, die in WO 97/12687 offenbart ist. Er steht teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses vor und ist axial innerhalb des Zylinders bewegbar. Es wird insbesondere auf die Fig. 1 bis 4, speziell **Fig.** 3, und die relevanten Teile der Beschreibung Bezug genommen. Der Hohlplunger mit dem Ventilkörper übt einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), vorzugsweise 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Menge an Wirkstoff-Lösung, bei seinem hohen Druck und in dem Moment, in dem die Feder betätigt wird, aus. Volumina von 10 bis 50 Mikroliter sind bevorzugt, während Volumina von 10 bis 10 Mikroliter besonders bevorzugt sind und ein Volumen von 15 Mikroliter pro Spray am meisten bevorzugt ist.

[0094] Der Ventilkörper ist vorzugsweise am Ende des Hohlplungers gegenüber dem Ventilkörper montiert.

[0095] Die Düse im Düsenkörper ist vorzugsweise mikrostrukturiert, das heißt, durch Mikrotechnologie produziert. Mikrostrukturierte Ventilkörper sind zum Beispiel in WO 94/07607 offenbart; hier wird insbesondere auf die Inhalte dieser Beschreibung, speziell Fig. 1 darin und die entsprechende Beschreibung Bezug genommen.

[0096] Der Ventilkörper besteht zum Beispiel aus zwei Scheiben aus Glas und/oder Silizium, die fest miteinander verbunden sind, von denen wenigstens eine einen mikrostrukturierten Kanal oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle hat, die das Düseneinlassende mit dem Düsenauslassende verbinden. Am Düsenauslassende gibt es wenigstens eine runde oder nicht-runde Öffnung mit einer Tiefe von 2 bis 10 µm und einer Weite von 5 bis 15 µm, wobei die Tiefe vorzugsweise 4,5 bis 6,5 µm ist, während die Länge vorzugsweise 7 bis 9 µm ist.

[0097] Im Fall einer Vielzahl von Düsenöffnungen, vorzugsweise zwei, können sich die Richtungen des Sprühens der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander erstrecken, oder sie können in Richtung der Düsenöffnung schräg zueinander sein. In einem Düsenkörper mit wenigstens zwei Düsenöffnungen am Auslassende können die Richtungen des Sprühens in einem Winkel von 20 bis 160° zueinander, vorzugsweise 60 bis 150°, am bevorzugtesten 80 bis 100°, sein. Die Düsenöffnungen sind vorzugsweise in einem Abstand von 10 bis 200 µm, bevorzugt in einem Abstand von 10 bis 100 µm, am bevorzugtesten von 30 bis 70 µm angeordnet. Abstände von 50 µm sind am meisten bevorzugt. Die Sprührichtungen werden sich daher in der Nähe der Düsenöffnungen treffen. Die flüssige pharmazeutische Präparation trifft den Düsenkörper mit einem Eintrittsdruck von bis zu 600 bar, vorzugsweise 200 bis 300 bar, und wird durch die Düsenöffnungen zu einem inhalierbaren Aerosol atomisiert. Die bevorzugten Partikel- oder Tröpfchengrößen des Aerosols sind bis zu 20 µm, vorzugsweise 3 bis 10 µm.

[0098] Der Verriegelungsmechanismus enthält eine Feder, vorzugsweise eine zylindrische spiralenförmige Kompressionsfeder als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Energie-Startflansch als Betätigungselement, dessen Bewegung durch die Position eines Verriegelungsglieds bestimmt wird. Die Bewegung des Energie-Startflansches wird durch einen oberen und unteren Anschlag genau begrenzt. Die Feder wird vorzugsweise durch ein Übersetzungsgetriebe, zum Beispiel helikales Schubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment, welches erzeugt wird, wenn der obere Gehäuseteil entgegengesetzt zum Federgehäuse im unteren Gehäuseteil gedreht wird, vorgespannt. In diesem Fall haben der obere Gehäuseteil und der Energie-Startflansch ein einzelnes oder mehrfaches V-förmiges Getriebe.

[0099] Das Verriegelungselement mit ineinander greifenden verriegelnden Oberflächen ist in einem Ring um den Energie-Startflansch angeordnet. Es besteht zum Beispiel aus einem Ring aus Kunststoff oder Metall, der von sich aus radial elastisch verformbar ist. Der Ring ist in einer Ebene im rechten Winkel zu der Atomisatorachse angeordnet. Nach dem Vorspannen der Feder bewegen sich die verriegelnden Oberflächen des Verriegelungselements in den Weg des Energie-Startflansches und verhindern, dass sich die Feder entspannt. Das Verriegelungselement wird mit einem Knopf betätigt. Der Betätigungsknopf ist an das Verriegelungselement angeschlossen oder damit verbunden. Um den Verriegelungsmechanismus zu betätigen, wird der Betätigungsknopf parallel zu der Ringebene bewegt, vorzugsweise in dem Atomisator; dies bewirkt, dass sich der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Details der Konstruktion des Verriegelungsmechanismus sind in WO 97/20590 angegeben.

[0100] Der untere Gehäuseteil wird axial über das Federgehäuse gedrückt und bedeckt die Befestigung, die Steuerung der Spindel und den Aufnahmebehälter für das Fluid. Wenn der Atomisator betätigt wird, wird der obere Gehäuseteil relativ zu dem unteren Gehäuseteil gedreht, wobei der untere Gehäuseteil die Feder, die in ihm untergebracht ist, mitnimmt. Die Feder wird dadurch komprimiert und mit Hilfe des helikalen Schubgetriebes vorgespannt, und der Verriegelungsmechanismus greift automatisch ein. Der Drehwinkel ist vorzugsweise eine ganzzahliger Bruchteil von 360°, zum Beispiel 180°. Zur gleichen Zeit wie die Feder vorgespannt wird, wird der Energie-Startteil im oberen Gehäuseteil über eine gegebene Distanz bewegt, der Hohlplunger wird in das Innere des Zylinders im Pumpengehäuse gezogen; als Resultat davon wird etwas Fluid aus dem Aufnahmebehälter und in die Hohdruckkammer vor der Düse gesaugt.

[0101] Wenn es gewünscht wird, kann eine Reihe von austauschbaren Aufnahmebehältern, die das zu atomisierende Fluid enthalten, einer nach dem anderen, in den Atomisator gedrückt werden, und nacheinander verwendet werden. Der Aufnahmebehälter enthält die wässrige Aerosolpräparation gemäß der Erfindung.

[0102] Der Atomisierungsprozess wird durch leichtes Drücken auf den Betätigungsknopf initiiert. Als Resultat öffnet der Verriegelungsmechanimus den Weg für das Energie-Startglied. Die vorgespannte Feder drückt den Plunger in den Zylinder des Pumpengehäuses. Das Fluid verlässt die Düse des Atomisators in atomisierter Form.

[0103] Weitere Konstruktionsdetails sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit Bezug genommen wird.

[0104] Die Komponenten des Atomisators (des Verneblers) sind aus einem Material hergestellt, das für diesen Zweck geeignet ist. Das Gehäuse des Atomisators und, wenn sein Betrieb es zulässt, andere Teile sind vorzugsweise aus Kunststoff hergestellt, zum Beispiel durch Spritzgießen. Für medizinische Zwecke werden physiologisch sichere Materialien verwendet.

[0105] Die Fig. 2a/b, die dieser Patentanmeldung beigefügt sind und die identisch mit den **Fig.** 6a/b von WO 97/12687 sind, zeigen den Vernebler (Respimat®), der vorteilhafterweise zum Inhalieren der wässrigen Aerolpräparationen gemäß der Erfindung verwendet werden kann.

[0106] Fig. 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Atomisator mit der vorgespannten Feder, während Fig. 2b einen Längsschnitt durch den Atomisator mit der entspannten Feder zeigt.

[0107] Der obere Gehäuseteil (**51**) enthält das Pumpengehäuse (**52**), an dessen Ende der Halter (**53**) für die Atomisatordüse montiert ist. In dem Halter ist der Düsenkörper (**54**) und ein Filter (**55**). Der Hohlplunger (**57**), der im Energie-Startflansch (**56**) des Verriegelungsmechanismus fixiert ist, springt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses vor. An seinem Ende trägt der Hohlplunger den Ventilkörper (**58**). Der Hohlplunger ist mit Hilfe der Dichtung (**59**) abgedichtet. Im Inneren des oberen Gehäuseteils ist der Anschlag (**60**), an den der Energie-Startflansch stößt, wenn die Feder entspannt wird. Am Energie-Startflansch ist der Anschlag (**61**), an den der Energie-Startflansch stößt, wenn die Feder vorgespannt wird. Nach dem Vorspannen der Feder bewegt sich das Verriegelungselement (**62**) zwischen dem Anschlag (**61**) und einem Träger (**63**) im oberen Gehäuseteil. Der Betätigungsknopf (**64**) ist mit dem Verriegelungselement verbunden. Der obere Gehäuseteil endet in dem Mundstück (**65**) und ist mit Hilfe des Schutzdeckels (**66**), der darauf gelegt werden kann, dicht verschlossen.

