

AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

Radicación :	4-112752- -8-0	Fecha: 2008-05-29 08:18:45
Trámite :	11 PATENTE I Y II	
Evento :	379 FASE NACIONAL II	
Actuación :	432 COMUNICAC TOADM	
Destinatario :	EMILIO FERRERO Folios 1	

Señor (a) (es)
EMILIO FERRERO
CARRERA 4 No. 72-35
BOGOTÁ D.C.

Referencia RESOLUCION : 16527
Fecha : 28/05/2008
Expediente : 4-112752
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea - caracter general - consulta actos administrativos.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Cra 50 No. 26-55 Int 2 PBX: 3820840
Fax: 3 82 26 95 3 50 52 20. Línea 018000 910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 16527

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT/04-112752

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 09 de noviembre del 2004 bajo el número 04112752, se presentó la solicitud de patente de invención titulada "SISTEMA DE TELEVISION DE PREPAGO", para los efectos de que se dé comienzo a la fase nacional, en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.(...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

CUARTO: Que realizado el examen de fondo, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 101 a 112 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente. Frente a dicho requerimiento no hubo pronunciamiento alguno por parte del mismo, por lo cual es procedente negar el privilegio de patente solicitado con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud

115



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 16527

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT/04-112752

correspondiente a "SISTEMA DE TELEVISION DE PREPAGO", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Emilio Ferrero, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Nagravisión S.A., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

20 MAYO 2008

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
EMILIO FERRERO
Carrera 4 N° 72 - 35
Bogotá D.C.

202021

~~SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO~~

~~EL SECRETARIO GENERAL~~

~~Certifica que la Resolución 18526 de fecha 28/05/2008
fue notificado mediante listado número 92
fijado el 09/06/2008 y desfijado el 20/06/2008~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

EL SECRETARIO GENERAL

Certifica que la Resolución 16527 de fecha 28/05/2008
fue notificado mediante listado número 92
fijado el 09/06/2008 y desfijado el 20/06/2008

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

116
280

Referencia del expediente del agente o solicitante 1-1320-PCT	PARA ACTUACIONES ADICIONALES Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud internacional No. PCT/EP03/03624	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 08.04.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10.04.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/4439		
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et Al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este **INFORME** consta de una total de 7 hojas, incluyendo la portada

☒ Este informe también se acompaña de **ANEXOS**, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de 7 hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

- I ☒ Fundamentos del informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV ☒ Carencia de unidad de la invención
- V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 03.11.2003	Fecha de terminación de este reporte 19.10.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Veronese, A Teléfono No.

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (julio 1998)

I. Base del Informe

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: *(Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17))*:

La descripción, páginas

1-150 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones, números

1-16 recibidas el 03.11.2003 junto con la carta del 30.10.2003.

Los dibujos, páginas

1/3 – 3/3 como se presentaron originalmente.

2. Respecto al **lenguaje**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).**

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe.)

26
11A

III. No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

1. La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo (que no sea obvia), o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos. 15 (IA),

Porque

- ☒ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. 15(IA) se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):

Ver hoja separada

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*):

- ☐ la descripción, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos. _____

2. No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el listado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

- ☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

IV. Falta de Unidad de Invención

1. En respuesta a la invitación a restringir o pagar tasas adicionales, el solicitante ha:

- ☒ restringido las reivindicaciones.
☐ pagado tasas adicionales.
☐ pagado tasas adicionales bajo protesta.
☐ no ha restringido ni ha pagado tasas adicionales.

2. ☐ Esta autoridad encontró que el requerimiento de unidad de invención no se cumple y elige, de acuerdo a la Regla 68.1, no invitar al solicitante a restringir o pagar tasas adicionales.

3. Esta autoridad considera que el requerimiento de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 se

- ☒ cumple.
☐ no se cumple por las siguientes razones:

28p
11a

4. Consecuentemente, las siguientes partes de la solicitud internacional están sujetas al examen preliminar internacional que se establece en este reporte:

- ☐ todas sus partes
☒ Las partes relacionadas con las reivindicaciones Nos. 1-16 (presentadas el 3-11-2003)

- V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	SI	Reivindicaciones	
	NO	Reivindicaciones	<u>1-16 si</u>
Nivel inventivo (NI)	SI	Reivindicaciones	
	NO	Reivindicaciones	<u>1-16 no</u>
Aplicación industrial (AI)	SI	Reivindicaciones	
	NO	Reivindicaciones	<u>1-14, 16 si</u>

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Ver hoja separada

Continuación Ítem III

No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

La reivindicación 15 se relaciona con un objeto, el cual esta Autoridad considera que se encuentra cubierto por lo provisto en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Consecuentemente, no se formulará una opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT). Sin embargo, a pesar de que no requiere de acuerdo con las provisiones del PCT, se dará una opinión con respecto a la novedad y el nivel inventivo.

Continuación Ítem IV

Esta IPEA está de acuerdo con la objeción de la falta de novedad establecida en el ISA por las mismas razones dadas en la Forma PCT/ISA/206 adjunta al informe de búsqueda. El solicitante ha presentado unas reivindicaciones modificadas dirigidas a la invención indicada como N.4 4n el informe de búsqueda. Como se solicitó, el Examen Preliminar Internacional se basa en estas reivindicaciones, las cuales se relacionan con composiciones que comprenden agentes anticolinérgicos y los inhibidores de P38 Quinasa de fórmula 4.

Continuación Ítem V

Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

Los siguientes documentos han sido citados en el informe de búsqueda. Si se hace referencia a ellos durante el Examen Preliminar Internacional, se utilizará la siguiente numeración; a menos que se indique, se hace referencia a los pasajes relevantes enfatizado en el Informe de Búsqueda.

- D1: WO 01 05744 A 25 de Enero de 2001 (2001-01-25) citado en la solicitud
- D2: WO 01 05745 A 25 de Enero de 2001 (2001-01-25) citado en la solicitud
- D3: WO 01 05746 A 25 de Enero de 2001 (2001-01-25) citado en la solicitud
- D4: WO 01 05749 A 25 de Enero de 2001 (2001-01-25) citado en la solicitud
- D5: WO 01 05751 A 25 de Enero de 2001 (2001-01-25) citado en la solicitud
- D6: WO 00 69468 A 23 de Noviembre de 2000 (2000-11-23)
- D7: CHAPMAN K R: "UNA PERSPECTIVA INTERNACIONAL SOBRE LA TERAPIA ANTICOLINÉRGICA" AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, vol. 100,(1A), 29/01/1996, pg 1A-2S-1A-4S, XP000986461.
- D8: WITEK T J: "BRONCODILATADORES ANTICOLINÉRGICOS" vol.5(4). Dec. 1999. pgs 521-536. XP008014468.
- D9: WO 99 01131 A 14 de Enero de 1999 (1999-01-14) citado en la solicitud
- D10: WO 97 25046 A 17 de Julio de 1997 (1997-07-17)
- D11: WO 97 25047 A 17 de Julio de 1997 (1997-07-17)
- D12: WO 97 12687
- D13: US 6277989
- D14: WO 00 12497 A (PERUMATTAM JOHNN J; SCIOS) 9 de Marzo de 2000
- D15: WO 99 61426 A (SCIOS INC) 2 de Diciembre de 1999, citado en la solicitud
- D16: WO 00 12074 A (SCIOS INC) 9 de Marzo de 2000 (200-03-09)
- D17: WO 00 43384 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27 de Julio de 2000, citado en la solicitud
- D18: WO 02 092576 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 21 de Noviembre de 2002
- D19: WO 01 12188 A (TRAQUANDI GABRIELLA (IT);VARA) 22 de Febrero de 2001
- D20: WO 00 35454 A (DU PONT PHARM CO) 22 de Junio de 2000

D21: WO 00 55139 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 21 de Septiembre de 2000
D22: US 2002/032195 A1 (BREITFELDER STEFFEN ET AL) 14 de Marzo de 2002
D23: WO 02 083642 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 24 de Octubre de 2002

NOVEDAD (Artículo 33(2) del PCT)

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un agente anticolinérgico y uno o más inhibidores de la P38 quinasa se conocen previamente:

- D1 (página 2, línea 9; página 19, línea 16, página 33, línea 31, reivindicaciones 1, 4);
- D2 (página 1, líneas 4-10, 33, 34, 36, 37; página 29, líneas 2, 21, reivindicaciones 9, 11)
- D3 (página 1, líneas 5-11; página 2, línea 1; página 39, línea 35, página 40, línea 15, reivindicaciones 9, 11);
- D4 (página 1, líneas 4-10, 36, 37; página 39, línea 19, 38; reivindicaciones 1, 9, 11);
- D5 (página 34, línea 24),

Revelan compuestos que se reconocen como inhibidores de la P38 quinasa en la presente solicitud, y composiciones que las contienen, también en asociación con un agente anticolinérgico. El uso de dichas composiciones para el tratamiento de enfermedades obstructivas del tracto respiratorio también se revela allí (asma).

Debido a que ninguno de los documentos citados del arte previo revela inhibidores de la P38 quinasa como en las reivindicaciones 1 a 16, el objeto de dichas reivindicaciones es novedoso en el sentido del Artículo 33(2) del PCT.

NIVEL INVENTIVO (Artículo 33(3) del PCT)

El problema del que trata la presente solicitud es el de proporcionar composiciones para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas del tracto respiratorio (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Composiciones que comprenden inhibidores de la P38 quinasa y agentes anticolinérgicos ya han sido utilizados en el arte previo para tratar estas enfermedades (ver D1-D5 mencionados arriba).

El objeto de las reivindicaciones 1-16 difiere del arte previo D1-D5 (mencionados arriba) en que se ha seleccionado la clase específica de inhibidores de P38 quinasa que poseen una estructura como la que se muestra en la fórmula 4. Los compuestos de acuerdo con la fórmula 4 son conocidos inhibidores de la P38 quinasa, y su uso para el tratamiento del asma y otras enfermedades respiratorias obstructivas también es conocido.

D17 (WO0043384): página 9, líneas 5-6, "asma", compuestos en la tabla de la página 10, línea 0, página 30, línea 3; página 49, línea 16 "ARDS",

D19 (WO0112188): ver compuestos RN: 326921-12-4, 326921-17-9; página 3, línea 5; página 5, línea 11 y reivindicación 4 "fibrosis pulmonar",

D20 (WO0035454): ver compuestos 275812-36-7 & 275812-37-8; reivindicación 14 "asma" y reivindicación 28 "asma" y "rinitis alérgica".

También es conocido el uso de agentes anticolinérgicos en el tratamiento del asma como (ver D6-D8). La idea de combinar compuestos que son conocidos previamente para el tratamiento de cierta enfermedad, para mejorar el efecto terapéutico o para disminuir los efectos adversos de un tratamiento médico es un acercamiento común en la medicina.

Aunque si las combinaciones propuestas por las reivindicaciones 1-16 son novedosas, no existe ninguna evidencia en la presente solicitud de que estas combinaciones proporcionen algún efecto técnico nuevo que distinga al presente invento del arte previo. En esta situación, la idea de

combinar dos medicamentos que son ambos conocidos en relación con el tratamiento del asma se considera obvio para una persona versada.

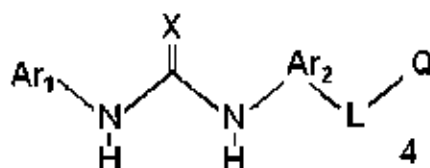
Se considera entonces, que el objeto de las reivindicaciones 1 a 6 no alcanza el nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.

APLICACIÓN INDUSTRIAL

Para determinar si la presente reivindicación 15 es o no industrialmente aplicable, no existe un criterio unificado entre los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones del uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido para su primer uso en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Reivindicaciones de Patente (Para el propósito del Capítulo II)

1. Composiciones farmacéuticas caracterizadas porque en ellas contienen uno o mas anticolinérgicos (**A**) combinados con uno o más inhibidores de la p38 quinasa (**B**) de fórmula 4,



En la que

Ar₁ es un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrol, pirrolidina, pirazol imidazol oxazol, tiazol, furano y tiofeno; y en el que **Ar₁** puede estar sustituido con uno o más **R₁**, **R₂** o **R₃**;

Ar₂ es fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, benzimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno sustituido con uno a tres grupos **R₂**;

L, un grupo de unión,

es una cadena de carbono de **C₁₋₁₀** saturada o sin saturar ramificada o sin ramificar en la que uno o más grupos metileno están opcional e independiente reemplazados por **O**, **N** o **S**; y

en el que dicho grupo de unión está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilo de **C₁₋₄** ramificado o sin ramificar que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno;

Q se selecciona del grupo que consiste en:

- a) fenilo, naftilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, benzimidazol, furano, tiofeno, pirano, naftiridina, oxazol[4,5-b]piridina e imidazol [4,5-b]piridina, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de **C₁₋₆**, alcoxi de **C₁₋₆**, mono- o di- (alquil de **C₁₋₃**) amino, alquil de **C₁₋₆-S(O)_m** y fenilamino en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alquilo de **C₁₋₆** y alcoxi de **C₁₋₆**;
- b) tetrahidropirano, tetrahydrofurano, 1,3 dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4 dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomofolinasulfóxido, tiomorfolinasulfona,

288
124

piperidina, piperidinona, tetrahidropirimida, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentametenosulfóxido, pentametenosulfona, sulfuro de tetramileno, tetrametenosulfóxido y tetrametenosulfona que están opcionalmente substituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} hidroxi, mono- o di-(alquil de C_{1-3}) amino de C_{1-3} alquilo, fenilamino alquilo de C_{1-3} y Alcoxi de C_{1-3} alquilo;

- c) alcoxi de C_{1-6} , amina secundaria o terciaria en la que el nitrógeno del amino está covalentemente unido a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y alcoxialquilo de C_{1-3} y fenilo en que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxi o mono- o di-(alquil de C_{1-3}) amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_n, fenil-S(O)_n, en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxi o mono- o di-(alquil de C_{1-3}) amino;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) alquilo de C_{3-10} ramificado o sin ramificar, que puede estar parcial o completamente halogenado, y opcionalmente substituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterociclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piradazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, estando substituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo de C_{3-8} , cicloalquenilo de C_{5-8} , hidroxi, ciano, alquiloxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y di-(alquil de C_{1-3}) aminocarbonilo;
- b) cicloalquilo de C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicliheptanilo, que puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado y que puede opcionalmente estar substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos seleccionados independientes de O, S, $CHOH$, $>C=O$, $>C=S$ y NH ;

- 290
289
288
287
286
285
284
283
282
281
280
279
278
277
276
275
274
273
272
271
270
269
268
267
266
265
264
263
262
261
260
259
258
257
256
255
254
253
252
251
250
249
248
247
246
245
244
243
242
241
240
239
238
237
236
235
234
233
232
231
230
229
228
227
226
225
224
223
222
221
220
219
218
217
216
215
214
213
212
211
210
209
208
207
206
205
204
203
202
201
200
199
198
197
196
195
194
193
192
191
190
189
188
187
186
185
184
183
182
181
180
179
178
177
176
175
174
173
172
171
170
169
168
167
166
165
164
163
162
161
160
159
158
157
156
155
154
153
152
151
150
149
148
147
146
145
144
143
142
141
140
139
138
137
136
135
134
133
132
131
130
129
128
127
126
125
124
123
122
121
120
119
118
117
116
115
114
113
112
111
110
109
108
107
106
105
104
103
102
101
100
99
98
97
96
95
94
93
92
91
90
89
88
87
86
85
84
83
82
81
80
79
78
77
76
75
74
73
72
71
70
69
68
67
66
65
64
63
62
61
60
59
58
57
56
55
54
53
52
51
50
49
48
47
46
45
44
43
42
41
40
39
38
37
36
35
34
33
32
31
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
- c) alqueno de C_{3-10} ramificado que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y que está opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-5} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo o grupos heterociclicos, siendo cada uno de tales grupos heterociclicos seleccionado independientemente del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales fenilo, naftilo o grupo heterociclico substituido con 0 a 5 grupos seleccionados de halógeno, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di(alquilo de C_{1-3})aminocarbonilo;
 - d) cicloalqueno de C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclohexanilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalqueno puede estar opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
 - e) ciano; y,
 - f) metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en:

Un alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, que puede estar parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo y fenilsulfonilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un fenilo, naftilo o grupo heterociclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahydrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo y indazolilo; en el que tal fenilo, naftilo o grupo heterociclico está opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en un alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está

290
126

opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo de C_{1-5} , naftilo alquilo de C_{1-5} , halo, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heterociclo en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, nitro, amino, mono, o di-(alquilo de C_{1-3}) amino, fenilamina, naftilamina, heterociclamino en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono-o di-(alquilo de C_{1-3}) amino-alquilo de C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquilo de C_{1-3}) amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo de C_{1-5} , R_5 -alquilo de C_{1-5} , $R_6-C(O)$ -alquilo de C_{1-5} , y R_7 -alquilo de $C_{1-5}(R_8)N$;

- b) un arilo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptenilo y benzocicloheptenilo, o un heterociclo o condensado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentanopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopeptanoidol, ciclohexanoindol, ciclopentanobenzimidazol, ciclohexanobenzimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en el que el arilo condensado o anillo heterocíclico condensado está substituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados de fenilo, naftilo y heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo de C_{1-8} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halo. Ciano, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heterocíclico en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, nitro, amino, mono-o di-(alquilo de C_{1-3}) amino, fenilamina, naftilamina, heterociclamino en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono-o di-(alquilo de C_{1-3}) aminocarbonilo, alquilo de $C_{1-4}-OC(O)$, alquilo de $C_{1-5}C(O)$ -alquilo de C_{1-4}

291
27
1

ramificado o sin ramificar, un amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , R_9 de C_{1-5} , R_{10} -alcoxi de C_{1-5} , R_{11} -C(O)alquilo de C_{1-5} y R_{12} -alquil de $C_{1-5}(R_{13})N$;

- c) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, en que el cicloalquilo puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado y que puede opcionalmente estar sustituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- d) cicloalquenilo de C_{5-7} , seleccionado del grupo que consiste en ciclopentanilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptanilo, cicloheptadienil, biciclohexanilo y biciclohexenilo y bicicloheptanilo, en el que tal grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ; y
- e) acetilo, aroilo, alcoxicarbonilalquilo o fenisulfonil;
- f) alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

o R_1 y R_2 tomados conjuntamente pueden opcionalmente formar un fenilo condensado o anilo piridinilo.

y en el cada R_9 , R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

$m=0,1,2$

$r=0,1,2$;

$t=0,1,2$;

$x=O$ o S y sus ácidos o sales fisiológicamente aceptables.