[0108] Das Federgehäuse (**67**) mit Kompressionsfeder (**68**) ist drehbar auf dem oberen Gehäuseteil mit Hilfe von Einschnappnasen (**69**) und Drehlager drehbar montiert. Der untere Gehäuseteil (**70**) wird über das Federgehäuse gedrückt. Im Federgehäuse ist der austauschbare Aufnahmebehälter (**71**) für das Fluid (**72**), das ato-

misiert werden soll. Der Aufnahmebehälter wird durch den Stopfen (**73**) abgedichtet, durch den der Hohlplunger in den Aufnahmebehälter vorsteht und an seinem Ende in das Fluid eingetaucht ist (Zufuhr von Wirkstoff-Lösung).

[0109] Die Spindel (**74**) für das mechanische Zählgerät ist in der Abdeckung des Federgehäuses montiert. Am Ende der Spindel gegenüber dem oberen Gehäuseteil ist das Antriebsritzel (**75**). Der Schieber (**76**) sitzt an der Spindel.

[0110] Der oben beschriebene Vernebler ist zum Vernebeln der Aerosolpräparationen gemäß der Erfindung unter Erzeugung eines für die Inhalation geeigneten Aerosols geeignet. Wenn die Formulierung gemäß der Erfindung unter Verwendung des oben beschriebenen Verfahrens (Respimat®) vernebelt wird, sollte die abgegebene Menge einer definierten Menge mit einer Toleranz von nicht mehr als 25%, vorzugsweise 20%, dieser Menge in mindestens 97%, vorzugsweise mindestens 98%, aller Betätigungen des Inhalators (Sprühbetätigungen) entsprechen. Vorzugsweise werden zwischen 5 und 30 mg Formulierung, am bevorzugtesten zwischen 5 und 20 mg Formulierung, als definierte Masse bei jeder Betätigung abgegeben. Allerdings kann die Formulierung gemäß der Erfindung auch mittels anderer Inhalatoren als den oben beschriebenen vernebelt werden, zum Beispiel Strahlstrom-Inhalatoren oder andere stationäre Verneblungsvorrichtungen.

[0111] In einem weiteren Aspekt bezieht sich die Erfindung dementsprechend auf pharmazeutische Formulierungen in Form von treibmittelfreien inhalierbaren Lösungen oder Suspensionen, wie sie oben beschrieben sind, kombiniert mit einer Vorrichtung, die zur Verabreichung dieser Formulierungen geeignet ist, vorzugsweise in Verbindung mit dem Respimat®. Vorzugsweise bezieht sich die Erfindung auf treibmittelfreie inhalierbare Lösungen oder Suspensionen, die durch die Kombination von Wirkstoffen A und B gemäß der Erfindung in Verbindung mit der Vorrichtung, die unter dem Namen Respimat® bekannt ist, gekennzeichnet sind. Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung die oben genannten Vorrichtungen zur Inhalation, vorzugsweise den Respimat®, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie die treibmittelfreien inhalierbaren Lösungen oder Suspensionen gemäß der Erfindung, wie sie vorstehend beschrieben wurden, enthalten.

[0112] Inhalierbare Lösungen, die die Wirkstoffe A und B in einer einzelnen Präparation enthalten, sind gemäß der Erfindung bevorzugt. Der Ausdruck Präparation umfasst auch solche, die beide Bestandteile A und B in Zwei-Kammer-Patronen enthalten, wie dies zum Beispiel in WO 00/23037 offenbart ist. Hierdurch wird auf die Publikation in ihrer Gesamtheit Bezug genommen.

[0113] Die treibmittelfreien inhalierbaren Lösungen oder Suspensionen gemäß der Erfindung können die Form von Konzentraten oder sterilen inhalierbaren Lösungen oder Suspensionen, die gebrauchsfertig sind, wie auch der oben genannten Lösungen und Suspensionen, die für eine Verwendung in Respimat® konzipiert sind, annehmen. Gebrauchsfertige Formulierungen können aus den Konzentraten beispielsweise durch Zusatz von isotonischen Salzlösungen hergestellt werden. Gebrauchsfertige sterile Formulierungen können unter Verwendung von energiebetriebenen fixierten oder tragbaren Vernebelungsgeräten verabreicht werden, welche inhalierbare Aerosole durch Ultraschall oder Pressluft nach dem Venturi-Prinzip oder nach anderen Prinzipien erzeugen.

[0114] Dementsprechend bezieht sich die vorliegende Erfindung in einem anderen Aspekt auf pharmazeutische Zusammensetzungen in Form von treibmittelfreien inhalierbaren Lösungen oder Suspensionen, wie sie vorstehend hierin beschrieben wurden, welche die Form von Konzentraten oder sterilen Formulierungen annehmen, die gebrauchsfertig sind, kombiniert mit einer Vorrichtung, die zur Verabreichung dieser Lösungen geeignet ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung ein energiebetriebenes, freistehendes oder tragbares Vernebelungsgerät ist, welches mit Hilfe von Ultraschall oder Pressluft nach dem Venturi-Prinzip oder nach anderen Verfahren inhalierbare Aerosole produziert.

[0115] Die Beispiele, welche folgen, dienen zur detaillierteren Erläuterung der vorliegenden Erfindung.

Formulierungsbeispiele

Inhalierbare Pulver:

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
A'-Bromid	20
Komponente **B** (Beispiel 1)	3500
Lactose	3480
Gesamt	7000

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
A'-Bromid	60
Komponente **B** (Beispiel 1)	3000
Lactose	3940
Gesamt	7000

3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
A'-Bromid	100
Komponente **B** (Beispiel 1)	5000
Lactose	4900
Gesamt	10000

4)

Bestandteile	µg pro Kapsel
A'-Bromid	125
Komponente **B** (Beispiel 2)	5000
Lactose	1875
Gesamt	7000

5)

Bestandteile	µg pro Kapsel
A'-Bromid	200
Komponente **B** (Beispiel 1)	5000
Gesamt	7000

6)

Bestandteile	µg pro Kapsel
A'-Bromid	150
Komponente **B** (Beispiel 2)	5000
Gesamt	5150

7)

Bestandteile	µg pro Kapsel
A'-Bromid	100
Komponente **B** (Beispiel 2)	3500
Lactose	3400
Gesamt	7000

8)

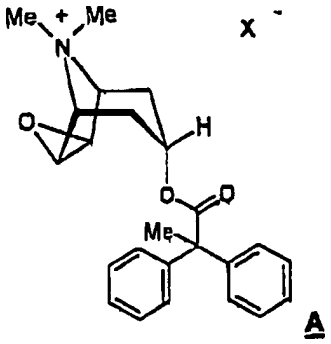
Bestandteile	µg pro Kapsel
A'-Bromid	150
Komponente **B** (Beispiel 2)	3000
Lactose	3850
Gesamt	7000

9)

Bestandteile	µg pro Kapsel
A'-Bromid	150
Komponente **B** (Beispiel 3)	5000
Gesamt	7000

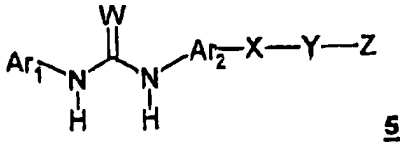
Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzungen, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ein Anticholinergikum oder mehrere Anticholinergika der Formel A



A

worin
X^- ein Anion (Gegenion), vorzugsweise ein Anion, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bezeichnet,
kombiniert mit einem oder mehreren p38-Kinase-Inhibitor(en) (B), gegebenenfalls in Form der Enantiomeren, von Gemischen der Enantiomeren oder in Form der Racemate davon, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate und gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff, enthalten,
dadurch gekennzeichnet, dass die p38-Kinase-Inhibitoren (B) ausgewählt sind aus der Gruppe von Verbindungen der Formeln 5, 5a, 6 und 7,
wobei in den Verbindungen der Formel 5