Opcionalmente en la forma de enantiómeros, mezclas de enantiómeros o en la forma de racematos de los mismos, opcionalmente en la forma de solvatos o hidratos y opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 292
128
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque las sustancias activas A y B están presentes juntas en una sola formulación o en dos formulaciones separadas.
 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque A se selecciona entre las sales de tiotropio, sales de oxitropio o sales de ipratropio.
 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque A está presente en la forma de cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o paratolueno sulfonato, preferiblemente en la forma de bromuro.
 5. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque las relaciones en peso de A a B están en el intervalo de 1:800 a 20:1, preferentemente de 1:600 a 10:1.
 6. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque una única aplicación corresponde a una dosificación de la combinación de sustancias activas A y B de alrededor de 100 a 10000 µg, preferentemente de 1000 a 9000 µg.
 7. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque está presente en la forma de una formulación apropiada para inhalación.
 8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada por que es una formulación seleccionada entre polvos Inhalables, aerosoles de dosis medida que contienen propulsor, y disoluciones o suspensiones inhalables libres de propulsor.
 9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque es un polvo inhalable que contiene A y B mezclados con excipientes fisiológicamente aceptables apropiados seleccionados entre monosacáridos, disacáridos, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos excipientes entre sí.

- 293
(29)
10. Un polvo inhalable según la reivindicación 9, caracterizado por que el excipiente tiene un tamaño medio de partícula máximo hasta de 250 μm , preferentemente entre 10 y 150 μm .
 11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada por que es un polvo inhalable que contiene solo las sustancias activas A y B como sus ingredientes.
 12. Cápsulas caracterizadas porque contienen un polvo inhalable según la reivindicaciones 9, 10 o 11.
 13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque es un aerosol inhalable que contiene propulsor que contiene A y B en forma disuelta o dispersa.
 14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada por que es una disolución o suspensión inhalable libre de propulsor que contiene agua, etanol como disolvente.
 15. El uso de una cápsula según la reivindicación 12, en un inhalador, preferentemente en un Handyhaler.
 16. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 14 para para preparar un medicamento para tratar enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio.

COLO 14467-841-001-6

PRP/WPC14467/ID-000003

294
130

Nuevas composiciones farmacéuticas basadas en anticolinérgicos e inhibidores de la p38 quinasa

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas basadas en anticolinérgicos e inhibidores de la p38 quinasa, a procedimientos para prepararlas y a su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas basadas en anticolinérgicos e inhibidores de la p38 quinasa, a procedimientos para prepararlas y a su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Sorprendentemente, se ha encontrado que se puede observar un efecto terapéutico inesperadamente beneficioso, particularmente un efecto sinérgico en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio inferior o superior, particularmente en el tratamiento de rinitis alérgica o no alérgica, si se usa o usan uno o más, preferentemente un anticolinérgico conjuntamente con uno o más, preferentemente uno, inhibidor de la p38 quinasa. Gracias a este efecto sinérgico, las combinaciones farmacéuticas según la invención se pueden usar en dosis más bajas que en el caso cuando se usan los compuestos individuales en monoterapia en el modo usual.

Los efectos mencionados anteriormente se observan tanto cuando se administran las dos sustancias activas simultáneamente en una única formulación de sustancia activa como cuando se administran sucesivamente en formulaciones separadas. Según la invención, es preferible si los dos ingredientes de sustancia activa se administran simultáneamente en una única formulación.

Dentro del alcance de la presente invención el término anticolinérgicos A denota sales que se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en sales de tiotropio, sales de oxitropio y sales de ipratropio, de las cuales son particularmente preferidas las sales de ipratropio y las sales de tiotropio. En las sales anteriormente mencionadas los cationes tiotropio, oxitropio e ipratropio son los ingredientes farmacológicamente activos. Dentro del alcance de la presente solicitud de patente, cualquier referencia a los cationes anteriores se indica con el uso del número A'. Cualquier referencia a los compuestos A naturalmente también incluye una referencia a los ingredientes A' (tiotropio, oxitropio o ipratropio).

Por las sales A que se pueden usar dentro del alcance de la presente invención se entiende los compuestos que contienen, además de tiotropio, oxitropio o ipratropio, como contraión (anión), cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o para-toluenosulfonato. Dentro del alcance de la invención, el metanosulfonato, cloruro,

295
131

bromuro y yoduro son los preferidos de todas las sales A, siendo el metanosulfonato y el bromuro de particular importancia. Las sales A seleccionadas entre bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio y bromuro de ipratropio son de importancia sobresaliente según la invención. El bromuro de ipratropio y el bromuro de tiotropio son particularmente preferidos. En las composiciones farmacéuticas según la invención las sales A pueden estar opcionalmente presentes en forma de sus solvatos o hidratos, preferentemente en forma de sus hidratos. Si se usa bromuro de tiotropio como sal A está preferentemente presente en forma de su bromuro de tiotropio monohidrato cristalino. Las referencias al bromuro de tiotropio hidrato dentro del alcance de esta invención se deben entender preferentemente como referencias al bromuro de tiotropio monohidrato cristalino que es obtenible según el procedimiento experimental descrito con detalle en la parte experimental de esta invención. Opcionalmente dentro del alcance de la invención las referencias al componente A preferido en particular, el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino, se expresan por referencias al término "bromuro de tiotropio x H₂O".

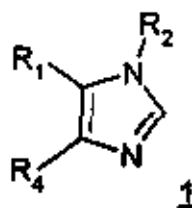
Se conocen en la técnica inhibidores de la p38 quinasa aplicables dentro del alcance de la invención. Dentro del alcance de la presente invención el término inhibidores de la p38 quinasa (de aquí en adelante B) denota compuestos seleccionados de los compuestos que se describen por ejemplo en las patentes de EE.UU. 5.716.972, 5.686.455, 5.656.644, 5.593.992, 5.593.991, 5.663.334, 5.670.527, 5.559.137, 5.568.903, 5.739.143, 5.756.499, 6.277.989, 6.340.685 y 5.716.955 y solicitudes PCT WO 92/12154, WO 94/19350, WO 95/09853, WO 95/09851, WO 95/09847, WO 95/09852, WO 97/25048, WO 97/25047, WO 97/33883, WO 97/35856, WO 97/35855, WO 97/36587, WO 97/47618, WO 97/16442, WO 97/16441, WO 97/12876, WO 98/25619, WO 98/06715, WO 98/07425, WO 98/28292, WO 98/56377, WO 98/07966, WO 98/56377, WO 98/22109, WO 98/24782, WO 98/24780, WO 98/22457, WO 98/52558, WO 98/52559, WO 98/52941, WO 98/52937, WO 98/52940, WO 98/56788, WO 98/27098, WO 98/47892, WO 98/47899, WO 98/50356, WO 98/32733, WO 99/58523, WO 99/01452, WO 99/01131, WO 99/01130, WO 99/01136, WO 99/17776, WO 99/32121, WO 99/58502, WO 99/58523, WO 99/57101, WO 99/61426, WO 99/59960, WO 99/59959, WO 99/00357, WO 99/03637, WO 99/01441, WO 99/01449, WO 99/03484, WO 99/15164, WO 99/32110, WO 99/32111, WO 99/32463, WO 99/64400, WO 99/43680, WO 99/17204, WO 99/25717, WO 99/50238, WO 99/61437, WO 99/61440, WO 00/26209, WO 00/18738, WO 00/17175, WO 00/20402, WO 00/01688, WO 00/07980, WO 00/07991, WO 00/06563,

296
132

WO 00/12074, WO 00/12497, WO 00/31072, WO 00/31063, WO 00/23072, WO 00/31065, WO 00/35911, WO 00/39116, WO 00/43384, WO 00/41698, WO 00/69848, WO 00/26209, WO 00/63204, WO 00/07985, WO 00/59904, WO 00/71535, WO 00/10563, WO 00/25791, WO 00/55152, WO 00/55139, WO 00/17204, WO 00/36096, 5 WO 00/55120, WO 00/55153, WO 00/56738, WO 01/21591, WO 01/29041, WO 01/29042, WO 01/62731, WO 01/05744, WO 01/05745, WO 01/05746, WO 01/05749, WO 01/05751, WO 01/27315, WO 01/42189, WO 01/00208, WO 01/42241, WO 01/34605, WO 01/47897, WO 01/64676, WO 01/37837, WO 01/38312, WO 01/38313, WO 01/38403, WO 01/38314, WO 01/47921, WO 01/27089, DE 19842833, y JP 2000 10 86657, cuyas descripciones se incorporan todas aquí como referencia en su totalidad.

De particular interés para las composiciones farmacéuticas según la invención son los inhibidores B de la p38 quinasa descritos en los documentos US 6,277,989, US 6,340,685, WO 00/12074, WO 00/12497, WO 00/59904, WO 00/71535, WO 01/64676, WO 99/61426, WO 00/10563, WO 00/25791, WO 01/37837, WO 15 01/38312, WO 01/38313, WO 01/38314, WO 01/47921, WO 99/61437, WO 99/61440, WO 00/17175, WO 00/17204, WO 00/36096, WO 98/27098, WO 99/00357, WO 99/58502, WO 99/64400, WO 99/01131, WO 00/43384, WO 00/55152, WO 00/55139, y WO 01/36403.

En una realización preferida la invención se refiere a composiciones 20 farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 1 como se describe en el documento WO 99/01131.



25 en la que

R₁ es un anillo 4-piridilo, pirimidinilo, 4-piridazinilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, quinolilo, isoquinolinilo, o quinazolin-4-ilo, anillo que está sustituido con Y-R_a y 30 opcionalmente con un sustituyente independiente adicional seleccionado de alquilo de C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄, alquiltio de C₁₋₄, atquil de C₁₋₄, sulfinilo, CH₂OR₁₂, amino, amino mono- y di-sustituido con alquilo de C₁₋₆, un anillo N-heterocíclico, anillo que tiene de 5 a 7 miembros y opcionalmente

- contiene un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o NR_{15} , $\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ o NHR_a ;
- Y es oxígeno o azufre;
- 5 R_4 es fenilo, naft-1-ilo o naftilo, o un heteroarilo, que está opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente, y que, para un substituyente 4-fenilo, 4-naft-1-ilo, 5-naft-2-ilo o 6-naft-2-ilo, es halógeno, ciano, nitro, $\text{C}(\text{Z})\text{NR}_7\text{R}_{17}$, $\text{C}(\text{Z})\text{OR}_{16}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{COR}_{12}$, SR_5 , SOR_5 , OR_{12} , alquilo de C_{1-4} substituido con halógeno, alquilo de C_{1-4} , $\text{ZC}(\text{Z})\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_{18}$ o $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{NR}_{10}\text{R}_{20}$ y que, para otras
- 10 posiciones de substitución es halógeno, ciano, $\text{C}(\text{Z})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, $\text{C}(\text{Z})\text{OR}_3$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{m''}\text{R}_{10}\text{COR}_3$, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_3$, OR_3 , alquilo de C_{1-4} substituido con halógeno, alquilo de C_{1-4} , $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{m''}\text{R}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_3$, $\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_{m'}\text{R}_8$, $\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_7\text{R}_{17}$, $\text{ZC}(\text{Z})\text{R}_3$ o $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{m''}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;
- Z es oxígeno o azufre;
- 15 n es un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- m es 0, o número entero 1 o 2;
- m' es un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
- m'' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 5;
- v es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 2;
- 20 R_2 es $-\text{C}(\text{H})(\text{A})(\text{R}_{22})$;
- A es un anillo arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente substituido, o A es alquilo de C_{1-10} substituido;
- R_{22} es un alquilo de C_{1-10} opcionalmente substituido;
- 25 R_a es arilo, aril-alquilo de C_{1-6} , heterociclilo, heterociclilo-alquilo de C_{1-6} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-6} , en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente substituido;
- R_b es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterociclilo o heterociclil-alquilo de C_{1-4} , en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente substituido;
- 30 R_3 es heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-10} o R_8 ;
- R_5 es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , alquinilo de C_{2-4} o NR_7R_{17} , excluyendo los restos, siendo SR_5 $\text{SNR}_7\text{R}_{17}$ y SOR_5 siendo SOH ;
- R_6 es hidrógeno, un catión farmacéuticamente aceptable, alquilo de C_{1-10} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de
- 35 C_{1-4} heterociclilo, arilo o alcanilo de C_{1-10} ;

298
134

- R_7 y R_{17} se seleccionan independientemente cada uno de hidrógeno o alquilo de C_{1-4} o R_7 y R_{17} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, anillo que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_{15} ;
- 5 R_8 es alquilo de C_{1-10} , alquilo de C_{1-10} sustituido con halógeno; alqueno de C_{2-10} , alquino de C_{2-10} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalqueno de C_{5-7} , arilo, aril-alquilo de C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{16}$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$; en los que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido;
- 10 R_9 es hidrógeno, $C(Z)R_{11}$ o alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido, $S(O)_2R_{18}$, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido;
- R_{10} y R_{20} se seleccionan independientemente cada uno de hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;
- 15 R_{11} es hidrógeno, alquilo de C_{1-10} , cicloalquilo de C_{3-7} , heterociclilo, heterocicli-alquilo de C_{1-10} , arilo, aril-alquilo de C_{1-10} , heteroarilo o heteroaril-alquilo de C_{1-10} , en los que estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos;
- R_{12} es hidrógeno o R_{16} ;
- R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente cada uno de hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, o junto con el nitrógeno al que están unidos
- 20 forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, anillo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_9 ;
- R_{15} es R_{10} o $C(Z)$ -alquilo de C_{1-4} ;
- 25 R_{16} es alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} sustituido con halógeno o cicloalquilo de C_{3-7} ;
- R_{18} es alquilo de C_{1-10} , cicloalquilo de C_{3-7} , heterociclilo, arilo, aril-alquilo de C_{1-10} , heterociclilo, heterocicli-alquilo de C_{1-10} , heteroarilo o heteroaril-alquilo de C_{1-10} ; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

30 En los anteriormente mencionados compuestos de fórmula 1 R_2 es un derivado alquílico sustituido. Se reconoce que el primer carbón de metileno en esta cadena es un carbono terciario, y contendrá un resto de hidrógeno. Este grupo etileno tiene dos sustituyentes adicionales, un resto R_{22} y un resto A, $-C(H)(A)(R_{22})$. Tanto A como R_{22} puede que no sean un resto alquilo de C_{1-10} sin sustituir.