5

Ar_1 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Thiazol, Furan und Thiophen;
wobei Ar_1 mit ein oder mehr R_1, R_2 oder R_3 substituiert sein kann;
Ar_2 ist:
Phenyl, Naphthyl, Chinolin, Isochinolin, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin, Benzimidazol, Benzofuran, Indanyl, Indenyl oder Indol, die jeweils gegebenenfalls mit null bis drei R_2-Gruppen substituiert sind;
X ist:
a) ein C_{5-8}-Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit 0–2 Oxo-Gruppen oder 0–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkylamino-Ketten;
b) Phenyl, Furan, Thiophen, Pyrrol, Imidazolyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyridinon, Dihydropyridinon, Maleimid, Dihydromaleimid, Piperidin, Piperazin oder Pyrazin, jeweils gegebenenfalls unabhängig substituiert mit 0–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Halogen;
Y ist:
eine Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, wobei eine oder mehrere Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, NH, S(O), $S(O)_2$ oder S ersetzt sind, und wobei Y gegebenenfalls unabhängig mit 0–2 Oxo-Gruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, das/die mit einem oder

mehreren Halogenatomen substituiert sein kann/können, substituiert ist;
Z ist:
a) Phenyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyran, die gegebenenfalls mit ein bis drei Gruppen, bestehend aus Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$, COOH und Phenylamino, substituiert sind, wobei der Phenylring gegebenenfalls mit ein bis zwei Gruppen, bestehend aus Halogen, C_{1-6}-Alkyl und C_{1-6}-Alkoxy, substituiert ist;
b) Tetrahydropyran, Tetrahydrofuran, 1,3-Dioxolanon, 1,3-Dioxanon, 1,4-Dioxan, Morpholin, Thiomorpholin, Thiomorpholinsulfoxid, Piperidin, Piperidinon, Piperazin, Tetrahydropyrimidon, Cyclohexanon, Cyclohexanol, Pentamethylensulfid, Pentamethylensulfoxid, Pentamethylensulfon, Tetramethylensulfid, Tetramethylensulfoxid oder Tetramethylensulfon, die gegebenenfalls mit ein bis drei Gruppen, bestehend aus Nitril, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, Phenylamino-C_{1-3}-alkyl und C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, substituiert sind;
c) C_{1-6}-Alkoxy, sekundäres oder tertiäres Amin, wobei der Aminstickstoff kovalent an Gruppen gebunden ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-3}-Alkyl, C_{1-5}-Alkoxyalkyl, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl, Imidazolyl-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-3}-alkyl, Phenylamino, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$, und Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenylring gegebenenfalls mit ein bis zwei Halogen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert ist;
R_1 ist:
a) verzweigtes oder unverzweigtes C_{3-10}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclischen Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl; wobei jedes derartige Phenyl, Naphthyl oder jeder derartige Heterocyclus aus der hier oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist und mit 0 bis 5 Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{5-8}-Cycloalkenyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$ und Di(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl;
b) C_{3-7}-Cycloalkyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen, oder ein Analogon einer solcher Cycloalkylgruppe, in der ein bis drei Ringmethylengruppen durch Gruppen ersetzt sind, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus O, S, CHOH, >C=O, >C=S und NH;
c) verzweigtes C_{3-10}-Alkenyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei verzweigten oder unverzweigten C_{1-5}-Alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclischen Gruppen substituiert, wobei jede solche heterocyclische Gruppe unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, und wobei jede solche Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe mit 0 bis 5 Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, verzweigtem oder unverzweitem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$ und Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl;
d) ein C_{5-7}-Cycloalkenyl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, wobei eine solche Cycloalkenyl-Gruppe gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;
e) Nitril; oder
f) verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkoxycarbonyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkylaminocarbonyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl;
R_2 ist:
ein verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Acetyl, Aroyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Halogen, Methoxycarbonyl oder Phenylsulfonyl;
R_3 ist:
a) eine Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzpyrazolyl, Benzothiofuranyl, Cinnolinyl, Pterindinyl, Phthalazinyl, Naphthypyridinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Purinyl und Indazolyl, wobei eine solche Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe gegebenenfalls mit ein bis fünf Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, Naphthyl, ei-

nem Heterocyclus, ausgewählt aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclopentyl, Bicyclohexyl, Bicycloheptyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sein kann, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteraryloxy, wobei die heterocyclische Gruppierung ausgewählt ist aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, einem Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3})-alkylamino-$S(O)_2$, R_4-C_{1-5}-Alkyl, R_5-C_{1-5}-Alkoxy, R_6-C(O)-C_{1-5}-Alkyl und R_7-C_{1-5}-Alkyl(R_8)N, Carboxy-mono- oder -di-(C_{1-5})-alkylamino;

b) ein kondensiertes Aryl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl, oder ein kondensiertes Heterocyclyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentenopyridin, Cyclohexanopyridin, Cyclopentanopyrimidin, Cyclohexanopyrimidin, Cyclopentanopyrazin, Cyclohexanopyrazin, Cyclopentanopyridazin, Cyclohexanopyridazin, Cyclopentanochinolin, Cyclohexanochinolin, Cyclopentanoisochinolin, Cyclohexanoisochinolin, Cyclopentanoindol, Cyclohexanoindol, Cyclopentanobenzimidazol, Cyclohexanobenzimidazol, Cyclopentanobenzoxazol, Cyclohexanobenzoxazol, Cyclopentanoimidazol, Cyclohexanoimidazol, Cyclopentanothiophen und Cyclohexanothiophen; wobei der kondensierte Aryl- oder kondensierte Heterocyclyl-Ring mit 0 bis 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, Naphthyl und einem Heterocyclus, der ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heterocyclyloxy, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, einem Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-OC(O), C_{1-5}-Alkyl-C(O)- verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkyl, einem Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, R_9-C_{1-5}-Alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkoxy, R_{11}-C(O)-C_{1-5}-alkyl und R_{12}-C_{1-5}-Alkyl(R_{13})N;

c) Cycloalkyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclopentyl, Bicyclohexyl und Bicycloheptyl, wobei das Cycloalkyl gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;

d) C_{5-7}-Cycloalkenyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, wobei eine solche Cycloalkenyl-Gruppe gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;

e) Acetyl, Aroyl, Alkoxycarbonylalkyl oder Phenylsulfonyl; oder

f) verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;

oder R_1 und R_2 können zusammen gegebenenfalls einen kondensierten Phenyl- oder Pyridinyl-Ring bilden;

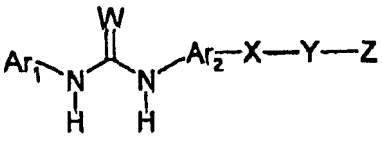
jedes R_8 und R_{13} ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;

jedes R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11} und R_{12} ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Morpholin, Piperidin, Piperazin, Imidazol und Tetrazol;

m ist 0, 1 oder 2;

W ist O oder S, und pharmazeutisch akzeptable Derivate davon;

wobei in den Verbindungen der Formel 5a



5a

Ar_1 Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Thiazol, Furan und Thiophen ist;

wobei Ar_1 gegebenenfalls substituiert ist mit ein oder mehr R_1, R_2 oder R_3;

Ar_2 ist:

Phenyl, Naphthyl, Chinolin, Isochinolin, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin, Benzimidazol, Benzofuran, Indanyl, Indenyl und Indol, die jeweils gegebenenfalls mit null bis drei R_2-Gruppen substituiert sind;

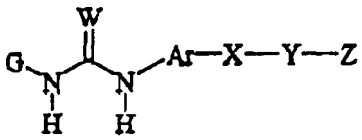
X ist:

ein C_{5-8}-Cycloalkyl oder -Cycloalkenyl, das gegebenenfalls mit ein bis zwei Oxo-Gruppen oder ein bis drei

C_{1-4}-Alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkylamino-Ketten, die jeweils verzweigt oder unverzweigt sind, substituiert ist;
Phenyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Tetrahydropyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridinonyl, Dihydropyridinonyl, Maleimidyl, Dihydromeleimidyl, Piperidinyl, Benzimidazol, 3H-Imidazo-[4,5-b]-pyridin, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl; wobei jedes gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis drei C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkylamino)-carbonyl, $NH_2C(O)$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Halogen;
Y ist:
eine Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, wobei ein oder mehrere C-Atome gegebenenfalls durch O, N oder $S(O)_m$ ersetzt sind, und wobei Y gegebenenfalls unabhängig mit ein oder zwei Oxo-Gruppen, Nitril, Phenyl, Hydroxy oder ein oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen-Atomen, substituiert ist;
Z ist:
Aryl, Indanyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Benzimidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl, Thienyl und Pyranyl, einen Heterocyclus, ausgewählt aus Piperazinyl, Tetrahydropyrimidonyl, Cyclohexanonyl, Cyclohexanolyl, 2-Oxa- oder 2-Thia-5-aza-bicyclo-[2.2.1]-heptanyl, Pentamethylensulfidyl, Pentamethylensulfoxidyl, Pentamethylensulfonyl, Tetramethylensulfidyl, Tetramethylensulfoxidyl oder Tetramethylensulfonyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,3-Dioxolanonyl, 1,3-Dioxanonyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholinosulfoxidyl, Thiomorpholinosulfonyl, Piperidinyl, Piperidinonyl, Pyrrolidinyl und Dioxolanyl, wobei jedes der vorstehend genannten Z gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl, Aroyl, Heteroaroyl, Heterocyclus-C_{1-3}-acyl, wobei das Heteroaryl und der Heterocyclus wie oben in diesem Abschnitt definiert sind; C_{1-3}-Acyl, Oxo, Hydroxy, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl, Imidazolyl-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-3}-alkyl, Nitril-C_{1-3}-alkyl, Nitril, Carboxy, Phenyl, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Amino-$S(O)_m$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert ist;
oder
Z ist gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Amino, Aminocarbonyl oder Amino-C_{1-3}-alkyl, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit Amino-C_{1-6}-alkyl, C_{1-3}-Alkyl, Aryl-C_{0-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy, Aroyl, C_{1-3}-Acyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Aryl-C_{0-3}-alkyl-$S(O)_m$, wobei die vorstehend genannten Alkyl und Aryl, die an die Amino-Gruppe gebunden sind, jeweils gegebenenfalls mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert sind;
oder
Z ist gegebenenfalls mit ein bis drei Aryl, einem Heterocyclus oder Heteroaryl, wie sie oben in diesem Abschnitt definiert sind, substituiert, die jeweils wiederum gegebenenfalls mit Halogen, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy substituiert sind;
oder
Z ist Hydroxy, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, Halogen, Nitril, Amino, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-6}-Alkyl, Amino-C_{1-6}-alkyl, Aryl-C_{0-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy, Aroyl, C_{1-3}-Acyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$-, Aryl-C_{0-3}-alkyl-$S(O)_m$-, Nitril-C_{1-4}-alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, wobei jedes der vorstehend genannten Alkyl und Aryl, das an die Amino-Gruppe gebunden ist, gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkoxy-heteroaryl-C_{0-3}-alkyl, Heteroaryl-C_{0-3}-alkyl oder Heterocyclyl-C_{0-3}-alkyl, wobei das Heteroaryl und der Heterocyclus wie oben in diesem Abschnitt beschrieben sind;
oder
Z ist verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{1-3}-Acylamino, Nitril-C_{1-4}-alkyl, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ und Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert ist;
R_1 ist:
a) verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-10}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclischen Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, substituiert; jedes derartige Phenyl, Naphthyl oder Heterocyclyl, das aus der oben beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, ist mit 0 bis 5 Gruppen substituiert, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Halogen, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{5-8}-Cycloalkenyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$ und Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl;
b) C_{3-7}-Cycloalkyl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohe-

xyl, Cycloheptyl, Bicyclopentyl, Bicyclohexyl und Bicycloheptyl, die jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert sind, oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen durch Gruppen ersetzt sind, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus O, S, CHOH, >C=O, >C=S und NH;
c) verzweigtes C_{3-10}-Alkenyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei verzweigten oder unverzweigten C_{1-5}-Alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclischen Gruppen substituiert, wobei jede heterocyclische Gruppe unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, und jede solche Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe mit 0 bis 5 Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$ und Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl, substituiert ist;
d) ein C_{5-7}-Cycloalkenyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cyclopheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, wobei eine solche Cycloalkenyl-Gruppe gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert ist;
e) Nitril; oder
f) verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkoxycarbonyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkylaminocarbonyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl;
R_2 ist:
verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit Nitril substituiert,
oder R_2 ist Acetyl, Aroyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Halogen, Methoxycarbonyl oder Phenylsulfonyl;
R_3 ist:
a) eine Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzpyrazolyl, Benzothiofuranyl, Cinnolinyl, Pterindinyl, Phthalazinyl, Naphthypridinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Purinyl und Indazolyl, wobei eine solche Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe gegebenenfalls mit ein bis fünf Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Phenyl, Naphthyl, Heterocyclus, ausgewählt aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclopentyl, Bicyclohexyl, Bicycloheptyl, Phenyl-C_{1-5}-Alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-5}-alkyl, C_{1-3}-Thioalkyl, C_{1-3}-Thioalkyl-C_{1-5}-alkyl, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteraryloxy, wobei die heterocyclische Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben in diesem Abschnitt beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, einem Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3})-alkylamino-$S(O)_2$, R_4-C_{1-5}-Alkyl, R_5-C_{1-5}-Alkoxy, R_6-C(O)-C_{1-5}-alkyl und R_7-C_{1-5}-Alkyl-(R_8)N, Carboxy-mono- oder -di-(C_{1-5})-alkylamino;
b) ein kondensiertes Aryl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl, oder ein kondensiertes Heterocyclyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentenopyridin, Cyclohexanopyridin, Cyclopentanopyrimidin, Cyclohexanopyrimidin, Cyclopentanopyrazin, Cyclohexanopyrazin, Cyclopentanopyridazin, Cyclohexanopyridazin, Cyclopentanochinolin, Cyclohexanochinolin, Cyclopentanoisochinolin, Cyclohexanoisochinolin, Cyclopentanoindol, Cyclohexanoindol, Cyclopentanobenzimidazol, Cyclohexanobenzimidazol, Cyclopentanobenzoxazol, Cyclohexanobenzoxazol, Cyclopentanoimidazol, Cyclohexanoimidazol, Cyclopentanothiophen und Cyclohexanothiophen; wobei der kondensierte Aryl- oder kondensierte Heterocyclyl-Ring mit 0 bis 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, Naphthyl und Heterocyclyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heterocyclyloxy, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, wobei die Heterocyclyl-Gruppierung aus der oben beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-OC(O), C_{1-5}-Alkyl-C(O)- verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkyl, einem Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, R_9-C_{1-5}-Alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkoxy, R_{11}-C(O)-C_{1-5}-alkyl und R_{12}-C_{1-5}-Alkyl(R_{13})N;

c) Cycloalkyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclopentyl, Bicyclohexyl und Bicycloheptyl, wobei das Cycloalkyl gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;
d) C_{5-7}-Cycloalkenyl, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cyclopheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, wobei eine solche Cycloalkenyl-Gruppe gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert ist;
e) Acetyl, Aroyl, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-6}-alkyl oder Phenylsulfonyl; oder
f) verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
oder R_1 und R_2 bilden zusammen genommen gegebenenfalls einen kondensierten Phenyl- oder Pyridinyl-Ring;
jedes R_8 und R_{13} ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
jedes R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11} und R_{12} ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Morpholin, Piperidin, Piperazin, Imidazol und Tetrazol;
m ist 0, 1 oder 2;
W ist O oder S;
wobei X direkt an ein oder zwei -Y-Z gebunden ist; und
pharmazeutisch akzeptable Derivate davon;
wobei in Verbindungen der Formel 6