300
299
135

En una realización preferida, R_2 es un resto $-C(AA_1)(A)$, en el que AA_1 es el resto R_{22} , pero es específicamente el resto (R) de la cadena lateral de un aminoácido, como se describe aquí adicionalmente.

5 Apropriadamente, A es un cicloalquilo de C_{7-13} , arilo, heteroarilo o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o A es un resto alquilo de C_{1-10} sustituido.

Cuando A es un arilo, heteroarilo y anillo heterocíclico, el anillo puede estar sustituido independientemente una o más veces, preferentemente, de 1 a 3 veces con alquilo de C_{1-10} ; halógeno, alquilo de C_{1-10} sustituido con halógeno, tal como CF_3 ; $(CR_{10}R_{20})_1OR_{11}$ $(CR_{10}R_{20})_1NR_{12}R_{14}$, especialmente amino o mono- o di-(alquil de C_{1-4})-amino; $(CR_{10}R_{20})_1S(O)_mR_{18}$; en el que m es 0, 1 o 2; SH; $NR_{10}C(Z)R_3$ (tal como $NHCO$ (alquilo de C_{1-10})); o $NR_{10}S(O)_mR_8$ (tal como $NHSO_2$ (alquilo de C_{1-10})).

Apropriadamente, t es 0, o un número entero de 1 a 4.

Cuando A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido es como se define a continuación con la sustitución R_{22} .

15 Cuando A es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, el anillo es preferentemente un anillo morfolino, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidilo.

Cuando a es un resto arilo opcionalmente sustituido, es preferentemente un anillo fenilo.

20 Cuando A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido, es como se define a continuación en la sección de definición.

Cuando A es un resto alquilo de C_{1-10} sustituido, la cadena de alquilo puede ser lineal o ramificada. La cadena está sustituida independientemente 1 o más veces, preferentemente de 1 a 3 veces con halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; alquilo de C_{1-10} sustituido con halógeno, tal como CF_3 ; cicloalquilo de C_{3-7} , alquilo de C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; alcoxi de C_{1-10} sustituido con hidroxilo, alcoxi de C_{1-10} sustituido con halógeno, tal como OCF_2CF_2H ; OR_{11} ; $S(O)_mR_{18}$ (en la que m es 0, 1 o 2); $NR_{13}R_{14}$; $C(Z)NR_{13}R_{14}$; $S(O)_mNR_{13}R_{14}$; $NR_{23}C(Z)R_{11}$; $NHS(O)_2R_{18}$; $C(Z)R_{11}$; $OC(Z)R_{11}$; $C(Z)OR_{11}$; $C(Z)NR_{11}OR_9$; $N(OR_9)C(Z)NR_{13}R_{14}$; $N(OR_9)C(Z)R_{11}$; $C(=NOR_9)R_{11}$; $NR_{23}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$; $OC(Z)NR_{13}R_{14}$; $NR_{23}C(Z)NR_{13}R_{14}$ o $NR_{23}C(Z)OR_{10}$.

30 Preferentemente A es cicloalquilo de C_{3-7} o un alquilo de C_{1-6} , más preferentemente un alquilo de C_{1-2} , es decir un resto metileno o etileno, más preferentemente un resto metileno que está sustituido con uno de los grupos anteriormente citados.

Preferentemente, cuando A es alquilo de C_{1-10} , está substituido con OR_{11} en el que R_{11} es preferentemente hidrógeno, arilo o arilalquilo; $NR_{13}R_{14}$; $OC(Z)R_{11}$; $C(Z)OR_{11}$.

Más preferentemente, A está substituido con OR_{11} en el que R_{11} es hidrógeno.

- 5 Apropiadamente, R_{22} es una cadena de alquilo de C_{1-10} , cadena que pueda ser lineal o ramificada y que puede estar opcionalmente substituida independientemente, una o más veces, preferentemente de 1 a 3 veces, con halógeno tal como flúor, cloro o yodo; alquilo de C_{1-10} substituido con halógeno; alcoxi de C_{1-10} , tal como OCF_2CF_2H ; OR_{11} ; $S(O)_mR_{18}$; $NR_{13}R_{14}$; $C(Z)NR_{13}R_{14}$; $S(O)_mNR_{13}R_{14}$; $NR_{23}C(Z)R_{11}$; $NHS(O)_2R_{18}$;
10 $C(Z)R_{11}$; $OC(Z)OR_{11}$; $C(Z)OR_{11}$; $C(Z)NR_{11}OR_9$; $N(OR_8)C(Z)NR_{13}R_{14}$; $N(OR_8)C(Z)R_{11}$; $C(=NOR_8)R_{11}$; $NR_{23}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$; $OC(Z)NR_{13}R_{14}$; $NR_{23}C(Z)NR_{13}R_{14}$; $NR_{23}C(Z)OR_{10}$; cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente substituido; arilo opcionalmente substituido, tal como fenilo; heteroarilo opcionalmente substituido; o un heterociclo opcionalmente substituido. Los substituyentes opcionales en estos restos de
15 cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo son como se definen aquí a continuación. Se advierte que esos grupos substituyentes R_{22} que contienen carbono como primer grupo conector, es decir, $C(Z)OR_{11}$; $C(Z)NR_{11}OR_9$; $C(Z)R_{11}$; $C(Z)NR_{13}R_{14}$, y $C(=NOR_8)R_{11}$, pueden ser el único carbono en la cadena alquímica. Por lo tanto, el grupo R_{22} , por ejemplo, puede ser un carboxi, un aldehído, o una amida, además de
20 ser un substituyente de una unidad metileno, tal como carbamoilmetilo, o acetamidometilo.

- Preferentemente R_{22} es un grupo alquilo de C_{1-4} substituido o sin substituir, tal como un alquileo de C_{1-3} tal como metilo, etilo o isopropilo, o un resto metileno o etileno substituido con uno de los restos anteriormente citados, o como se cita
25 anteriormente esos grupos substituyentes que contienen un carbono pueden ser substituyentes de la primera unidad metileno de la cadena de alquilo, tal como carboxi, $C(O)OR_{11}$; $C(O)NR_{13}R_{14}$ o R_{22} es un grupo arilo opcionalmente substituido, tal como bencilo o fenetilo. En otras palabras, R_{22} puede ser un grupo alquilo opcionalmente substituido, o R_{22} puede ser $C(Z)OR_{11}$; $C(Z)NR_{11}OR_9$; $C(Z)R_{11}$; $C(Z)NR_{13}R_{14}$, o
30 $C(=NOR_8)R_{11}$.

Preferentemente R_{22} es un grupo alquilo de C_{1-8} substituido o sin substituir, más preferentemente una cadena de alquileo de C_{1-2} , tal como un resto metileno o etileno, más preferentemente metileno.

- Preferentemente la cadena de alquilo está substituida con OR_{11} en la que R_{11}
35 es preferentemente hidrógeno, arilo o arilalquilo; $S(O)_mR_{18}$, en la que m es 0 y R_{18} es

201
137

un alquilo de C_{1-6} ; o un anillo opcionalmente sustituido, es decir, un resto bencilo o fenetilo.

Más preferentemente, R_{22} es fenilo, bencilo, CH_2OH , o CH_2-O -arilo.

Preferentemente, uno o ambos A y R_{22} contienen restos hidroxilo, tal como en
5 alquilo de $C_{1-6}-OR_{11}$, en el que R_{11} es hidrógeno, por ejemplo, CH_2CH_2OH .

Apropiadamente, cuando AA_1 es el residuo de la cadena lateral (R) de un aminoácido, es un grupo alquilo de C_{1-6} , que puede ser lineal o ramificado. Esto quiere decir el grupo R del núcleo de aminoácido de estructura $R-C(H)(COOH)(NH_2)$. El término residuo R es por ejemplo, CH_3 para alanina; $(CH_3)_2CH-$ para valina, $(CH_3)_2CH-CH_2-$ para leucina, fenil- CH_2- para fenilalanina; $CH_3-S-CH_2-CH_2-$ para metionina, etc.,
10 Todos los aminoácidos primarios generalmente reconocidos están incluidos en estos grupos, tales como, pero no limitados a, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, trifófono, tirosina, valina, hidroxilisina,
15 metilhistidina y otros aminoácidos naturales que no se encuentran en proteínas, tales como β -alanina, ácido γ -aminobutírico, homocisteína, homoserina, citrulina, ornitina, canavanina, ácido djencólico (djenkolic) y β -cianoalanina, u otros aminoácidos no de mamíferos que se encuentran en la naturaleza.

Preferentemente AA_1 es el residuo de fenilalanina, o alanina.

Preferentemente A es un alquilo de C_{1-10} sustituido con hidroxilo y R_{22} es un
20 alquilo de C_{1-10} o un alquilo de C_{1-10} sustituido con hidroxilo.

En una realización preferida adicional la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los siguientes compuestos descritos en el documento WO
25 99/01131:

1-(1,3-Dihidroxiprop-2-il)-(4-fluorofenil)-5-(2-fenoxipirimidin-4-il)imidazol;

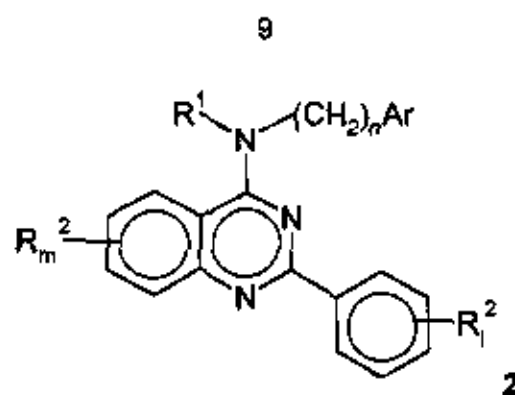
Trans-1-(4-Hidroxiciclohexil)-4-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoxi)pirimidin-4-il]imidazol;

1-(4-Piperidinil)-4-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-4-pirimidinil)imidazol;

(4-Fluorofenil)-2-(4-metilsulfinilfenil)-5-(4-piridil)imidazol;

30 En otra realización preferida más, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 2 como se describe en el documento US 6.277.989

7302
130



y sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que

- 5 R^1 es H, alquilo de C_{1-6} , o arilalquilo opcionalmente sustituido en el grupo arilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo de C_{1-6} , halo, OR, NR_2 , SR, -OOCR, -NROCR, RCO, -COOR, -CONR₂, -SO₂NR₂, CN, CF₃ y NO₂, en las que cada R es independientemente H o alquilo inferior (C_{1-4});
- 10 cada R^2 es independientemente alquilo de C_{1-6} , halo, OR, SR, OOCR, NROCR, COOR, RCO, CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ o NO₂ en las que R es independientemente H o alquilo inferior (C_{1-4});
- 15 cada uno de l, m y n es independientemente 0, 1 o 2; y
- Ar es fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, indolilo, 2- o 4-pirimidilo, o benzimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, N-arilo, NH-arilo, halo, OR, NR_2 , SR, -OOCR, -NROCR, RCO, -COOR, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ o NO₂, en las que cada R es independientemente H o alquilo de C_{1-4} ;

20 *Preferentemente la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 2 como se describe en el documento US 6.277.989, en la que*

- R^1 es H;
- R^2 es halo, m es 0, 1 o 2, y l es 1 o 2;
- Ar es piridilo

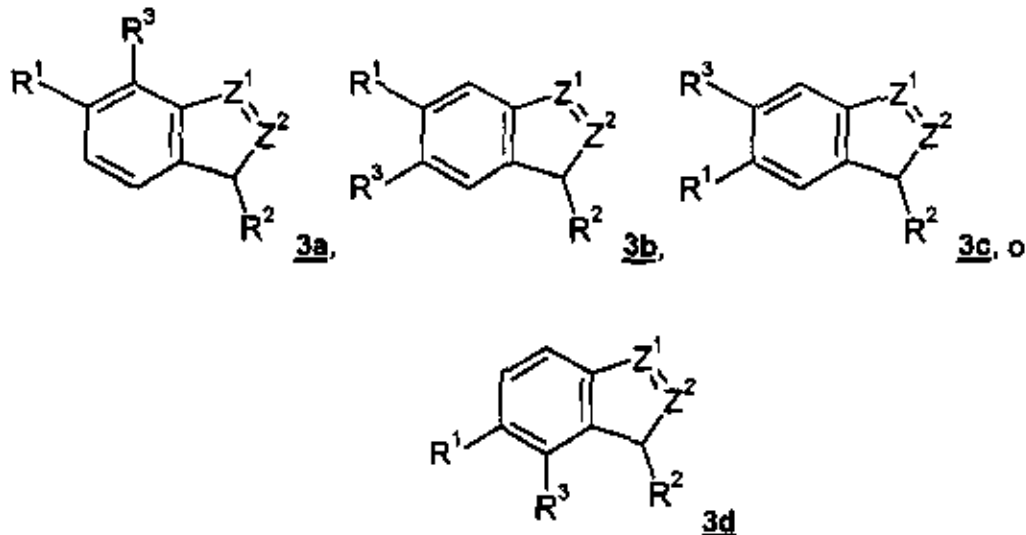
25 En una realización particularmente preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los siguientes compuestos descritos en el documento US 6.277.989:

- 2-fenil-4(4-piridilamino)-quinazolina;
- 30 2-(2-bromofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;

303
139

- 2-(2-clorofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;
 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;
 2-(2-metilfenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;
 2-(4-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;
 5 2-(3-metoxianilil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;
 2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;
 2-(2,6-dibromofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;
 2-(2,6-difluorofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;
 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6,7-dimetoxiquinazolina;
 10 2-(4-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6,7-dimetoxiquinazolina;
 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-nitroquinazolina;
 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-aminoquinazolina;
 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-7-aminoquinazolina;
 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-(3-metoxibencilamino)-quinazolina;
 15 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-(4-metoxibencilamino)-quinazolina;
 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-(2-isobutilamino)-quinazolina; y
 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-(4-metilmercaptobencilamino)-quinazolina; y sus
 sales farmacéuticamente aceptables.

20 En otra realización preferida más la invención se refiere a composiciones
 farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38
 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 3a, 3b, 3c o 3d como se describe
 en el documento US 6.340.685



25

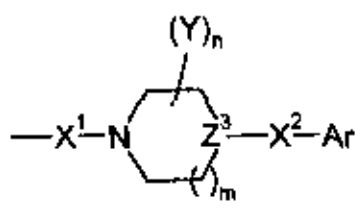
y sus sales farmacéuticamente aceptables,
 en las que cada uno de Z^1 y Z^2 es independientemente CR^4 o N;

204
120

en las que cada R^4 se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-6} ;

en las que dicho alquilo opcionalmente incluye uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, y en las que dicho alquilo está opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados de halo, OR, SR, NR_2 , RCO, COOR, $CONR_2$, OOCR, NROCR, CN, =O, un anillo carbocíclico saturado de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico que contiene 1-2 N, y un anillo aromático de 6 miembros que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos de N, en los que R en los substituyentes opcionales precedentes es H o alquilo de C_{1-6} ;

R^1 es



en la que

X^1 es CO, SO, CHOH o SO_2 ;

m es 1;

Y es alquilo opcionalmente substituido, anillo opcionalmente substituido, o aril(alquilo opcionalmente substituido);

n es 0, 1 o 2;

Z^3 es N;

X^2 es CH o CH_2 ; y

Ar consiste en uno o dos restos fenilo directamente unidos a X^2 , estando dichos uno o dos restos fenilo opcionalmente substituidos con un substituyente seleccionado de halo, nitro, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{1-6} , CN, CF_3 , RCO, COOR, $CONR_2$, NR_2 , OR, SR, OOCR, NROCR, (en los que R en los anteriores es H o alquilo de C_{1-6}), y fenilo, él mismo opcionalmente substituido con los substituyentes anteriores;

R^2 se selecciona de H, y alquilo de C_{1-6} ;

en el que dicho alquilo opcionalmente incluye uno o más heteroátomos que se seleccionan de O, S, y N, y en el que dicho alquilo está opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados de halo, OR, SR, NR_2 , RCO, COOR, $CONR_2$, OOCR, NROCR, (en los que R en los anteriores es H o alquilo de C_{1-6}), CN, =O, un anillo carbocíclico saturado de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico que contiene 1-2 N, y un anillo aromático de 6 miembros que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos de N;

305
141

R³ es H, halo, NO₂, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₁₋₆, CN, OR, SR, NR₂, RCO, COOR, CONR₂, OOCR o NROCR en los que R es H o alquilo de C₁₋₆.