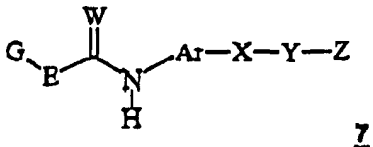
6

G ist:
ein aromatischer C_{6-10}-Carbocyclus oder ein nichtaromatischer C_{3-10}-Carbocyclus, gesättigt oder ungesättigt;
ein 6- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das 1 oder mehr Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und S, enthält;
ein 5- bis 8-gliedriger monocyclischer Heterocyclus, der 1 oder mehrere Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und S, enthält;
oder
ein 8 bis 11-gliedriger bicyclischer Heterocyclus, der ein oder mehrere Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und S, enthält;
wobei G durch ein oder mehrere R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
Ar ist:
Phenyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Dihydrobenzofuranyl, Indolinyl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indanyl, Indenyl oder Indolyl, wobei jedes gegebenenfalls mit ein oder mehreren R_4 oder R_5 substituiert ist;
X ist:
ein C_{5-8}-Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, das gegebenenfalls mit ein bis zwei Oxo-Gruppen oder ein bis drei C_{1-4}-Alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkylamino-Ketten substituiert ist;
Phenyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridinonyl, Dihydropyridinonyl, Maleimidyl, Dihydromaleimidyl, Piperidinyl, Benzimidazol, 3H-Imidazo-[4,5-b]-pyridin, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl;
Y ist:
eine Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, wobei ein oder mehrere Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, N oder $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei Y gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Phenyl oder ein oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein oder mehreren Halogen-Atomen;
Z ist:
Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl, Thienyl, Pyranyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$, CN, $CONH_2$, COOH oder Phenylamino, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls mit ein bis zwei Halogen, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy substituiert ist; Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,3-Dioxolanonyl, 1,3-Dioxanonyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinosulfoxidyl, Thiomorpholinosulfonyl, Piperidinyl, Piperidinonyl, Piperazinyl, Tetrahydropyrimidonyl, Cyclohexanonyl, Cyclohexanolyl, Pentamethylensulfidyl, Pentamethylensulfoxidyl, Pentamethylensulfonyl, Tetramethylensulfid, Tetramethylensulfoxidyl oder Tetramethylensulfonyl, die jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis drei Nitril, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, $CONH_2$, Phenylamino-C_{1-3}-alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl; Halogen, C_{1-4}-Alkyl, Nitril, Amino, Hydroxy, C_{1-6}-Alk-

oxy, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, Mono- oder Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino, sekundäres oder tertiäres Amin, wobei der Aminostickstoff kovalent an C_{1-3}-Alkyl oder C_{1-5}-Alkoxyalkyl gebunden ist, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl, Imidazolyl-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-3}-alkyl, Nitril-C_{1-3}-alkyl, Carboxamid-C_{1-3}-alkyl, Phenyl, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert ist; C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ und Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino;
jedes R_1 ist unabhängig:
C_{1-10}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{3-10}-Cycloalkanyl, Hydroxy, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl substituiert; wobei jedes der vorstehend genannten gegebenenfalls mit ein bis fünf Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus Halogen, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{3-8}-Cycloalkanyl, C_{5-8}-Cycloalkenyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, oder $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino und Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl;
Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy oder Cycloheptyloxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, CN, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Aryl; oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, worin ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig ersetzt sind durch O, $S(O)_m$, CHOH, >C=O, >C=S oder NH;
Phenyloxy oder Benzyloxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, CN, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Aryl; oder ein Analogon einer solchen Cycloaryl-Gruppe, worin ein bis zwei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig durch N ersetzt sind;
Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl oder Bicycloheptanyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind, CN, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Aryl; oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, worin ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig durch O, $S(O)_m$, CHOH, >C=O, >C=S oder NH ersetzt sind;
verzweigtes oder unverzweigtes C_{3-10}-Alkenyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei verzweigten oder unverzweigten C_{1-5}-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl, wobei jedes der vorstehend genannten substituiert ist mit null bis fünf Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, wobei das verzweigte oder unverzweigte C_{3-10}-Alkenyl gegebenenfalls durch ein oder mehrere Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und $S(O)_m$, unterbrochen ist;
Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl oder Bicycloheptenyl, wobei eine solche Cycloalkenyl-Gruppe gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert ist;
Nitril, Halogen;
Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Propoxycarbonyl;
Silyl, das drei C_{1-4}-Alkyl-Gruppen enthält, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind;
C_{3-6}-Alkinyl mit verzweigter oder unverzweigter Kohlenstoffkette, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei eine oder mehrere Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, NH oder $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei die Alkinyl-Gruppe gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, ein oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls mit ein oder mehr Halogen-Atomen substituiert, Nitril, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen-Atomen;
jedes R_2, R_4 und R_5 ist:
ein verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Acetyl, Aroyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkoxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Halogen, Nitril, Methoxycarbonyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, oder Phenylsulfonyl;
C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Nitril, Halogen;
OR_6;
Nitro; oder
Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-$S(O)_2$, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, oder H_2NSO_2;

jedes R_3 ist unabhängig:
Phenyl, Naphthyl, Morpholinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazoyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzpyrazolyl, Benzothiofuranyl, Cinnolinyl, Pterindinyl, Phthalazinyl, Naphthypyridinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Purinyl oder Indazolyl, wobei jedes der vorstehend genannten gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei Phenyl, Naphthyl, einem Heterocyclus oder Heteroaryl, wie es oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocyclyloxy, wobei die heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppierung wie oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroaryl- oder heterocyclisches Amino, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, $NH_2C(O)$, ein Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-$S(O)_2$, R_7-C_{1-5}-Alkyl, R_8-C_{1-5}-Alkoxy, $R_9C(O)$-C_{1-5}-alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkyl(R_{11})N, Carboxy-mono- oder -di-(C_{1-5}-alkyl)-amino;
ein kondensiertes Aryl, ausgewählt aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl, oder ein kondensiertes Heteroaryl, ausgewählt aus Cyclopentenopyridinyl, Cyclohexanopyridinyl, Cyclopentanopyrimidinyl, Cyclohexanopyrimidinyl, Cyclopentanopyrazinyl, Cyclohexanopyrazinyl, Cyclopentanopyridazinyl, Cyclophexanopyridazinyl, Cyclopentanochinolinyl, Cyclohexanochinolinyl, Cyclopentanoisochinolinyl, Cyclohexanoisochinolinyl, Cyclopentanoindolyl, Cyclohexanoindolyl, Cyclopentanobenzimidazolyl, Cyclohexanobenzimidazolyl, Cyclopentanobenzoxazolyl, Cyclohexanobenzoxazolyl, Cyclopentanoimidazolyl, Cyclohexanoimidazolyl, Cyclopentanothienyl und Cyclohexanothienyl; wobei der kondensierte Aryl- oder kondensierte Heteroaryl-Ring unabhängig substituiert ist mit null bis drei Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocyclyloxy, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroaryl- oder Heterocyclylamino, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-OC(O), C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, R_{12}-C_{1-5}-Alkyl, R_{13}-C_{1-5}-Alkoxy, $R_{14}C(O)$-C_{1-5}-Alkyl oder R_{15}-C_{1-5}-Alkyl(R_{16})N;
Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl oder Bicycloheptanyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert, oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig durch O, S, CHOH, >C=O, >C=S oder NH ersetzt sind;
Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl oder Bicycloheptenyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen;
C_{1-4}-Alkyl-phenyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl- oder C_{1-4}-Alkyl-phenyl-$S(O)_m$-C_{1-4}-alkyl-;
C_{1-6}-Alkyl oder verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkoxy, von denen jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit R_{17} substituiert ist;
OR_{18} oder C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OR_{18};
Amino- oder Mono- oder Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit R_{19};
$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$- oder $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})$- oder $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})$-;
C_{2-6}-Alkenyl, substituiert mit $R_{23}R_{24}NC(O)$-;
C_{2-6}-Alkinyl mit verzweigter oder unverzweigter Kohlenstoffkette, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei eine oder mehrere Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, NH, $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei die Alkinyl-Gruppe gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, einem oder mehreren C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein oder mehr Halogen-Atomen, Nitril, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen-Atomen; oder
Aroyl;
R_6 ist:
ein C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit R_{26} substituiert ist;
jedes R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{17}, R_{19}, R_{25} und R_{26} ist unabhängig
Nitril, Phenyl, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, Amino oder Mono- oder

Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert;
jedes R_{11} und R_{16} ist unabhängig:
Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
R_{18} ist unabhängig:
Wasserstoff oder ein C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit Oxo oder R_{25};
R_{20} ist unabhängig:
C_{1-10}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyl oder Pyridinyl;
R_{21} ist unabhängig:
Wasserstoff oder C_{1-3}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist;
jedes R_{22}, R_{23} und R_{24} ist unabhängig:
Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei das C_{1-6}-Alkyl gegebenenfalls durch ein oder mehr O, N oder S unterbrochen ist, das C_{1-6}-Alkyl gegebenenfalls auch unabhängig substituiert ist mit Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, Phenyl, Pyridinyl, Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, von denen jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert ist;
oder R_{23} und R_{24} zusammen genommen gegebenenfalls einen heterocyclischen oder Heteroaryl-Ring bilden;
m = 0, 1 oder 2;
W ist O oder S, und
pharmazeutisch akzeptable Derivate davon;
und wobei in Verbindungen der 7



I

E ist
Kohlenstoff oder eine Hetero-Atomgruppe, ausgewählt aus -O-, -NH- und -S-;
G ist:
ein aromatischer C_{6-10}-Carbocyclus oder ein nicht aromatischer C_{3-10}-Carbocyclus, gesättigt oder ungesättigt;
ein 6- bis 14-gliedriges monocyclisches, bicyclisches oder tricyclisches Heteroaryl, das ein oder mehr Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und S, enthält;
ein 6- bis 8-gliedriger monocyclischer Heterocyclus, der ein oder mehr Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und S, enthält;
oder
ein 8- bis 11-gliedriger bicyclischer Heterocyclus, der ein oder mehr Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und S, enthält;
wobei G gegebenenfalls mit ein oder mehr R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
Ar ist:
Phenyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Dihydrobenzofuranyl, Indolinyl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indanyl, Indenyl oder Indolyl, die jeweils gegebenenfalls mit ein oder mehr R_4 oder R_5 substituiert sind;
X ist:
ein C_{5-8}-Cycloalkyl oder -Cycloalkenyl, das gegebenenfalls mit ein bis zwei Oxo-Gruppen oder ein bis drei C_{1-4}-Alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkylamino-Ketten, die jeweils verzweigt oder unverzweigt sind, substituiert ist;
Aryl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridinonyl, Dihydropyridinonyl, Maleimidyl, Dihydromaleimidyl, Piperidinyl, Benzimidazol, 3H-Imidazo-[4,5-b]-pyridin, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl; die jeweils gegebenenfalls unabhängig mit ein bis drei C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkylamino)-carbonyl, $NH_2C(O)$, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Halogen substituiert sind;
Y ist:
eine Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-4}-Kohlenstoffkette, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, wobei ein oder mehr C-Atome gegebenenfalls durch O, N oder $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei Y gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Nitril, Phenyl oder ein oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein oder mehr Halogen-Atomen;
Z ist:
Aryl, Heteroaryl, ausgewählt aus Pyridinyl, Piperazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl, Thienyl und Pyranyl, einem Heterocyclus, ausgewählt aus Tetrahydropyrimi-

donyl, Cyclohexanonyl, Cyclohexanolyl, 2-Oxa- oder 2-Thia-5-aza-bicyclo-[2.2.1]-heptanyl, Pentamethylensulfidyl, Pentamethylensulfoxidyl, Pentamethylensulfonyl, Tetramethylensulfidyl, Tetramethylensulfoxidyl oder Tetramethylensulfonyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,3-Dioxolanonyl, 1,3-Dioxanonyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholinosulfoxidyl, Thiomorpholinosulfonyl, Piperidinyl, Piperidinonyl, Pyrrolidinyl und Dioxolanyl, wobei jedes der vorstehend genannten Z gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl, Aroyl, C_{1-3}-Acyl, Oxo, Hydroxy, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl, Imidazolyl-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuranyl-C_{1-3}-alkyl, Nitril-C_{1-3}-alkyl, Nitril, Carboxy, Phenyl, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ oder Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino;
oder Z ist gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Amino oder Amino-C_{1-3}-alkyl, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit Amino-C_{1-6}-alkyl, C_{1-3}-Alkyl, Aryl-C_{0-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-5}-Alkoxy, Aroyl, C_{1-3}-Acyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$- oder Aryl-C_{0-3}-alkyl-$S(O)_m$-, wobei jedes der vorstehend genannten Alkyl und Aryl, das an die Amino-Gruppe gebunden ist, gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy;
oder Z ist gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Aryl, einem Heterocyclus oder Heteroaryl, wie sie oben in diesem Abschnitt beschrieben sind, wobei jedes wiederum gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy;
oder Z ist Hydroxy, Halogen, Nitril, Amino, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-3}-Acyl, C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{1-3}-Acylamino, Nitril-C_{1-4}-alkyl, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$ und Phenyl-$S(O)_m$, wobei der Phenyl-Ring gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis zwei Halogenen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino;
jedes R_1 ist unabhängig:
verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-10}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei ein oder mehrere C-Atome gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder $S(O)_m$ ersetzt sind, und wobei das C_{1-10}-Alkyl gegebenenfalls mit ein bis drei C_{3-10}-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Dioxolanyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl substituiert ist; wobei jedes der vorstehend genannten gegebenenfalls mit ein bis fünf Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus Halogen, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, C_{3-8}-Cycloalkanyl, C_{5-8}-Cycloalkenyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist oder $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino und Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl;
oder R_1 ist
Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, oder Cycloheptyloxy, die jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind und gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Nitril, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Aryl; oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig ersetzt sind durch O, $S(O)_m$, CHOH, >C=O, >C=S oder NH,
Phenyloxy oder Benzyloxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Nitril, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Aryl, oder ein Analogon einer solchen Cycloaryl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig durch N ersetzt sind;
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl oder Bicycloheptanyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Nitril, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl oder Aryl; oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig ersetzt sind durch O, $S(O)_m$, CHOH, >C=O, >C=S oder NH;
verzweigtes oder unverzweigtes C_{3-10}-Alkenyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei verzweigten oder unverzweigten C_{1-5}-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl, wobei jedes der vorstehend genannten substituiert ist mit ein bis fünf Halogenen, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, Hydroxy, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl; wobei das verzweigte oder unverzweigte C_{3-10}-Alkenyl gegebenenfalls durch ein oder mehr Hetero-Atome, ausgewählt aus O, N und $S(O)_m$ unterbrochen ist;
Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl oder Bicycloheptenyl, wobei eine solche Cycloalkenyl-Gruppe gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert ist;

Oxo, Nitril, Halogen;
Silyl, das drei C_{1-4}-Alkylgruppen enthält, die gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert sind; oder C_{3-6}-Alkinyl mit verzweigter oder unverzweigter Kohlenstoffkette, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, wobei eine oder mehrere Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, NH oder $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei die Alkinyl-Gruppe gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Hydroxy, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Tetrahydropyranyl, ein oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein oder mehr Halogen-Atomen, Nitril, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit ein oder mehr Halogen-Atomen;
jedes R_2, R_4 und R_5 ist
ein verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, C_{1-6}-Acyl, Aroyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkoxy, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Halogen, Methoxycarbonyl, C_{1-3}-Alkyl-$S(O)_m$, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, oder Phenyl-$S(O)_m$;
OR_6, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Nitro, Halogen;
oder Amino-$S(O)_m$-, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder di-substituiert ist mit C_{1-6}-Alkyl oder Aryl-C_{0-3}-alkyl, oder Amino, wobei das N-Atom gegebenenfalls unabhängig mono- oder disubstituiert ist mit C_{1-3}-Alkyl, Aryl-C_{0-3}-Alkyl, C_{1-6}-Acyl, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_m$- oder Aryl-C_{0-3}-alkyl-$S(O)_m$-, wobei jedes der vorstehend genannten Alkyl und Aryl in diesem Unterabschnitt gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit ein bis zwei C_{1-6}-Alkyl oder C_{1-6}-Alkoxy substituiert ist;
jedes R_3 ist unabhängig:
Phenyl, Naphthyl, Morpholino, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazoyl, [1,3,4]-Oxadiazol, Triazolyl, Tetrazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzpyrazolyl, Benzothiofuranyl, Cinnolinyl, Pterindinyl, Phthalazinyl, Naphthypyridinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Purinyl oder Indazolyl, wobei jedes der vorgenannten gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis drei Phenyl, Naphthyl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, wie oben in diesem Abschnitt beschrieben, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitril, C_{1-3}-Alkoxy, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocyclyloxy, wobei die heterocyclische oder Heteroaryl-Gruppierung wie oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroaryl oder heterocyclisches Amino, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, $NH_2C(O)$, ein Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-$S(O)_2$, R_7-C_{1-5}-Alkyl, R_8-C_{1-5}-Alkoxy, R_9-C(O)-C_{1-5}-alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkyl(R_{11})N, Carboxy-mono- oder -di-(C_{1-5}-alkyl)-amino;
ein kondensiertes Aryl, ausgewählt aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl, oder ein kondensiertes Heteroaryl, ausgewählt aus Cyclopentenopyridinyl, Cyclohexanopyridinyl, Cyclopentanopyrimidinyl, Cyclohexanopyrimidinyl, Cyclopentanopyrazinyl, Cyclohexanopyrazinyl, Cyclopentanopyridazinyl, Cyclohexanopyridazinyl, Cyclopentanochinolinyl, Cyclohexanochinolinyl, Cyclopentanoisochinolinyl, Cyclohexanoisochinolinyl, Cyclopentanoindolyl, Cyclohexanoindolyl, Cyclopetanobenzimidazolyl, Cyclohexanobenzimidazolyl, Cyclopentanobenzoxazolyl, Cyclohexanobenzoxazolyl, Cyclopentanoimidazolyl, Cyclohexanoimidazolyl, Cyclopentanothienyl und Cyclohexanothienyl; wobei der kondensierte Aryl- oder kondensierte Heteroaryl-Ring unabhängig substituiert ist mit null bis drei Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Nitril, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteroaryloxy oder Heterocyclyloxy, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Phenylamino, Naphthylamino, Heteroaryl oder heterocyclisches Amino, wobei die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppierung wie oben in diesem Abschnitt beschrieben ist, $NH_2C(O)$, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-OC(O), C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})-alkylamino-C_{1-5}-alkyl, R_{12}-C_{1-5}-Alkyl, R_{13}-C_{1-5}-Alkoxy, R_{14}-C(O)-C_{1-5}-Alkyl oder R_{15}-C_{1-5}-Alkyl(R_{16})N;
Cyclopropanyl, Cyclobutanyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl oder Bicycloheptanyl, jeweils gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen substituiert, oder ein Analogon einer solchen Cycloalkyl-Gruppe, wobei ein bis drei Ring-Methylen-Gruppen unabhängig durch O, S, CHOH, >C=O, >C=S oder NH ersetzt sind;
Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl oder Bicycloheptenyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-Gruppen;
C_{1-4}-Alkyl-phenyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl- oder C_{1-4}-Alkyl-phenyl-$S(O)_m$-C_{1-4}-alkyl-;