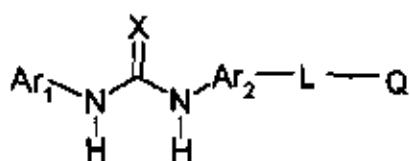
En una realización particularmente preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los siguientes compuestos descritos en el documento US 6.340.685:

- 4-(2,6-difluorobencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(2,3-difluorobencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(3,5-difluorobencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 10 4-(3-clorobencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(4-carboximetilbencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(4-metoxibencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(4-trifluorometoxibencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(4-metilbencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 15 4-(2,4-diclorobenzoil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(3,4-diclorobenzoil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-[trans-3-(trifluorometil)-cinamoil]-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(4-clorobenzoil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-benzometilbenzoilpiperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 20 4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(4-metoxibenzoil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(3,4-diclorofenil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(4-benzihidril)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-trans-1-cinamil-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 25 4-(4-clorofenil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-[bis(4-fluorofenil)-metil]-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(4-clorobencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(2-clorobencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-bencilpiperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 30 4-(4-metiltiobencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(3,4,5-trimetoxibencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(2-naftilmetil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(4-dietilaminobencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 4-(bifenilmetil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
- 35 4-(4-fenoxibencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;

306
142

4-(4-quinolinilmetil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
 4-(4-clorobencil)-piperazinil-1-(2-propil)-indol-5-carboxamida;
 4-(3-clorobencil)-piperazinil-benzimidazol-5-carboxamida;
 4-(3-clorobencil)-piperazinil-N-(2-propil)-benzimidazol-5-carboxamida;
 5 4-(3-clorobencil)-piperazinil-N-(2-propil)-benzimidazol-6-carboxamida;
 4-(3-clorobencil)-piperazinil-N-metil-benzimidazol-5-carboxamida;
 4-(3-clorobencil)-piperazinil-N-metil-benzimidazol-6-carboxamida;
 4-(3-clorobencil)-piperazinil-N-etil-benzimidazol-5-carboxamida; y
 4-(3-clorobencil)-piperazinil-N-etil-benzimidazol-6-carboxamida;

10 En otra realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 4 como se describe en el documento WO 00/43384.



4

15

en la que

- Ar_1 es un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno; y en la que Ar_1 puede estar sustituido con uno o más R_1 , R_2 o R_3 ;
- 20 Ar_2 es fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, benzimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno sustituido con un a tres grupos R_2 ;
- L un grupo de unión, es una cadena de carbono de C_{1-10} saturada o sin saturar ramificada o sin ramificar; en la que uno o más grupos metileno están opcional e independientemente reemplazados por O, N o S; y
- 25 en la que dicho grupo de unión está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar que pueden estar sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- 30 Q se selecciona del grupo que consiste en:
 a) fenilo, naftilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, benzimidazol, furano, tiofeno, pirano, naftiridina, oxazo[4,5-b]piridina e imidazo[4,5-b]piridina, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados del

307
143

grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , hidroxí, mono- o di-(alquil de C_{1-3})-amino, alquil de $C_{1-6}S(O)_m$ y fenilamino en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ;

5 b) tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolinasulfóxido, tiomorfolinasulfona, piperidina, piperidinona, tetrahidropirimidona, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentametilenosulfóxido, pentametilenosulfona, sulfuro de tetrametileno, tetrametilenosulfóxido y tetrametilenosulfona que están
10 opcionalmente substituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , hidroxí, mono- o di-(alquil de C_{1-3}) amino-alquilo de C_{1-3} , fenilamino-alquilo de C_{1-3} y alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} ;

c), alcoxi de C_{1-3} , amina secundaria o terciaria en la que el nitrógeno del amino
15 está covalentemente unido a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y alcoxi alquilo de C_{1-6} y fenilo en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí o mono- o di-(alquil de C_{1-3}) amino, alquil de $C_{1-6}S(O)_n$, fenil- $S(O)_n$, en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a
20 dos grupos que consisten en halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí o mono- o di-(alquil de C_{1-3}) amino;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) alquilo de C_{3-10} ramificado o sin ramificar, que puede estar opcionalmente
25 parcial o completamente halogenado, y opcionalmente substituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, estando substituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en
30 halógeno, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo de C_{3-8} , cicloalquenilo de C_{5-6} , hidroxí, ciano, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y di-(alquil de C_{1-3}) aminocarbonilo;

(b) cicloalquilo de C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo,
35 ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo,

308
144

- biciclohexanilo y bicicloheptanilo, que puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado y que puede opcionalmente estar substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos seleccionados independientemente de O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ y NH;
- 5 (c) alquenilo de C_{3-10} ramificado que puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado, y que está opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-5} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos, siendo cada uno de tales grupos heterocíclicos seleccionado independientemente del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,
- 10 piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico substituido con 0 a 5 grupos seleccionados de halógeno, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo,
- 15 ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;
- (d) cicloalquenilo de C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo
- 20 y bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- (e) ciano; y,
- (f) metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo;
- 25 R_2 se selecciona del grupo que consiste en:
- un alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroilo, alcoxi de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, que puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo y fenilsulfonilo;
- 30 R_3 se selecciona del grupo que consiste en:
- a) un fenilo, naftilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo,
- 35 benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo,

310
209
151

- quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo y indazolilo; en el que tal fenilo, naftilo o grupo heterocíclico está opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí
- 5 anteriormente, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo de C_{1-5} , naftil-alquilo de C_{1-5} , halo, hidroxi, ciano, alquilo de C_{1-3} que puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-6}) amino, fenilamino, naftilamino, heterociclamino en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3}) aminocarbonilo, alquil de $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3}) amino-alquilo de C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil de C_{1-3}) amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo de C_{1-5} , R_5 -alcoxi de C_{1-5} , $R_6-C(O)$ -alquilo de C_{1-5} y R_7 -alquil de $C_{1-5}(R_8)N$;
- 10 b) un arilo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterocíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobenzimidazol, ciclohexanobenzimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en el que el arilo condensado o el anillo heterocíclico condensado está substituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados de fenilo, naftilo y heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halo, ciano, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heterocíclico en el que el
- 15
20
25
30
35

310
146

- resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterocicilamino en el que el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de $C_{1-4}OC(O)$, alquil de $C_{1-5}C(O)$ -alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, un amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , R_9 -alquilo de C_{1-5} , R_{10} -alcoxi de C_{1-5} , $R_{11}-C(O)$ -alquilo de C_{1-5} , y R_{12} -alquil de $C_{1-5}(R_{13})N$;
- 5 c) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, que el cicloalquilo puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado y que puede opcionalmente estar substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- 10 d) cicloalquenilo de C_{5-7} , seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ; y
- 15 e) acetilo, aroilo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo;
- f) alquilo de C_{1-5} ramificado o sin ramificar que puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado;
- 20 o R_1 y R_2 tomados conjuntamente pueden opcionalmente formar un fenilo condensado o anillo piridinilo.
- y en la que cada R_8 , R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar que puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado;
- 25 cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;
- $m = 0, 1, 2$;
- 30 $r = 0, 1, 2$;
- $t = 0, 1, 2$;
- $X = O$ o S y sus ácidos o sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38

quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 4 como se describe en el documento WO 00/43384 en el que Ar₂ es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo.

Un aspecto subgenérico más preferido de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa es un compuesto de fórmula 4 en la que Ar₂ es naftilo.

Un aspecto subgenérico aún más preferido de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa es un compuesto de fórmula 4 como se describe en el párrafo previo inmediato, en la que:

- 10 Ar₁ es tiofeno o pirazol;
- Ar₂ es 1-naftilo;
- L es una cadena de carbono de C₁₋₆ ramificada o sin ramificar saturada o sin saturar en la que uno o más grupos metileno están independientemente remplazados con O, N, o S; y
- 15 en la que dicho grupo de unión está opcionalmente substituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar que puede estar substituido con uno o más átomos de halógeno;
- R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, ciclopropilo y ciclohexilo que puede opcionalmente estar parcial o
- 20 totalmente halogenado y que puede opcionalmente estar substituido con uno a tres grupos alquilo de C₁₋₃;
- R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, ciclopropilo, fenilo, piridinilo, estando cada uno opcionalmente substituido como se describe anteriormente, alcóxicarbonilalquilo; alquilo de
- 25 C₁₋₆ ramificado o sin ramificar, ciclopropilo o ciclopentilo opcionalmente substituido como se describe anteriormente.

Un aspecto subgenérico preferido más de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de compuestos de fórmula 4 como se describe en el párrafo previo inmediato, en el que Ar₁ es pirazol.

Un aspecto subgenérico aún más preferido de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor de la p38 quinasa B se selecciona de compuestos de fórmula 4 como se describe en el párrafo previo inmediato, en el que L es una cadena de carbono de C₁₋₅ saturada en la que uno o más grupos metileno están opcional e independientemente remplazados

312
148

por O, N o S; y en la que dicho grupo de unión está opcionalmente substituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar que puede estar substituido con uno o más átomos de halógeno;

Las realizaciones particularmente preferidas de L son propoxi, etoxi, metoxi, metilo, propilo, acetileno de C₃₋₅ o metilamino, estando cada uno opcionalmente substituido como se describe aquí.

Una realización de L más particularmente preferida es etoxi opcionalmente substituido.

Los siguientes compuestos son representativos de los compuestos de fórmula 4 y son de particular interés como componente B en las composiciones según la invención:

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-metoximetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-metiletox)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-1-metiletox)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-3-metilnaftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piperidin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-tiazolidin-3-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-carboniloxo)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(tetrahidropiran-4-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(N-metil-2-metoxietilamino)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(morfolin-4-il-metil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-tiazolidin-3-il-propil)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)propil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(metoximetiloxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)-3-metilpropin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)-3,3-dimetilpropin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)butin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(furan-2-il-carboniloxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piperidin-1-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-metoximetilmorfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-piridin-4-il-propoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 35 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;

344
150

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-benzimidazol-1-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metilamino)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-carbonilamino)naftalen-1-il]-urea;
 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(morfolin-4-il-acetamido)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-3-il-metilamino)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-3-il-carbonilamino)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-iso-propil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-(tetrahidropiran-3-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-
 10 urea;
 1-[5-ciclohexil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-(1-metilcicloprop-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-
 15 il]-urea;
 1-[5-etoxicarbonil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-(1-metilciclohex-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 20 1-[5-terc-butil-2-bencil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-terc-butil-2-butil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(etoxicarbonilmetil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-
 25 1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-
 etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-(2-etoxicarbonilvinil)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-
 il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 30 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-(morfolin-4-il)metilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-
 etoxi)naftalen-1-il]-urea
 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-
 etoxi)naftalen-1-il]-urea
 1-[5-terc-butil-2-(3-(2-morfolin-4-il-etil)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-
 35 etoxi)naftalen-1-il]-urea

3/5
(9)

- 1-[5-terc-butil-2-(3-(tetrahidropiran-4-il-amino)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea
- 1-[5-terc-butil-2-(3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea
- 5 1-[5-terc-butil-2-(4-(tetrahidropiran-4-il-amino)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea
- 1-[5-terc-butil-2-(4-(3-bencilureido)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea
- 10 1-[5-terc-butil-2-(2-cloropiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea
- 15 1-[5-terc-butil-2-(piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il)-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-dimetilaminometilmorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-iso-propil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(tiofen-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-ciclopentil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-iso-propil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(tetrahidropiran-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(tiofen-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(piridinil-4-il-etoxi)naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-ciclopentil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piridin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-metilaminopiridin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tiazolidin-3-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-il-metoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metoxibenzimidazol-1-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metilaminobenzimidazol-1-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-[1,8]naftiridin-4-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-5-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-piridin-3-il-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-il-metoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-metilaminopirimidin-4-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metoxibenzimidazol-1-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metilaminobenzimidazol-1-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-[1,8]naftiridin-4-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-5-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 35

317
153

1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-metilaminopirimidin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

5 1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metoxibenzimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metilaminobenzimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

10 1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-[1,8]naftiridin-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-5-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea

y sus ácidos o sales fisiológicamente aceptables.

15 En una realización particularmente preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula 4 como se describe en el documento WO 00/43384:

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

20 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

25 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-(metoximetil)morfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;

30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-1-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

318
154

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-3-metilnaftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-carboniloxo)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(tetrahidropiran-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(morfolin-4-il-metil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)butin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piperidin-1-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-metoximetilmorfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-piridin-4-il-propoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-iso-propil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-ciclohexil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(1-metilcicloprop-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(1-metilciclohex-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 35

39
151

- 1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-butil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 5 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-(morfolin-4-il)metilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 10 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(2-cloropiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 15 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 20 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 25 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;

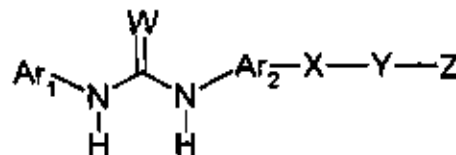
Los inhibidores B de la p38 quinasa particularmente preferidos dentro del alcance de la presente invención son los siguientes compuestos de la fórmula 4:

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea o

320
b
(5)

1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea.

En otra realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5 como se describe en el documento WO 00/55139

5

en la que:

Ar₁ se selecciona del grupo que consiste en:

pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno;
en el que Ar₁ puede estar sustituido con uno o más R₁, R₂ o R₃;

Ar₂ es:

fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, benzimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno opcionalmente sustituido con cero a tres grupos R₂;

X es:

a) un cicloalquilo o cicloalquenilo de C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo o 0-3 alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, alcoxi de C₁₋₄, o cadenas de alquilamino de C₁₋₄;

b) fenilo, furano, tiofeno, pirrol, imidazolilo, piridina, pirimidina, piridinona, dihidropiridinona, maleimida, dihidromaleimida, piperidina, piperazina o pirazina, estando cada uno opcional e independientemente sustituido con 0-3 alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, alcoxi de C₁₋₄, hidroxilo, nitrilo, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino, alquil de C₁₋₆-S(O)_m o halógeno;

Y es:

un enlace o una cadena de carbono de C₁₋₄ ramificada o sin ramificar saturada o sin saturar opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en la que uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, S(O), S(O)₂ o S y en la que Y está opcional e independientemente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

324
13

5 a) fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, furano, tiofeno, pirano, que están opcionalmente substituidos con uno a tres grupos que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , hidroxi, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m, COOH y fenilamino en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ;

10 b) tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolinasulfóxido, piperidina, piperidinona, piperazina, tetrahidropirimidona, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentametilenosulfóxido, pentametilenosulfona, sulfuro de tetrametileno, tetrametilanosulfóxido o tetrametilenosulfona que están opcionalmente substituidos con uno a tres grupos que consisten en nitrilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , hidroxi, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-3} , fenilami

15 + no-alquilo de C_{1-3} y alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} ;

20 c) alcoxi de C_{1-6} , amina secundaria o terciaria en la que el nitrógeno del amino está enlazado covalentemente a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , alcóxialquilo de C_{1-3} , piridinil-alquilo de C_{1-3} , imidazolil-alquilo de C_{1-3} , tetrahidrofurani-alquilo de C_{1-3} , fenilamino, en los que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxi o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m, y fenil-S(O)_m, en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxi o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

25 R₁ es

30 a) alquilo de C_{3-10} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; cada uno de tales fenilo, naftilo, o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, y estando substituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalquenilo de C_{5-6} , hidroxi, nitrilo, alquiloxi

222
158

de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;

5 b) cicloalquilo de C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S, $CHOH$, $>C=O$, $>C=S$ y NH ;

10 c) alquenilo de C_{3-10} ramificado opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-5} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo, o grupos heterocíclicos, estando cada uno de tales grupos heterocíclicos independientemente seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico substituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, hidroxilo, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;

20 d) un cicloalquenilo de C_{6-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalquenilo está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;

25 e) nitrilo; o

f) alcóxicarbonilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, alquil de C_{1-6} ramificado o sin ramificar-aminocarbonilo, alquil de C_{1-6} ramificado o sin ramificar-carbonilamino-alquilo de C_{1-3} ;

30 R_2 es:

un alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroilo, alcoxi de C_{1-4} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metóxicarbonilo o fenilsulfonilo;

35 R_3 es:

323
159

- 5 a) fenilo, naftilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo, en los que tal fenilo, naftilo o grupo heterocíclico está opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo; alquilo de 10 C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo de C_{1-6} , naftil-alquilo de C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, nitrilo, alquilo de C_{1-3} que puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo en el que el 15 resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterociclamino en el que resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de C_{1-5} - $C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-5} , 20 mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil de C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo de C_{1-5} , R_5 -alcoxi de C_{1-5} , R_6 - $C(O)$ -alquilo de C_{1-5} y R_7 -alquil de $C_{1-5}(R_8)N$, carboxi-mono- o di-(alquil de C_{1-5})amino;
- 25 b) un arilo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterocíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, 30 ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobenzimidazol, ciclohexanobenzimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en el que el 35 anillo arilo condensado o heterocíclico condensado está substituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo,

- naftilo y heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; alquilo de C₁₋₆ ramificado o sin ramificar que está
- 5 opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alcoxi de C₁₋₃ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heterociclilo en el que el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino, fenilamino, naftilamino, heterociclamino en el que el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este
- 10 párrafo, NH₂C(O), un mono- o di-(alquil de C₁₋₃)aminocarbonilo, alquil de C₁₋₄-OC(O), alquil de C₁₋₅-C(O)-alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, un amino-alquilo de C₁₋₅, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino-alquilo de C₁₋₅, R₉-alquilo de C₁₋₅, R₁₀-alcoxi de C₁₋₅, R₁₁-C(O)-alquilo de C₁₋₅, y R₁₂-alquilo de C₁₋₆(R₁₃)N;
- c) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, en el que cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
- 15 substituido con uno a tres grupos alquilo de C₁₋₃;
- d) cicloalquenilo de C₅₋₇ seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en el que dicho grupo cicloalquenilo está opcionalmente
- 20 substituido con uno a tres grupos alquilo de C₁₋₃;
- e) acetilo, aroilo, alcocarbonilalquilo o fenilsulfonilo; o
- f) alquilo de C₁₋₆ ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- 25 o R₁ y R₂ tomados conjuntamente pueden opcionalmente formar un fenilo condensado o anillo piridinilo;
- cada R₈ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar que opcionalmente está parcial o totalmente halogenado;
- 30 cada R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol, y tetrazol;
- m es 0, 1 o 2;
- W es O o S y sus derivados farmacéuticamente aceptables.
- En otra realización preferida la invención se refiere a composiciones
- 35 farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38

quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5 como se describe en el documento WO 00/55139

en la que:

Ar₂ es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo y

5 W es O.

En otra realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5 como se describe en el documento WO 00/55139.

10 en la que:

Ar₁ se selecciona de tiofeno y pirazol;

X es cicloalquilo de C₅₋₇ o cicloalquenilo de C₆₋₇ opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo o 0-3 alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, alcoxi de C₁₋₄ o alquilamino de C₁₋₄; o X es fenilo, piridina, tetrahidropiridina, pirimidina, furano o tiofeno, estando cada uno opcional e independientemente sustituido con 0-3 alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, alcoxi de C₁₋₄, hidroxilo, nitrilo, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino, alquil de C₁₋₆-S(O)_m o halógeno;

R₁ es alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, ciclopropilo o ciclohexilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo de C₁₋₃;

R₂ es alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, fenilo, pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se describe aquí anteriormente en el más amplio aspecto genérico, alcóxicarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentenilo opcionalmente sustituido como se describe aquí anteriormente en el más amplio aspecto genérico

En otra realización preferida más la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5 como se describe en el documento WO 00/55139.

30 en la que:

Ar₁ es pirazol;

X es ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, opcionalmente sustituido con un grupo oxo o 0-3 alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, alcoxi de C₁₋₄ o alquilamino de C₁₋₄; o X es fenilo, piridina, furano o tiofeno, estando cada uno opcional e independientemente sustituido con 0-3 alquilo de C₁₋₄ ramificado o

35

sin ramificar, alcoxi de C_{1-4} , hidroxí, nitrilo, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m o halógeno.

Aún en otra realización preferida más la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5 como se describe en el documento WO 00/55139.

en la que:

Y es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂CH₂NH- o un enlace;

y

10 Z es fenilo, imidazol, furano, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolinasulfóxido, piperidina, piridina, amina secundaria o terciaria en la que el nitrógeno del amino está covalentemente enlazado a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y alcoxialquilo de C_{1-5} , fenilamino en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógeno, 15 alcoxi de C_{1-6} , hidroxí, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m y fenil-S(O)_m en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino.

En una realización adicional la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5 como se describe en el documento WO 00/55139, en la que:

Ar₁ es 5-terc-butil-pirazol-3-il; en el que el anillo pirazol puede estar sustituido con R₃;

25 R₃ es alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, fenilo, piridinilo, pirazolinilo, piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se describe aquí anteriormente en el más amplio aspecto genérico, alcóxicarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentenilo opcionalmente sustituido como se describe aquí anteriormente en el más amplio aspecto genérico.

En otra realización, preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5 como se describe en el documento WO 00/55139.

en la que X es piridinilo.

En otra realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38

357
163

quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5 como se describe en el documento WO 00/55139.

en la que el piridinilo está unido a Ar, vía la posición 3-piridinilo.

En otra realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5 como se describe en el documento WO 00/55139 que se mencionan a continuación:

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-(morfolin-4-il)etil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-dimetilaminofenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-il-metil-piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-il-metil-fur-2-il)naftalen-1-il]urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-piperidin-1-il-metil-fenil)naftalen-1-il]urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metilfenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3,4-di(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(8-piridin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

328
168

- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-tetrahidropiran-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(imidazol-1-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[2-(3-dimetilaminometilfenil)-5-(1-metil-ciclohexil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[2-(5-(1-metil-ciclohexil)-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-metil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-metoxi-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(dimetilamino)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(metilsulfonil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 20 Ester metílico del ácido 5-terc-butil-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxílico
- Metilamida del ácido 5-terc-butil-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxílico
- 25 Ester metílico del ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}-1H-pirrol-2-carboxílico
- Metilamida del ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}-1H-pirrol-2-carboxílico
- 2-acetilamino-N-(5-terc-butil-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}tiofen-2-il-metil)acetamida;
- 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohept-1-enil)naftalen-1-il]urea;

330
324
106

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-morfolin-4-il-etilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohept-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piridin-4-il-metilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(dimetilaminoetilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piridin-3-il-metilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(fenilmetilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-feniletilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(furan-2-il-metilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-piridin-2-il-etilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-piperidin-1-il-etilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-imidazol-4-il-etilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piridin-2-il-metilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-(4-metoxifenil)etilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il-metil)-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(metilpiperazin-1-il-metil)-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;

330
18

- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il-metil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-oxo-1-piridin-4-il-metil-piperidin-4-il)naftalen-1-il]urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-oxo-1-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-oxo-1-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)naftalen-1-il]urea;
- 10 Ester metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-[4-(6-oxo-1-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)naftalen-1-il]ureido]tiofeno-2-carboxílico;
- Ester metílico del ácido 5-terc-butil-1-metil-3-[3-[4-(6-oxo-1-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)naftalen-1-il]ureido]pirrol-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 5-terc-butil-1-metil-3-[3-[4-(6-oxo-1-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)naftalen-1-il]ureido]pirrol-2-carboxílico;
- 15 Ester metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido]tiofeno-2-carboxílico;
- Ester metílico del ácido 5-terc-butil-1-metil-3-[3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido]pirrol-2-carboxílico; y
- Metilamida del ácido 5-terc-butil-1-metil-3-[3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido]pirrol-2-carboxílico y
- 20 sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula 5:

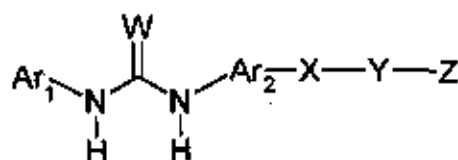
- 25 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-(morfolin-4-il)etil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-il-metil-piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-il-metil-fur-2-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 35

331
69

1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

- 5 En otra realización la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5a como se describe en el documento WO 00/55139.

5a

en la que:

- 10 Ar₁ es
pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno;
en el que Ar₁ está opcionalmente substituido con uno o más R₁, R₂ o R₃;
- Ar₂ es
15 fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, benzimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo e indol, estando cada uno opcionalmente substituido con cero a tres grupos R₂;
- X es:
un cicloalquilo o cicloalquenilo de C₅₋₈ opcionalmente substituido con uno a dos
20 grupos oxo o de uno a tres alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄ o cadenas de alquilamino de C₁₋₄, estando cada una ramificada o sin ramificar;
fenilo, furanilo, tienilo, pirroilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, benzimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo; estando cada uno opcional e
25 independientemente substituido con uno a tres alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, hidroxilo, nitrilo, amino, mono- o di-(alquilo de C₁₋₃)amino, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)aminocarbonilo, NH₂C(O), alquil de C₁₋₆-S(O)_{*m*} o halógeno;
- Y es:
30 un enlace o una cadena de carbono de C₁₋₄ ramificada o sin ramificar saturada o sin saturar opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en la que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, N o S(O)_{*m*} y en la que Y está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos

332
8
16

oxo, nitrilo, fenilo, hidroxilo o uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

5 arilo, indanilo, heteroarilo seleccionado de benzimidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de piperazinilo, tetrahidropirimidinilo, ciclohexanonilo, ciclohexanilo, 2-oxa- o 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo; pentametilenosulfidilo, pentametilenosulfoxidilo, pentametilenosulfonilo, tetrametilenosulfidilo, tetrametilenosulfoxidilo o
10 tetrametilenosulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolinosulfoxidilo, tiomorfolinosulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, cada uno de los Z anteriormente mencionados está opcionalmente substituido con uno a tres halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} ,
15 alcoxycarbonilo de C_{1-6} , aroilo, heteroarilo, heterociclo-acilo de C_{1-3} en los que el heteroarilo y heterociclo son como se definen aquí anteriormente en este párrafo, acilo de C_{1-3} , oxo, hidroxilo, piridinil-alquilo de C_{1-3} , imidazolil-alquilo de C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-3} , nitrilo, carboxi, fenilo
20 en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógenos, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo o mono- o di(alquil de C_{1-3})amino, amino- $S(O)_m$, alquil de C_{1-6} - $S(O)_m$, o fenil- $S(O)_m$ en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógenos, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo, halógeno o mono- o di(alquil de C_{1-3})amino;

o Z está opcionalmente substituido con uno a tres amino, aminocarbonilo o amino-
25 alquilo de C_{1-3} en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con amino-alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-3} , aril-alquilo de C_{6-3} , alcoxi de C_{1-5} -alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-5} , aroilo, acilo de C_{1-3} , alquil de C_{1-3} - $S(O)_m$ o aril-alquilo de C_{6-3} - $S(O)_m$, cada uno de los anteriormente mencionados alquilo y arilo unido al grupo amino está opcionalmente
30 substituido con uno a dos halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo o mono- o di(alquil de C_{1-3})amino;

o Z está opcionalmente substituido con uno a tres arilo, heterociclo o heteroarilo como se describe aquí anteriormente en este párrafo, cada uno a su vez está opcionalmente substituido con halógeno, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ;

23
169

- o Z es hidroxí, hidroxí-alquilo de C_{1-3} , halógeno, nitrilo, amino en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-sustituido con alquilo de C_{1-6} , amino-alquilo de C_{1-6} , aril-alquilo de C_{0-3} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-6} , arilo, acilo de C_{1-3} , alquil de C_{1-3} -S(O) $_m$, aril-alquil de C_{0-3} -S(O) $_m$, nitrilo-alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , cada uno de los anteriormente mencionados alquilo y arilo unido al grupo amino está opcionalmente sustituido con uno a dos halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , hidroxí, o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alcoxi de C_{1-6} -heteroaril-alquilo de C_{0-3} , heteroaril-alquilo de C_{0-3} o heterociclo-alquilo de C_{0-3} en los que el heteroarilo y heterociclo está aquí anteriormente descrito en este párrafo,
- o Z es alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, alcoxi de C_{1-6} , acilamino de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-4} , alquil de C_{1-3} -S(O) $_m$ y fenil-S(O) $_m$ en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;
- 15 R_1 es
- a) alquilo de C_{1-10} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pindazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, estando sustituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalquenilo de C_{5-10} , hidroxí, nitrilo, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;
- 20 b) cicloalquilo de C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopropilo, biciclohexilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo está reemplazado por grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S, $CHOH$, $>C=O$, $>C=S$ y NH ;
- 25 c) alquenilo de C_{3-10} ramificado opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo de C_{1-6} ramificado o sin
- 30 35

334
170

- ramificar, fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos, siendo cada uno de tales grupos heterocíclicos independientemente seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico substituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, hidroxilo, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;
- 10 d) un cicloalquenilo de C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en los que el grupo cicloalquenilo está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- 15 e) nitrilo; o
- f) alcóxicarbonilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, alquilaminocarbonilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, alquil de C_{1-6} ramificado o sin ramificar-carbonilamino-alquilo de C_{1-3} ;
- R_2 es
- 20 un alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con nitrilo,
- o R_2 es acetilo, aroilo, alcoxi de C_{1-4} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo o fenilsulfonilo;
- R_3 es
- 25 a) fenilo, naftilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo,
- 30 quinoxalinilo, quinazolinilo, purínito e indazolilo, en el que tal fenilo, naftilo o grupo heterocíclico está opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en un fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo de C_{1-3} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente
- 35 halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,

335
10

- biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo de C_{1-5} , naftil-alquilo de C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-5} , tioalquilo de C_{1-3} , tioalquil de C_{1-3} -alquilo de C_{1-5} , feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterocicilamino en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de $C_{1-5}C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil de C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo de C_{1-5} , R_5 -alcoxi de C_{1-5} , $R_6C(O)$ -alquilo de C_{1-5} y R_7 -alquil de $C_{1-5}(R_8)N$, carboxi-mono- o di-(alquil de C_{1-5})amino;
- b) un arilo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterocíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobenzimidazol, ciclohexanobenzimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en el que el arilo condensado o anillo heterocíclico condensado está substituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo de C_{1-5} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterociciloxi en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterocicilamino en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de $C_{1-4}OC(O)$, alquil de $C_{1-5}C(O)$ -alquilo de C_{1-4}

ramificado o sin ramificar, un amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , R_9 -alquilo de C_{1-5} , R_{10} -alcoxi de C_{1-5} , R_{11} -C(O)-alquilo de C_{1-5} y R_{12} -alquil de $C_{1-5}(R_{13})N$.