C_{1-6}-Alkyl oder verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6}-Alkoxy, von denen jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit R_{17} substituiert ist;
OR_{18} oder C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OR_{18};
Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit R_{19};
$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$- oder $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})$-, $R_{23}R_{24}NC(O)$-C_{1-3}-alkoxy oder $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})$-;
C_{2-6}-Alkenyl, substituiert mit $R_{23}R_{24}NC(O)$-;
C_{2-6}-Alkinyl mit verzweigter oder unverzweigter Kohlenstoffkette, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei eine oder mehr Methylen-Gruppen gegebenenfalls durch O, NH, $S(O)_m$ ersetzt sind und wobei die Alkinyl-Gruppe gegebenenfalls unabhängig substituiert ist mit ein bis zwei Oxo-Gruppen, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, einem oder mehr C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehr Halogen-Atomen, Nitril, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Phenyl, Pyridinyl, Tetrazolyl oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehr Halogen-Atomen;
C_{1-6}-Acyl oder Aroyl;
R_6 ist:
ein C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit R_{26} substituiert;
jedes R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{17}, R_{19}, R_{25} und R_{26} ist unabhängig:
Nitril, Phenyl, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert;
jedes R_{11} und R_{16} ist unabhängig:
Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert;
R_{18} ist unabhängig:
Wasserstoff oder ein C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls unabhängig substituiert mit Oxo oder R_{25};
R_{20} ist unabhängig:
C_{1-10}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, Phenyl oder Pyridinyl;
R_{21} ist unabhängig:
Wasserstoff oder C_{1-3}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert;
jedes R_{22}, R_{23} und R_{24} ist unabhängig:
Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, wobei das C_{1-6}-Alkyl gegebenenfalls durch ein oder mehr O, N oder S unterbrochen ist, wobei das C_{1-6}-Alkyl auch unabhängig gegebenenfalls substituiert ist mit Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl, Phenyl, Pyridinyl, Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, wobei jedes davon gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert ist und gegebenenfalls mit Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino substituiert ist;
oder R_{23} und R_{24} bilden zusammen genommen gegebenenfalls einen heterocyclischen oder Heteroaryl-Ring;
m = 0, 1 oder 2;
W ist O oder S, und
pharmazeutisch akzeptable Derivate davon.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe A und B entweder zusammen in einer einzelnen Formulierung oder in zwei getrennten Formulierungen vorliegen.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass in A X^- ausgewählt ist aus Chlorid, Bromid, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Gewichtsverhältnisse von A zu B im Bereich von 1:300 bis 20:1, vorzugsweise von 1:200 bis 10:1 liegen.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass eine einzelne Anwendung einer Dosierung der Wirkstoff-Kombination A und B von etwa 100 bis 10000 µg, vorzugsweise 1000 bis 9000 µg, entspricht.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie in der Form einer Formulierung vorliegt, die zur Inhalation geeignet ist.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Formulierung ist, die ausgewählt ist aus inhalierbaren Pulvern, Treibmittel enthaltenden Dosier-Aerosolen und treibmittelfreien inhalierbaren Lösungen oder Suspensionen.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein inhalier-

bares Pulver ist, das A und B im Gemisch mit geeigneten physiologisch annehmbaren Hilfsstoffen, ausgewählt unter Monosacchariden, Disacchariden, Oligo- und Polysacchariden, Polyalkoholen, Salzen oder Gemischen dieser Hilfsstoffe miteinander, enthält.

9. Inhalierbares Pulver nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Hilfsstoff eine maximale durchschnittliche Partikelgröße von bis zu 250 µm, vorzugsweise zwischen 10 und 150 µm, hat.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein inhalierbares Pulver ist, das nur die Wirkstoffe A und B als ihre Bestandteile enthält.

11. Kapseln, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein inhalierbares Pulver nach Anspruch 8, 9 oder 10 enthalten.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Treibmittel enthaltendes inhalierbares Aerosol ist, das A und B in gelöster oder dispergierter Form enthält.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine treibmittelfreie inhalierbare Lösung oder Suspension ist, die Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol als Lösungsmittel enthält.

14. Verwendung einer Kapsel nach Anspruch 11 in einem Inhalationsgerät, vorzugsweise in einem tragbaren Inhalationsgerät.

15. Verwendung einer inhalierbaren Lösung nach Anspruch 13 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen freistehenden oder tragbaren Vernebelungsgerät, das inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Pressluft nach dem Venturi-Prinzip oder nach anderen Prinzipien produziert.

16. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung inflammatorischer oder obstruktiver Erkrankungen der Atemwege.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

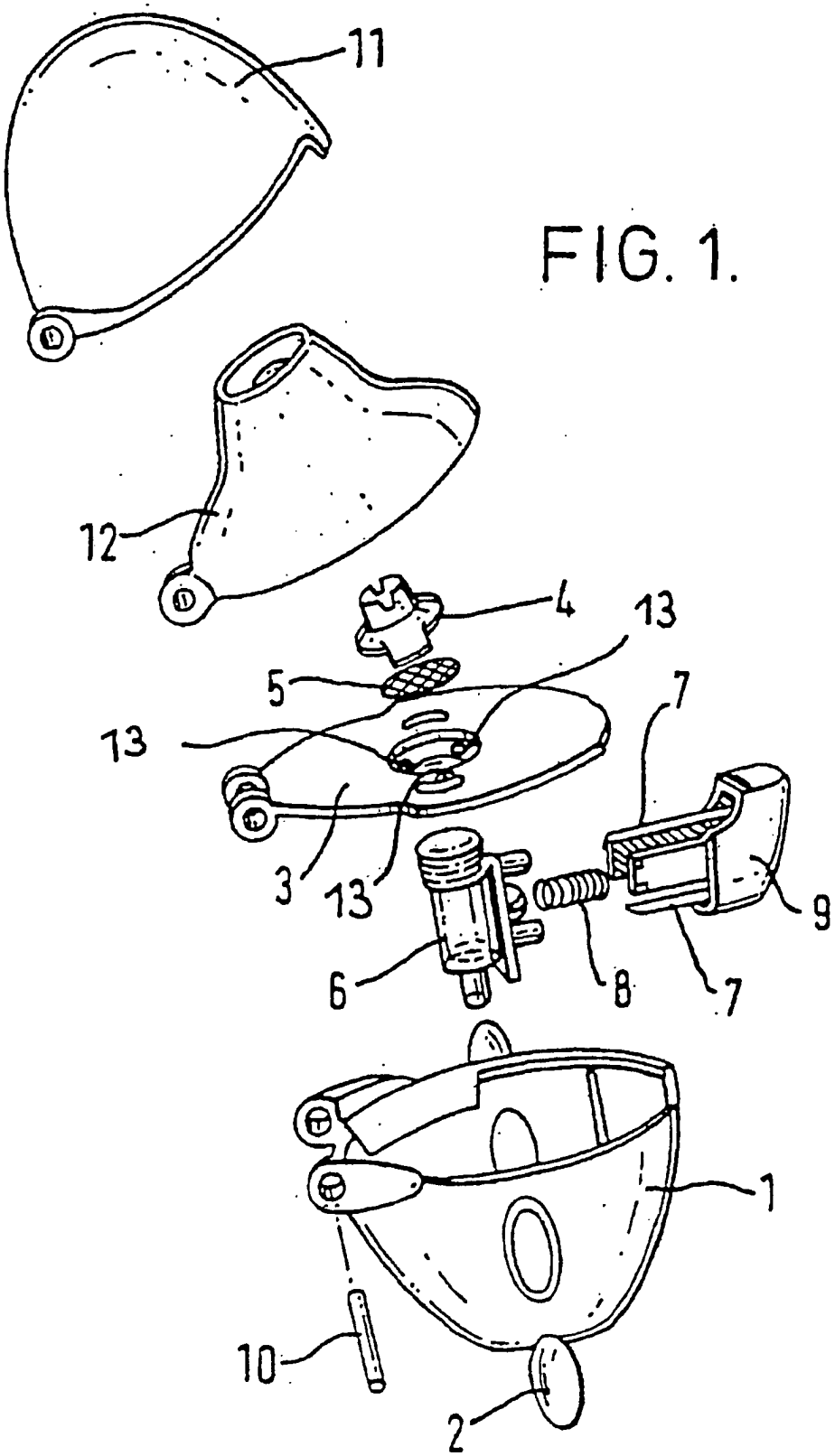


FIG. 1.