5 c) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, en el que el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;

10 d) cicloalquenilo de C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalquenilo está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;

e) acetilo, aroilo, alcoxi de C_{1-6} -carbonil-alquilo de C_{1-6} o fenilsulfonilo; o

f) alquilo de C_{1-8} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

15 o R_1 y R_2 tomados conjuntamente opcionalmente forman un fenilo condensado o anillo piridinilo;

cada R_8 y R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

20 cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

m es 0, 1 o 2;

W es O o S;

en el que X está unido directamente a uno o dos -Y-Z, y

25 sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otra realización la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5a en los que:

Ar_2 es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo y

30 W es O.

En otra realización la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5a en la que:

Ar_1 es tiofeno o pirazol cada uno substituido independientemente con uno a tres R_1 ,
35 R_2 o R_3 ;

123

X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo de C_{5-7} opcionalmente substituido con uno a dos grupos oxo o de uno a tres alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} o cadenas de alquilamino de C_{1-4} , estando cada una ramificada o sin ramificar;

5 fenilo, indanilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, piridinilo, pirazinilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, piperidinilo, benzimidazol o piperazinilo; estando cada uno opcional e independientemente substituidos con uno a tres alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , hidroxilo, nitrilo, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, $NH_2C(O)$, alquil de C_{1-6} -S(O)_m o halógeno;

10

Y es:

un enlace o una cadena de carbono de C_{1-4} ramificada o sin ramificar saturada o sin saturar opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en la que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o N, y en el que Y está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos oxo, nitrilo, fenilo, hidroxilo o uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;

15

Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo, furanilo y tienilo, heterociclo seleccionado de piperazinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametilenosulfidilo, pentametilenosulfoxidilo, pentametilenosulfonilo, tetrahidrofuranilo, morfolino, tiomorfolino y piperidinilo, cada uno de los Z anteriormente mencionados está opcionalmente substituido con uno a tres halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-5} -carbonilo, aroilo, morfolinocarbonilo, acilo de C_{1-3} , oxo, hidroxilo, piridinil-alquilo de C_{1-3} , imidazolil-alquilo de C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-3} , nitrilo, carboxi, fenilo en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, amino-S(O)_m, alquil de C_{1-6} -S(O)_m, o fenil-S(O)_m, en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo, halógeno o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

25

30

o Z está opcionalmente substituido con uno a tres amino, aminocarbonilo o amino-alquilo de C_{1-3} en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con amino-alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-3} , aril-alquilo de C_{6-3} , alcoxi de C_{1-5} -alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-5} , aroilo, acilo de C_{1-3} , alquil de

35

$C_{1-3}-S(O)_m-$, o aril-alquil de $C_{6-3}-S(O)_m-$, cada uno de los anteriormente mencionados alquilo y arilo unidos al grupo amino están opcionalmente substituidos con uno a dos halógeno, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ;

o Z está opcionalmente substituido con uno a tres arilo, heterociclo o heteroarilo como se describe aquí anteriormente en este párrafo cada uno a su vez está opcionalmente substituido con halógeno, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ;

o Z es hidroxi, hidroxi-alquilo de C_{1-3} , halógeno, nitrilo, amino en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con aroilo, acilo de C_{1-3} , alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-3} , piridinil-alquilo de C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-4} o fenilo en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxi o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino,

o Z es alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, alcoxi de C_{1-6} o nitrilo-alquilo de C_{1-4} ;

R_1 es:

alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y NH;

alquenilo de C_{3-10} ramificado opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-3} ramificado o sin ramificar;

ciclopentanilo y ciclohexenilo opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;

R_2 es:

un alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con nitrilo;

R_3 es:

fenilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirazolilo, en el que tal fenilo o grupo heterocíclico está opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en un fenilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo de C_{1-6} ramificado o

340
239
135

- sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo de C_{1-6} , naftil-alquilo de C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenados, alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-5} , tioalquilo de C_{1-3} , tioalquil de C_{1-3} -alquilo de C_{1-5} , feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterocicilamino en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquilo de $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil de C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo de C_{1-5} , R_5 -alcoxi de C_{1-5} , $R_6-C(O)$ -alquilo de C_{1-5} , y R_7 -alquil de $C_{1-5}(R_8)N$, carboxi-mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;
- un anillo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo; en el que el anillo condensado está substituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterociciloxi en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterocicilamino en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de $C_{1-4}-OC(O)$, alquil de $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, un amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , R_8 -alquilo de C_{1-5} , R_{10} -alcoxi de C_{1-5} , $R_{11}-C(O)$ -alquilo de C_{1-5} y R_{12} -alquil de $C_{1-5}(R_{13})N$;
- cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, en el que el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- alcoxi de C_{1-5} -carbonil-alquilo de C_{1-5} ;

340
961

o R_1 y R_2 tomados conjuntamente opcionalmente forman un fenilo condensado o anillo piridinilo;

cada R_8 y R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o
5 totalmente halogenado;

y

cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente del grupo que
consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

en el que X se une directamente a -Y-Z

10 En otra realización la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que
contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona
de los compuestos de fórmula 5a en la que:

Ar_1 es pirazol;

X es:

15 ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, opcionalmente substituido con un
grupo oxo o de uno a tres alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , o cadenas de
alquilamino de C_{1-4} , estando cada una ramificada o sin ramificar;

fenilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo o pirimidinilo, estando
opcional e independientemente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-2} , alcoxi

20 de C_{1-2} , hidroxilo o halógeno;

Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo y furanilo, heterociclo
seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametilenosulfidilo,
pentametilenosulfoxidilo, pentametilenosulfonilo, tetrahidrofuranilo,

25 tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolinosulfóxido y
piperidinilo,

cada uno de los Z anteriormente mencionados está opcionalmente substituido
con uno a tres halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-3} -alquilo de

30 C_{1-3} , alcoxi de C_{1-6} -carbonilo, aroilo, morfolinocarbonilo, acilo de C_{1-3} , oxo,
hidroxilo, piridinil-alquilo de C_{1-3} , imidazolil-alquilo de C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo

de C_{1-3} nitrilo-alquilo de C_{1-3} , nitrilo, carboxi, fenilo en el que el anillo fenilo está
opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo o

mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, amino- $S(O)_m$, alquil de C_{1-6} - $S(O)_m$ o fenil-
 $S(O)_m$ en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos

35 halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo, halógeno o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

341
1561

- o Z está opcionalmente substituido con uno a tres amino, aminocarbonilo o amino-
alquilo de C_{1-3} en el que el átomo de N está opcional e independientemente
mono- o di-substituido con amino-alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-3} , aril-alquilo de
 C_{0-3} , alcoxi de C_{1-5} -alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-5} , aroilo, acilo de C_{1-3} , alquil de
5 C_{1-3} -S(O) $_m$, piridinil-alquilo de C_{0-3} , tetrahidrofuranil-alquilo de C_{0-3} , o aril-alquil
de C_{0-3} -S(O) $_m$, cada uno de los anteriormente mencionados alquilo y ario
unido al grupo amino está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno,
alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ;
- o Z es hidroxil, hidroxil-alquilo de C_{1-3} , halógeno, nitrilo, amino en el que el átomo de N
10 está opcional e independientemente mono- o di-substituido con alquilo de C_{1-6} ,
piridinil-alquilo de C_{0-3} , tetrahidrofuranil-alquilo de C_{0-3} , alcoxi de C_{1-5} -alquilo de
 C_{1-3} , acilo de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-4} o fenilo en el que el anillo fenilo está
opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxil o
mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino,
- 15 o Z es alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, alcoxi de C_{1-6} o nitrilo-alquilo de C_{1-4} ;
- R₁ es:
alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente
halogenado;
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y cicloheptanilo
20 opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido
con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en
el que de uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos
independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y NH;
alquenilo de C_{3-10} opcionalmente parcial o totalmente halogenado y
25 opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-3} ramificado o sin
ramificar;
ciclopentenilo y ciclohexenilo opcionalmente substituido con uno a tres grupos
alquilo de C_{1-3} ;
- R₂ es:
30 un alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente
halogenado y opcionalmente substituido con nitrilo;
- R₃ es:
fenilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo,
pirimidinilo, piridazinilo y pirazolilo, en el que tal fenilo o grupo heterocíclico está
35 opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que

242
198

consiste en un fenilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo de C₁₋₆ ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenil-alquilo de C₁₋₅, halógeno, hidroxí, oxo, nitrilo, alcoxi de C₁₋₃ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, tioalquilo de C₁₋₃, tioalquil de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₅, amino, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino, NH₂C(O) o un mono- o di-(alquil de C₁₋₃)aminocarbonilo,

alcoxi de C₁₋₆-carbonil-alquilo de C₁₋₆;
o R₃ es ciclopropilo o ciclopentilo cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C₁₋₃.
o R₁ y R₂ tomados conjuntamente opcionalmente forman un fenilo condensado o anillo piridinilo.

En otra realización la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen **A** y **B** caracterizadas porque el inhibidor **B** de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula **5a** en la que:

Y es -CH₂-, -O-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂CH₂NH-, NH-CH₂CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-, -CH(OH)-, -CH₂(CH₂CH₃)- o un enlace;

X es:
ciclohexenilo opcionalmente substituido con un grupo oxo o de uno a tres alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄ o cadenas de alquilamino de C₁₋₄, estando cada una ramificada o sin ramificar;
fenilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcional e independientemente substituido con uno a tres alquilo de C₁₋₂, alcoxi de C₁₋₂, hidroxí o halógeno;

Z es:
fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo y furanilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametilenosulfidilo, pentametilenosulfoxidilo, pentametilenosulfonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolinosulfóxido y piperidinilo,

cada uno de los anteriormente mencionados **Z** está opcionalmente substituido con uno a tres halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, aroilo, morfolinocarbonilo, acilo de C₁₋₃, oxo, hidroxí, piridinil-alquilo de C₁₋₃, imidazolil-alquilo de C₁₋₃, tetrahidrofuranil-alquilo de C₁₋₃, nitrito-alquilo de C₁₋₃, nitrilo, carboxi, fenilo en el que el anillo fenilo está

343
179

opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxi o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, amino- $S(O)_m$, alquil de C_{1-6} - $S(O)_m$ o fenil- $S(O)_m$ en la que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxi, halógeno o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

5 o Z está opcionalmente substituido con uno a tres amino o aminocarbonilo en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con amino-alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-3} , aril-alquilo de C_{0-3} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-5} , aroilo, acilo de C_{1-3} , alquil de C_{1-3} - $S(O)_m$ o aril-alquil de C_{0-3} - $S(O)_m$, cada uno de los anteriormente mencionados alquilo y arilo unido al grupo amino está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ;

10 o Z es hidroxi, hidroxi-alquilo de C_{1-3} , halógeno, nitrilo, amino en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con alquilo de C_{1-3} , piridinil-alquilo de C_{1-2} , tetrahidrofuranyl-alquilo de C_{1-2} , alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , acilo de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-4} , fenilo en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxi o *mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino*,

15 o Z es alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, alcoxi de C_{1-6} o nitrilo-alquilo de C_{1-4} ;
 R_1 es:
 20 alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

R_2 es:
 alquilo de C_{1-3} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con nitrilo;

25 R_3 es:
 fenilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazolilo, en el que tal fenilo o grupo heterocíclico está opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, tioalquilo de C_{1-3} , tioalquil de C_{1-3} -alquilo de C_{1-5} , amino o $NH_2C(O)$;

30 alcoxi de C_{1-3} -carbonilo;
 o R_3 es ciclopropilo o ciclopentilo cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} .

344
180

En una realización adicional la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5a en la que:

- 5 Ar₁ es 5-terc-butil-pirazol-3-ilo; en el que el anillo pirazol está sustituido independientemente con uno a dos R₂ o R₃;
- X es:
ciclohexenilo;
fenilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcional e independientemente sustituido con alcoxi de C_{1,2} o hidroxil;
- 10 Z es:
fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo y furanilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-bíciclo[2.2.1]heptanilo, pentametilenosulfidilo, pentametilenosulfoxidilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y piperidinilo,
- 15 cada uno de los anteriormente mencionados Z está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo de C_{1,3}, alcoxi de C_{1,3}, oxo, hidroxil o NH₂C(O)-;
- o Z es hidroxil-alquilo de C_{1,3}, amino en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-sustituido con piridinilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, alcoxi de C_{1,3}-alquilo de C_{1,3}, acilo de C_{1,3} o nitrilo-alquilo de C_{1,4}.
- 20 o Z es nitrilo-alquilo de C_{1,4}.
- R₃ es:
fenilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, y pirazolilo, en el que tal fenilo o grupo heterocíclico está
- 25 opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1,2} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi de C_{1,2} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, tioalquilo de C_{1,2}, tioalquil de C_{1,2}-alquilo de C_{1,3}, amino o NH₂C(O);
- 30 alcoxi de C_{1,3}-carbonilo;
- o R₃ es ciclopropilo o ciclopentilo cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1,3}.

En una realización más adicional la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5a en la que X es piridinilo.

35

345
18

En una realización aún más adicional la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 5a en la que el piridinilo está unido a Ar₁ vía la posición 3-piridinilo.

5 Preferentemente la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula 5a:

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-morfolin-4-il-metilfenil)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[3-(4-morfolin-4-il-metilfenil)-naftalen-1-il]-urea;
 10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-il-metilfuran-2-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il-metil)ciclohexenil)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-morfolin-4-il-etilfenil)-naftalen-1-il)-urea;
 15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-dimetilaminometilfenil)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-4-il-metil)piridin-2-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-(morfolin-4-il-etilamino)ciclohexenil)-naftalen-1-il)-urea;
 25 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3,4-(morfolin-4-il-metil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(metilpiperazin-1-il-metil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piperidin-1-il-metil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-(piridin-2-il-etilamino)ciclohexenil)-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-(piridin-4-il-etilaminometil)fenil)-naftalen-1-il)-urea;

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(piridin-3-il-metilaminometil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(3,4-dimetoxifenilmetil)-3-hidroksifenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)imidazol-1-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)imidazol-1-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(furan-3-il-metil)-3-hidroksifenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(4-hidroksibutilamino)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(piridin-3-il-metil)-3-hidroksifenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-3-metilcarbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(imidazol-2-il-metil)-3-hidroksifenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(3-hidroksimorfolin-4-il-metil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N-2-metoksietil-N-metilaminometil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(4-hidroksimorfolin-4-il-metil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il-metil)ciclohexenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-3-hidroksifenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N,N-di-(2-metoksietil)aminometil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;

34
18

- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(3-cianopropoxi)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-piperidini)-naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N,N-di-(2-cianoetil)aminometil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(1-morfolin-4-il-indan-5-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(furan-2-il-metil)-3-hidroksifenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(3-carboxamidomorfolin-4-il-metil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-il-metil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(4-hidroksibutiloksi)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[3-terc-butil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(furan-2-il-metil)-3-metoksifenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-4-carbonil)pirazin-2-il)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-cianoetil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metoksipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-aminopiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 35

376
184

- 1-[5-terc-butil-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-4-carbonil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-carbamilfenil)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N-(2-cianoetil)-N-(piridin-3-il-metil)aminometil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N-(2-cianoetil)-N-(piridin-2-il-metil)aminometil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N-(2-cianoetil)-N-(tetrahidrofuran-2-il-metil)aminometil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)-4-metoxipiridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-morfolin-4-il-propil)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(N-(3-metoxipropil)amino)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(N-(3-metoxipropil)-N-metilamino)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[3-terc-butil-1'-metil-1'-H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-bencil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N-N-di-(2-cianoetil)aminometil)fenil)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-carbamilfenil)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[3-terc-butil-1'-(3-clanopropil)-1'-H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 35 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-metanosulfinilfenil)naftalen-1-il]-urea;

350
344
18

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-metanosulfonilfenil)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-sulfonamidofenil)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)carbonilfenil)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(tetrahidrotiopiran-4-il-amino)pirazin-2-il)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(metilcarbonilamino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-4-carbonil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[3-terc-butil-1'-(3-metilsulfanilpropil)-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-4-il-4-carbonil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-4-il-metil)pirazin-2-il)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-aminopiridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-metilpiperidin-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-carbonil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(N,N-di-(2-metoxietil)aminometil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-4-il-metil)pirazin-2-il)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(2-metiltiopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

350
180

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(piridin-3-il-oxi)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(piridin-3-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-carbamilpiridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-(2-aminopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[3-terc-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(piridin-3-il-amino)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(piridin-3-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-carbonil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-amino-4-carbamilfenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

35
18

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(piridin-3-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(hidroxi-piridin-3-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

5 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]-urea;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otra realización la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula 5a:

10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-4-il-metil)piridin-2-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

15 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-(piridin-2-il)etilamino)ciclohexenil)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(piridin-3-il-metilaminometil)fenil)naftalen-1-il]-urea;

20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(4-hidroxibutilamino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

25 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(3-hidroxipiperidin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(4-hidroximorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-urea;

30 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il-metil)ciclohexenil)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-3-hidroxi(fenil)naftalen-1-il)-urea;

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N,N-di-(2-metoxietil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]-urea;

352
188

- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(3-cianopropoxi)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)piperidinil)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N,N-di-(2-cianoetil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(furan-2-il-metil)-3-hidroxifenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(3-carboxamidopiperidin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(4-hidroxibutiloxi)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[3-terc-butil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-cianoetil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-aminopiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-4-carbonil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

353
189

- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N-(2-cianoetil)-N-(piridin-3-il-metil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N-(2-cianoetil)-N-(tetrahidrofuran-2-il-metil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)-4-metoxipiridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-morfolin-4-il-propil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[3-terc-butil-1'-metil-1'-H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tetrahidropiran-4-il-aminol)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(tetrahidrotiopiran-4-il-amino)pirazin-2-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(metilcarbonilamino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[3-terc-butil-1'-(3-metilsulfanilpropil)-1'-H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tetrahidropiran-4-il-aminol)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(2-metiltiopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-aminopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[terc-butil-1'-metil-1'-H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

234
100

1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-carbonil)pirimidin-5-il]naftalen-1-il]-urea;

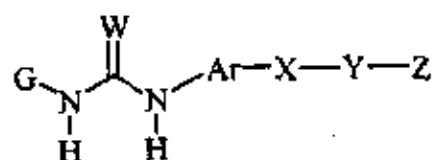
1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]-urea;

5 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]-urea; y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10 En otra realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 6 como se describe en el documento WO 00/55139

6

15

en la que:

G es:

un carbociclo de C₆₋₁₀ aromático o un carbociclo de C₃₋₁₀ no aromático saturado o sin saturar;

20 un heteroarilo de 6-10 miembros que contiene 1 o más heteroátomos escogidos de O, N y S;

un heterociclo monocíclico de 5-8 miembros que contiene uno o más heteroátomos escogidos de O, N y S;

o

25 un heterociclo bicíclico de 8-11 miembros que contiene uno o más heteroátomos escogidos de O, N y S;

en el que G está substituido con uno o más R₁, R₂ o R₃;

Ar es:

fenilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente substituido con uno o más R₄ o R₅;

30

X es:

355
191

un cicloalquilo o cicloalqueno de C_{3-6} opcionalmente substituido con uno a dos grupos oxo o de uno a tres alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} o cadenas de alquilamino de C_{1-4} ;

5 fenilo, furanilo, tienilo, pirrolo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridonilo, dihidropiridonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, benzimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo;

Y es:

10 un enlace o una cadena de carbono de C_{1-4} ramificada o sin ramificar saturada o sin saturar opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en la que uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, N o S(O)_m y en el que Y está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos oxo, fenilo o uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;

2 es:

15 fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, piranilo, estando cada uno opcionalmente substituido con uno a tres halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m, CN, CONH₂, COOH o fenilamino

20 en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-6} ;

25 tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinosulfoxidilo, tiomorfolinosulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo, tetrahidropirimidinonilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, pentametilenosulfidilo, pentametilenosulfoxidilo, pentametilenosulfonilo, sulfuro de tetrametileno, tetrametilenosulfoxidilo o tetrametilenosulfonilo, estando cada uno opcionalmente substituido con uno a tres nitrilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-3} , CONH₂, fenilamino-alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-3} ;

30 halógeno, alquilo de C_{1-4} , nitrilo, amino, hidroxilo, alcoxi de C_{1-6} , NH₂C(O), mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, mono- o di-(alquil de C_{1-6})amino, amina secundaria o terciaria en la que el nitrógeno del amino está covalentemente unido a alquilo de C_{1-3} o alcoxi-alquilo de C_{1-3} , piridinil-alquilo de C_{1-3} , imidazolil-alquilo de C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-3} ;

35

256
192

carboxamida-alquilo de C_{1-3} , fenilo, en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m, o fenil-S(O)_m en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo, halógeno o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino; alquil de C_{1-6} -S(O)_m, y fenil-S(O)_m, en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

cada R_1 es independientemente:

- 10 alquilo de C_{1-10} que opcionalmente está parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalcanilo de C_{3-10} , hidroxilo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo o isotiazolilo; estando cada uno de los anteriormente mencionados opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos
- 15 seleccionados de halógeno, alquilo de C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalcanilo de C_{3-8} , cicloalqueno de C_{5-8} , hidroxilo, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado o $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, y mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;
- 20 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxilo-alquilo de C_{1-3} o arilo; o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están
- 25 independientemente reemplazados por O, S(O)_m, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH; fenilo o benzilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, CN, hidroxilo-alquilo de C_{1-3} o arilo; o un análogo de tal grupo cicloarilo en el que de uno a dos grupos
- 30 metileno del anillo está independientemente reemplazado por N; ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente
- 35 halogenado; CN, hidroxilo-alquilo de C_{1-3} o arilo; o un análogo de tal grupo

- cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por O, S(O)_m, CHOH, >C=O, >C=S o NH; alquenilo de C₃₋₁₀ ramificado o sin ramificar, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y estando substituido opcionalmente con uno a tres alquilo de C₁₋₅ ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo o isotiazolilo, estando cada uno de los anteriormente mencionados substituido con cero a cinco halógeno, alquilo de C₁₋₆ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, nitrilo, alquilo de C₁₋₃ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, NH₂C(O), mono- o di-(alquil de C₁₋₃)aminocarbonilo; estando el alquenilo de C₃₋₁₀ ramificado o sin ramificar opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos escogidos de O, N y S(O)_m;
- ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalquenilo está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C₁₋₃; nitrilo, halógeno; metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo;
- sililo que contenga tres grupos alquilo de C₁₋₄ opcionalmente, parcial o totalmente halogenado; alquínilo de C₃₋₈ de cadena de carbono lineal o ramificada opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en el que uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH o S(O)_m y en el que dicho grupo alquínilo está opcionalmente substituido con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, uno o más alquilo de C₁₋₄ opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, o mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;
- cada R₂, R₄ y R₅ es un alquilo de C₁₋₅ ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroilo, alcoxi de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, metoxicarbonilo, alquil de C₁₋₃-S(O)_m opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo;

350
194

alcoxi de C_{1-5} , hidroxil, amino, o mono- o di-(alquil de C_{1-4})amino, nitrilo, halógeno;

OR_6 ;

nitró; o

- 5 mono- o di-(alquil de C_{1-4})amino- $S(O)_2$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado o H_2NSO_2 ;

cada R_3 es independientemente:

- fenilo, naftilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzipirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo o indazolilo, cada uno de los anteriormente mencionados está opcionalmente substituido con uno a tres fenilo, naftilo, heterociclo o heteroarilo como se describe aquí anteriormente en este párrafo, alquilo de C_{1-5} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo de C_{1-5} , naftil-alquilo de C_{1-5} , halógeno, hidroxil, oxo, nitrilo, alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterociclilo en el que el resto heterocíclico o heteroarilo es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, nitró, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico en el que el resto heteroarilo o heterocíclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de C_{1-5} - $C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil de C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo de C_{1-5} , R_8 -alcoxi de C_{1-5} , R_9 - $C(O)$ -alquilo de C_{1-5} , R_{10} -alquil de C_{1-5} (R_{11})N, carboxi-mono- o di-(alquil de C_{1-5})amino;
- 10 un anillo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo, ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentanopiridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo,
- 15 20 25 30 35

259
35
(2)

- ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobenzimidazolilo, ciclohexanobenzimidazolilo, ciclopentanobenzoxazolilo, ciclohexanobenzoxazolilo, ciclopentanoimidazolilo, ciclohexanoimidazolilo,, ciclopentanotienilo y ciclohexanotienilo; en el que el
- 5 anillo arilo condensado o heteroarilo condensado está independientemente substituido con cero a tres fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, alquilo de C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente
- 10 halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterociclico en el que el heteroarilo o resto heterociclico es como se escribe aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico en el que el heteroarilo o resto heterocíclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, mono- o di-
- 15 (alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de $C_{1-4}-OC(O)$, alquil de $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , R_{12} -alquilo de C_{1-5} , R_{13} -alcoxi de C_{1-5} , $R_{14}-C(O)$ -alquilo de C_{1-5} o R_{15} -alquil de $C_{1-6}(R_{16})N$;
- ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo,
- 20 biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH;
- 25 ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- alquil de C_{1-4} -fenil- $C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , alquil de $C_{1-4}-C(O)$ -alquilo de C_{1-4} o alquil de C_{1-4} -fenil- $S(O)_m$ -alquilo de C_{1-4} ;
- 30 alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente substituido con R_{17} ;
- OR_{18} o alquilo de C_{1-6} opcionalmente substituido con OR_{18} ;
- amino o mono- o di-(alquil de C_{1-5})amino opcionalmente substituido con R_{19} ;

350
196

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

alquenilo de C_{2-6} substituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$;

5 alquinilo de C_{2-8} de cadena de carbono ramificada o sin ramificar, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en el que uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, $S(O)_m$ y en el que dicho grupo alquinilo está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-(alquil de C_{1-4})amino opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno; o aroilo;

R_6 es un:

15 alquilo de C_{1-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con R_{26} ;

cada uno de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{19} , R_{25} y R_{26} es independientemente nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, amino o mono- o di-(alquil de C_{1-4})amino opcionalmente parcialmente o totalmente halogenado;

cada R_{11} y R_{16} es independientemente:

hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

R_{18} es independientemente:

25 hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcional e independientemente substituido con oxo o R_{25} ;

R_{20} es independientemente:

hidrógeno o alquilo de C_{1-10} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;

R_{21} es independientemente:

30 hidrógeno o alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

cada R_{22} , R_{23} y R_{24} es independientemente:

35 hidrógeno, alquilo de C_{1-6} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, dicho alquilo de C_{1-6} está opcionalmente interrumpido por uno o más O, N o S, estando también dicho alquilo de C_{1-6} independiente y opcionalmente substituido con mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, fenilo, piridinilo,

amino o mono- o di-(alquil de C₁₋₄)amino cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino;

o R₂₃ y R₂₄ tomados conjuntamente opcionalmente forman un anillo heterocíclico o heteroarilo;

m= 0, 1 o 2;

W es O o S y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 6 en la que

G es:

fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo, benzocicloheptenilo, indanilo, indenilo;

piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolino, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolino, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoaxazolonoilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzofuran-3-onilo, tetrahydrobenzopiranilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo;

oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydropiranilo, dioxanilo, tetrametilenosulfonilo, tetrametilenosulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahydropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahydropirimidinilo, decahydroquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tiofanilo o ditianilo; en el que G está substituido con uno o más R₁, R₂ o R₃;

En una realización preferida adicional la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 6 en la que

G es:

fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indenilo, indolilo, indolinilo,

indolenilo o indolinonilo, en el que G está substituido con uno o más R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es:

5 naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente substituido con uno o más grupos R_4 o R_5 ;

X es:

10 fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo.

Y es

un enlace o
una cadena de carbono de C_{1-4} saturada o sin saturar en la que uno de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por O, N, o $S(O)_m$ y en el
15 que Y está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos oxo, fenilo o uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

20 fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilsulfoxidilo, piranilo, pirrolidinilo que están opcionalmente substituidos con uno a tres nitrilo, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, $CONH_2$ u OH;

25 tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinosulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo, tetrahidropirimidinonilo, pentametilenosulfidilo, pentametilenosulfoxidilo, pentametilenosulfonilo, tetrametilenosulfidilo, tetrametilenosulfoxidilo o tetrametilenosulfonilo que están opcionalmente substituidos con uno a tres nitrilo, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, $CONH_2$ u OH;

30 nitrilo, alquil de C_{1-6} - $S(O)_m$, halógeno, hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo o $NH_2C(O)$;

cada R_1 es independientemente:

35 alquilo de C_{3-6} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente substituido con uno a tres cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, o isotiazolilo; estando cada uno de los anteriormente mencionados

26
27

5 opcionalmente substituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, hidroxi, nitrilo o alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, CN, hidroxi-alquilo de C_{1-3} o fenilo; o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH; o

10 sililo que contiene tres grupos alquilo de C_{1-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

R_2 es independientemente;

15 halógeno, alcoxi de C_{1-3} , alquil de $C_{1-3}-S(O)_m$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilsulfonilo o nitrilo;

R_3 es independientemente;

20 fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, estando cada uno opcionalmente substituido con uno a tres fenilo, naftilo, heterociclo o heteroarilo como se describe aquí anteriormente en este párrafo, alquilo de C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo de C_{1-5} , naftilo, alquilo de C_{1-5} , halógeno, oxo, hidroxi, nitrilo, alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterociclilo en el que el heteroarilo o resto heterocíclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico en el que el heteroarilo o resto heterocíclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo de C_{1-5} , R_8 -alcoxi de C_{1-5} , $R_9-C(O)$ -alquilo de C_{1-5} , R_{10} -alquil de $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-(alquil de $C_{1-5})$ amino; alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-4} , estando cada uno opcionalmente parcial o

35 totalmente halogenado u opcionalmente substituido con R_{17} ;

OR₁₈ o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con OR₁₈;

amino o mono- o di-(alquil de C₁₋₆)amino opcionalmente sustituido con R₁₈;

R₂₀C(O)N(R₂₁)-, R₂₂O-, R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₅CH₂C(O)N(R₂₁)- o R₂₆C(O)CH₂N(R₂₁)-

5 alquenilo de C₂₋₄ sustituido con R₂₃R₂₄NC(O)-; o

alquinilo de C₂₋₄ de cadena de carbono ramificada o sin ramificar opcionalmente

parcial o totalmente halogenada y opcional e independientemente sustituida

con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolinilo, piperidinilo,

piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o uno o más alquilo de C₁₋₄

10 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

R₂₃ y R₂₄ tomados conjuntamente opcionalmente forman imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo o un anillo piridinilo.

En otra realización preferida más la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38

15 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 6 en la que:

G es

fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo,

benzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indolilo,

indolinilo, indolonilo o indolinolilo, en el que G está sustituido con uno o más

20 R₁, R₂ o R₃;

Ar es naftilo;

X es

fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o

pirazinilo, estando cada uno opcional e independientemente sustituido con

25 uno a tres alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, hidroxilo, nitrilo, amino, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)aminocarbonilo, NH₂C(O), alquil de C₁₋₆S(O)_m o halógeno;

Y es:

un enlace o

30 una cadena de carbono de C₁₋₄ saturada en la que uno de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por O, N o S y en la que Y está opcional e independientemente sustituido con un grupo oxo;

Z es:

305
201

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilosulfóxido, piranilo o pirrolidinilo que están opcionalmente sustituidos con uno a dos alquilo de C_{1-2} o alcoxi de C_{1-2} ;

5 tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinosulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo o tetrahidropirimidonilo que están opcionalmente sustituidos con uno a dos alquilo de C_{1-2} o alcoxi de C_{1-2} ; o alcoxi de C_{1-3} ;

cada R_1 es independientemente:

10 alquilo de C_{3-5} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido con fenilo sustituido con cero a tres halógeno, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, hidroxilo, nitrilo o alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, CN, hidroxilo-alquilo de C_{1-3} o fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo en el que un grupo metileno del anillo está reemplazado por O; y

20 sililo que contiene independientemente tres grupos alquilo de C_{1-2} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

cada R_2 es independientemente:

bromo, cloro, fluoro, metoxi, metilsulfonilo o nitrilo;

cada R_3 es independientemente:

25 fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, pirazolilo, cada uno de los anteriormente mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, oxo, hidroxilo, nitrilo, y alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

30 alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con R_{17} ;

OR_{18} o alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con OR_{18} ;

amino o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino opcionalmente sustituido con R_{19} ;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$, $R_{23}R_{24}NC(O)-$, $R_{25}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o $R_{25}C(O)CH_2N(R_{21})-$

35 ;

366
202

alquenilo de C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o

alquinilo de C_{2-4} sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;

y

R_{23} y R_{24} tomados conjuntamente opcionalmente forman morfolino.

- 5 En otra realización preferida más la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 6 en la que

G es

- 10 fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, indanilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en el que G está sustituido con uno o más R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es: 1-naftilo;

X es:

- 15 fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

Y es:

un enlace o

$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-$, o $-NH-$;

cada R_1 es independientemente:

- 20 alquilo de C_{3-5} opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con fenilo;
ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentanilo opcionalmente
 sustituido con uno a tres grupos metilo opcionalmente parcial o totalmente
 halogenado, CN, hidroximetilo o fenilo; o 2-tetrahidrofurano sustituido con
 25 metilo; o
 trimetilsililo;

cada R_3 es independientemente:

- 30 fenilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo o pirazolilo, en el que cualquiera de los anteriormente mencionados está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-2} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
 alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con dietilamino;
 OR_{18} o alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
 35 amino o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino opcionalmente sustituido con R_{19} ;

263
20

$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{R}_{22}\text{O}-$; $\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(\text{O})-$; $\text{R}_{26}\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ o $\text{R}_{26}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{21})-$;
 alqueno de C_{2-4} sustituido con $\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(\text{O})-$; o
 alqueno de C_{2-4} sustituido con pirrolidino o pirrolo;

R_{23} y R_{24} son H, o R_{23} y R_{24} tomados conjuntamente opcionalmente forman morfolino;
 y R_{26} es morfolino.