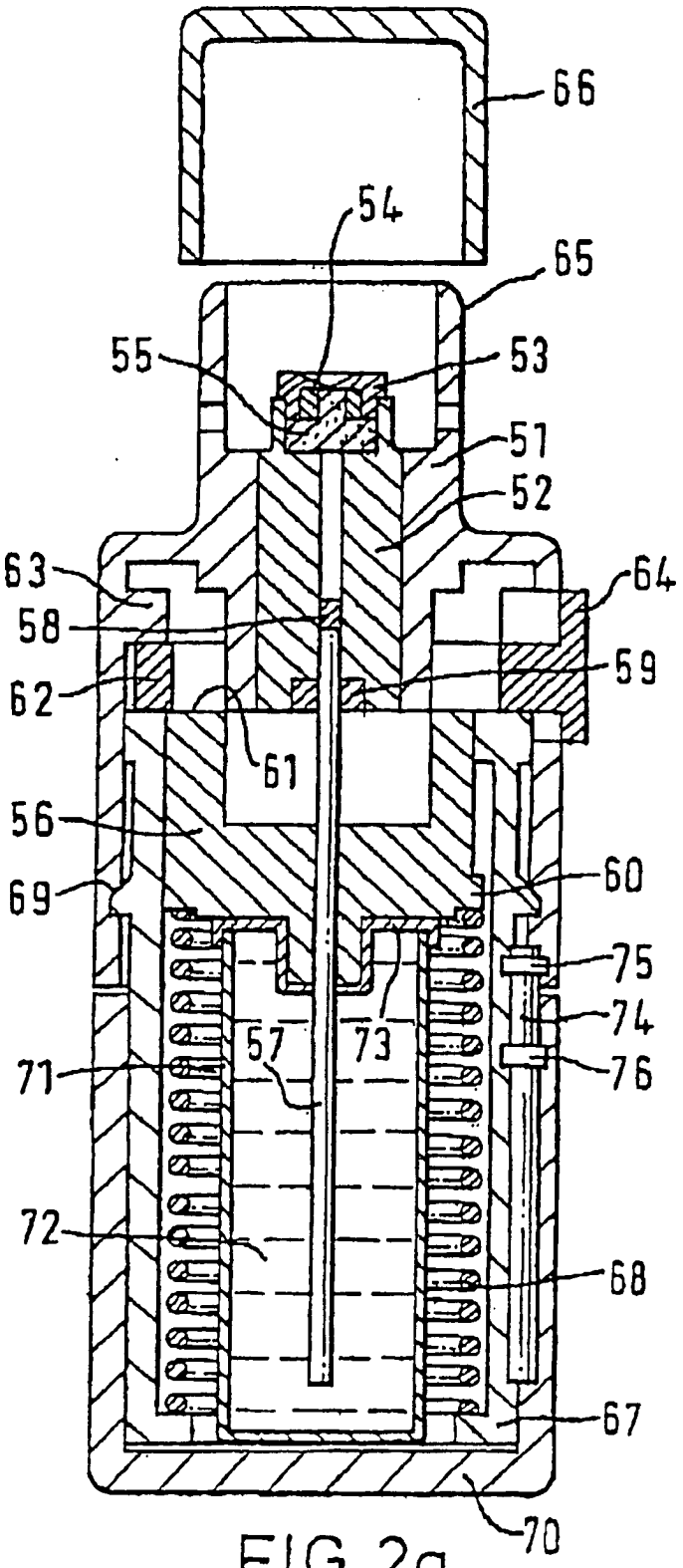

66
54
65
55
53
51
52
63
64
58
59
62
61
56
60
69
75
74
57
73
71
76
72
68
67
70

FIG. 2a.

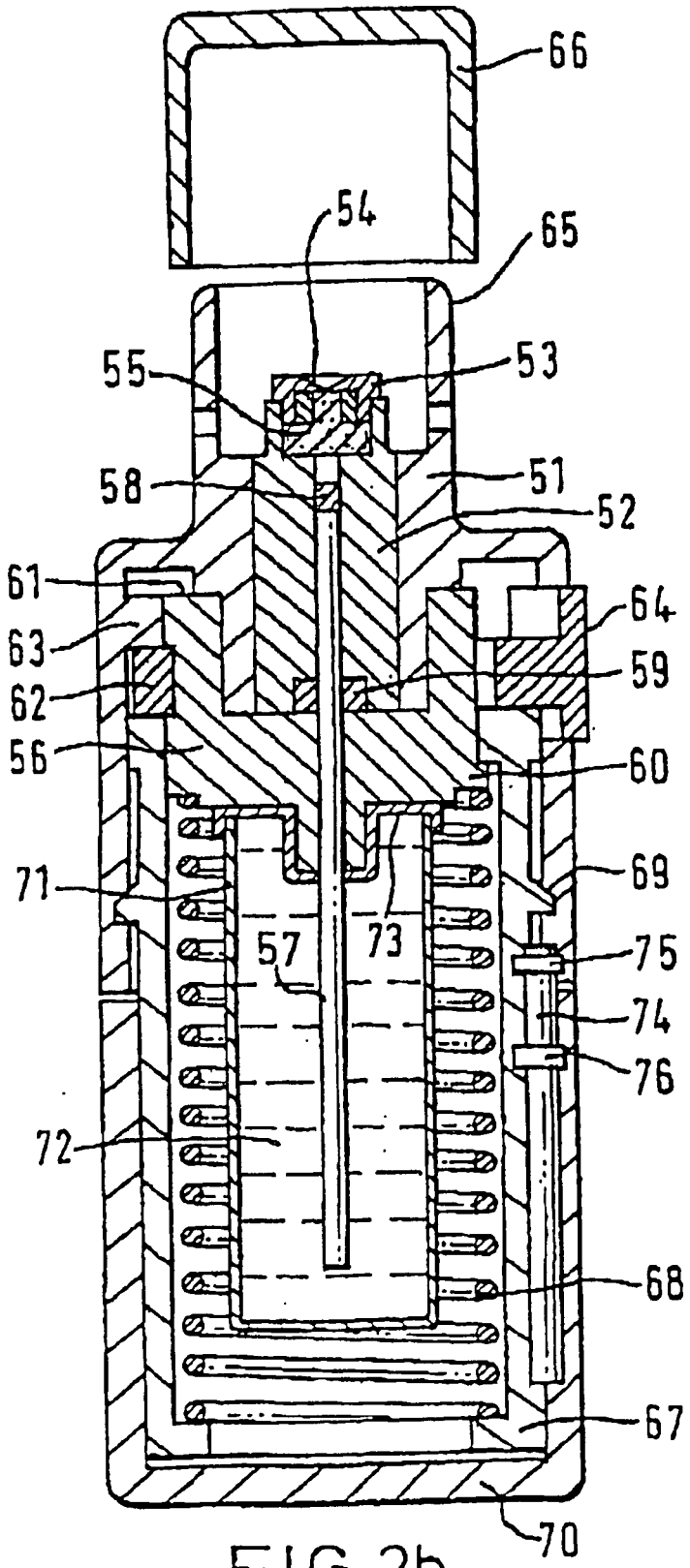

66
54
65
55
53
58
51
52
61
64
63
59
62
56
60
71
69
57
73
75
74
76
72
68
67
70

FIG. 2b.