En una realización preferida adicional la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 6

G es

fenilo, piridinilo o naftilo en el que G está sustituido con uno o más R_1 , R_2 o R_3 ;

X es:

imidazolilo o piridinilo;

Y es:

$-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{NH}-$;

Z es morfolino;

cada R_1 es independientemente:

terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo o fenilo;

R_2 es cloro;

R_3 es independientemente:

metilo, metoxi, metoximetilo, hidroxipropilo, acetamida, morfolino o morfolinocarbonilo.

En una realización preferida adicional más la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 6 en la que X es piridinilo.

En otra realización preferida adicional más la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 6 en la que el piridinilo está unido a Ar vía la posición 3-piridinilo.

Preferentemente la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula 6

1-(3-ciano-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea

1-(3-fluoro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea

1-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea

368
201

- 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea
 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea
 1-(3-yodo-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea
 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-m-tolil-urea
 5 1-(4-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea
 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea
 1-(4-cloro-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea
 1-(2,5-dicloro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea
 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-naftalen-2-il-urea
 10 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-fenil-urea
 1-(3-cloro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea
 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea
 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-urea
 1-(2-metil-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 15 1-(4-metil-2-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2,3-dicloro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2-metoxi-5-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2-cloro-6-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 20 1-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2,4-dimetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2,3-dimetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(4-ciano-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-urea
 25 1-bifenil-4-il-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2,5-difluoro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(4-benciloxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 30 1-(2-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(2,4,5-trimetil-fenil)-urea;
 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea;
 35 1-(3-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;

370
269
205

- 1-(2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 5 1-(4-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(2,5-dimetoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(4,5-dimetil-2-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(2-isopropil-6-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 10 1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(4-isopropil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(3-etil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(2-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 15 1-(4-butoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 Ester etílico del ácido 4-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-benzoico
 1-(4-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2,6-dibromo-4-isopropil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 20 1-(3-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]
 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea
 Ester dimetilico del ácido 5-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-isoftálico
 1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-
 25 urea
 Ester etílico del ácido 3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-benzoico
 1-(5-terc-butil-2-hidroxif-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2-hidroximetil-4-fenil-ciclohexil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-
 30 urea
 1-(2-metilsulfanil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(4-pentiloxi-bifenil-3-il)-urea
 Ester metilico del ácido 4-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-
 35 ureido}-benzoico

230
208

- 1-(2,5-di etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-benzotiazol-6-il-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 N-(2,5-di etoxi-4-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-benzamida
- 5 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(3-fenoxi-fenil)-urea
 1-(5-etanosulfonil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 4-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-N-fenil-benzamida
- 10 1-(2-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 N-butil-4-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-bencenosulfonamida
- 15 1-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 20 1-(2-metil-4-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(4-cloro-2-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(3,5-dimetoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 25 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea
 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea
 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(2-fenoxi-fenil)-urea
 1-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 30 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 35 1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea

37
202

- 1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(5-isopropil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(5-sec-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 5 1-(5-terc-butil-2-metoxi-3-propil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoximetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 10 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-[(3-metoxi-propil)-metil-amino]-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-imidazol-1-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-(3-metoxi-propilamino)-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 15 1-(5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(5-terc-butil-2-morfolin-4-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 20 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea
- 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea
- 1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 25 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 30 1-[5-terc-butil-2-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-[5-terc-butil-2-(morfolino-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea

372
 373
 374

N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

- 5 1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-isopropil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-sec-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-(5-terc-butil-2-metoxi-3-propil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoximetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-metil-pirimidin-5-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(4-tiomorfolin-4-il-metil-fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[4-(tetrahidro-piran-4-il-amino)fenil]-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-[6-[(3-metoxi-propil)-metil-amino]-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-imidazol-1-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-(3-metoxi-propilamino)-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(5-terc-butil-2-morfolin-4-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 35 urea

- 1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea
- 5 1-[2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-3-[4-(2-morfolin-4-il-metil-pirimidin-5-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
- 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
- 1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(4-tiomorfolin-4-il-metil-fenil)-naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(2-morfolin-4-il-metil-pirimidin-5-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)fenil]-3-[4-(5-piridin-4-il-metil-piridin-2-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(morfolino-4-carbonil)fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 2-[4-terc-butil-2-(3-[4-(6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il-metil)-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido)fenoxi]acetamida;
- 3-[4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il]-benzamida;
- 30 4-terc-butil-2-[3-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-naftalen-1-il]-ureido]-benzamida;
- y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

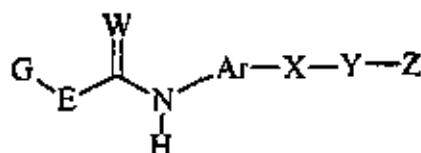
Más preferentemente la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula 6:

324
2/2

- 1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-isopropil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-sec-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoximetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-[(3-metoxi-propil)-metil-amino]-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(morfolino-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 25 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenil)-acetamida

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

- En otra realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 7 como se describe en el documento WO 00/55139
- 30

7

21/3/12

en la que:

E es carbono o un heteroátomo escogido del grupo de -O-, -NH- y -S-;

G es

5 un carbociclo de C_{6-10} aromático o un carbociclo de C_{3-10} no aromático saturado o sin saturar;

un heteroarilo monocíclico, bicíclico o trícíclico de 6-14 miembros que contiene 1 o más heteroátomos escogidos de O, N y S;

10 un heterociclo monocíclico de 6-8 miembros que contiene uno o más heteroátomos escogidos de O, N y S;

o

un heterociclo bicíclico de 8-11 miembros, que contiene uno o más heteroátomos escogidos de O, N y S;

en el que G está opcionalmente substituido con uno o más R_1 , R_2 o R_3 ;

15 Ar es:

fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, dihydrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihydrobenzotienilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente substituido con uno o más R_4 o R_5 ;

20 X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo de C_{3-8} opcionalmente substituido con uno a dos grupos oxo o de uno a tres alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} o cadenas de alquilamino de C_{1-4} , estando cada una ramificada o sin ramificar;

25 arilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihydromaleimidilo, piperidinilo, benzimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo; estando cada uno opcional e independientemente substituido con uno a tres

30 alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , hidroxilo, nitrilo, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, $NH_2C(O)$, alquil de C_{1-6} , $S(O)_m$ o halógeno;

Y es:

un enlace o una cadena de carbono de C_{1-4} ramificada o sin ramificar saturada o sin saturar opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en la que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, N, o $S(O)_m$ y en el que Y está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos

35

oxo, nitrilo, fenilo o uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

Z

es:

- 5 arilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de tetrahidropirimidinilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, 2-oxa- o 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametilenosulfidilo, pentametilenosulfoxidilo, pentametilenosulfonilo, tetrametilenosulfidilo, tetrametilenosulfoxidilo o tetrametilenosulfonilo, 10 tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo y 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolinosulfoxidilo, tiomorfolinosulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, cada uno de los anteriormente mencionados Z está opcionalmente sustituido con uno a tres halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-6} -carbonilo, 15 aroilo, acilo de C_{1-3} , oxo, hidroxí, piridinil-alquilo de C_{1-3} , imidazolil-alquilo de C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-3} , nitrilo, carboxí, fenilo en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m, o fenil-S(O)_m en el que el anillo fenilo está opcionalmente 20 sustituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí, halógeno o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;
- o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres amino o amino-alquilo de C_{1-3} en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-sustituido con amino-alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-3} , aril-alquilo de C_{6-3} , alcoxi de C_{1-6} - 25 alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-6} , aroilo, acilo de C_{1-3} , alquil de C_{1-3} -S(O)_m o aril-alquil de C_{6-3} -S(O)_m, cada uno de los anteriormente mencionados alquilo y arilo unido al grupo amino está opcionalmente sustituido con uno a dos halógeno, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ;
- o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres arilo, heterociclo o heteroarilo como 30 se describe aquí anteriormente en este párrafo, cada uno a su vez está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ;
- o Z es hidroxí, halógeno, nitrilo, amino en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-sustituido con acilo de C_{1-3} , alquilo de C_{1-6} o 35 alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, alcoxi de C_{1-6} , acilamino de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-4} , alquil de C_{1-6} -S(O)_m, y fenil-S(O)_m.

37
213

en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxi o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

cada R_1 es independientemente:

- 5 alquilo de C_{1-10} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en el que uno o más átomos de C está opcional e independientemente reemplazado por O, N o $S(O)_m$ y en el que dicho alquilo de C_{1-10} está opcionalmente substituido con uno a tres cicloalquilo de C_{3-10} , hidroxi, oxo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, dioxolanilo, isoxazolido o isotiazolilo; estando cada uno de los anteriormente mencionados
- 10 opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados de halógeno, alquilo de C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalcanilo de C_{3-8} , cicloalquenilo de C_{5-8} , hidroxi, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado o $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, y mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;
- 15

o R_1 es

- ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o
- 20 totalmente halogenados, nitrilo, hidroxi-alquilo de C_{1-3} o arilo; o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo está independientemente reemplazado por O, $S(O)_m$, $CHOH$, $>C=O$, $>C=S$ o NH ; fenilo o bencilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3}
- 25 opcionalmente parcial o totalmente halogenado, nitrilo, hidroxi-alquilo de C_{1-3} o arilo; o un análogo de tal grupo cicloarilo en el que de uno a dos grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por N; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentano, biciclohexano o bicicloheptano, estando cada uno opcionalmente parcial o
- 30 totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, nitrilo, hidroxi-alquilo de C_{1-3} o arilo; o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por O, $S(O)_m$, $CHOH$, $>C=O$, $>C=S$ o NH ;

278
1/2

- alquenilo de C_{3-10} ramificado o sin ramificar, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo o isotiazolilo, estando cada uno de los anteriormente mencionados substituido con uno a cinco halógeno, alquilo de C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxil, nitrilo, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo; estando el alquenilo de C_{3-10} ramificado o sin ramificar opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos escogidos de O, N y $S(O)_m$; ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalquenilo está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- 15 oxo, nitrilo, halógeno;
- sililo que contiene tres grupos alquilo de C_{1-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- o
- 20 alquínilo de C_{3-6} de cadena de carbono ramificada o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en el que uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH o $S(O)_m$ y en el que dicho grupo alquínilo está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos oxo, hidroxil, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;
- 25 cada R_2 , R_4 y R_5 es
- 30 un alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acilo de C_{1-6} , aroilo, alcoxi de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo, alquil de $C_{1-3}-S(O)_m$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenil- $S(O)_m$;
- 35 OR_6 , alcoxi de C_{1-6} , hidroxil, nitrilo, nitro, halógeno;

379
213

o amino-S(O)_m- en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁₋₆ o aril-alquilo de C₀₋₃, o amino en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁₋₃, aril-alquilo de C₀₋₃, acilo de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-S(O)_m- o aril-alquil de C₀₋₃-S(O)_m-, cada uno de los anteriormente mencionados alquilo y arilo en este subpárrafo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a dos alquilo de C₁₋₆ o alcoxi de C₁₋₆;

cada R₃ es independientemente:

fenilo, naftilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, [1,3,4]oxadiazol, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo,, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cindinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo o indazolilo, cada uno de los anteriormente mencionados está opcionalmente substituido con uno a tres fenilo, naftilo, heterociclo o heteroarilo como se describe aquí anteriormente en este párrafo, alquilo de C₁₋₅ ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopropanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo de C₁₋₅, naftil-alquilo de C₁₋₅, halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alcoxi de C₁₋₃ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclioxi en el que el resto heterocíclico o heteroarilo es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino, fenilamino, naftilamino, heteroaril- o heterocicli-amino en el que el resto heteroarilo o heterocíclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, NH₂C(O), un mono- o di-(alquil de C₁₋₃)aminocarbonilo, alquil de C₁₋₅-C(O)-alquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₅, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino-alquilo de C₁₋₅, amino-S(O)₂, di-(alquil de C₁₋₃)amino-S(O)₂, R₇-alquilo de C₁₋₅, R₈-alcoxi de C₁₋₅, R₉-C(O)-alquilo de C₁₋₅, R₁₀-alquil de C₁₋₅(R₁₁)N, carboxi-mono- o di-(alquil de C₁₋₅)amino;

un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentanopiridinilo, ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo,

298
2/8

- ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentanopiridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobenzimidazolilo, ciclohexanobenzimidazolilo, ciclopentanobenzoxazolilo, ciclohexanobenzoxazolilo, ciclopentanoimidazolilo, ciclohexanoimidazolilo, ciclopentanotienilo, y ciclohexanotienilo; en el que el arilo condensado o anillo heteroarilo condensado está independientemente substituido con cero a tres fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo,
- alquilo de C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alquilo de C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterociclico en el que el heteroarilo o resto heterociclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroaril- o heterociclico-amino en el que el heteroarilo o resto heterociclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de $C_{1-4}-C(O)$, alquil de $C_{1-6}-C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})alquilo de C_{1-5} , R_{12} -alquilo de C_{1-5} , R_{13} -alcoxi de C_{1-5} , $R_{14}-C(O)$ -alquilo de C_{1-5} , o R_{15} -alquil de $C_{1-5}(R_{16})N$,
- ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo está independientemente reemplazado por O, S, $CHOH$, $>C=O$, $>C=S$ o NH ;
- ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- alquil de C_{1-4} -fenil- $C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , alquil de $C_{1-4}-C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , alquil de C_{1-4} -fenil- $S(O)_m$ -alquilo de C_{1-4} ;
- alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ramificado o sin ramificar cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente substituido con R_{17} ;
- OR_{18} o alquilo de C_{1-6} opcionalmente substituido con OR_{18} ;

38
2

- amino o mono- o di-(alquil de C_{1-5})amino opcionalmente substituido con R_{19} ;
 $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$ o $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{28}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$, $R_{23}R_{24}NC(O)-$
 alcoxi de C_{1-3} o $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$;
 alqueno de C_{2-6} substituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$;
- 5 alquino de C_{2-6} de cadena de carbono ramificada o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en la que uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, $S(O)_m$ y en la que dicho grupo alquino está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo,
- 10 piridinilo, tetrazolilo, uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, o mono- o di-(alquil de C_{1-4})amino opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;
- acilo de C_{1-8} o aroilo;
- 15 R_6 es un:
 alquilo de C_{1-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con R_{26} ;
- cada R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{19} , R_{28} y R_{29} es independientemente:
 nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, piridinilo,
- 20 tetrazolilo, amino o mono- o di-(alquil de C_{1-4})amino opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- cada R_{11} y R_{18} es independientemente:
 hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- R_{16} es independientemente:
- 25 hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcional e independientemente substituido con oxo o R_{26} ;
- R_{20} es independientemente:
 alquilo de C_{1-10} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;
- 30 R_{21} es independientemente:
 hidrógeno o alquilo de C_{1-8} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- cada R_{22} , R_{23} y R_{24} es independientemente:
 hidrógeno, alquilo de C_{1-8} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, dicho alquilo de C_{1-8} está opcionalmente interrumpido por uno o más O, N o S,
- 35 estando también dicho alquilo de C_{1-8} independientemente opcionalmente

382
218

substituido con mono- o di-(alquilo de C₁₋₃)aminocarbonilo, fenilo, piridinilo, amino o mono- o di-(alquil de C₁₋₄)amino cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con mono- o di-(alquilo de C₁₋₃)amino;

5 o R₂₃ y R₂₄ tomados conjuntamente opcionalmente forman un anillo heterociclico o heteroarilo;

m= 0, 1 o 2;

W es O o S y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 7 en la que:

E es -CH₂-, -NH- o -O-;

W es O;

15 y

G es:

fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo, benzocicloheptenilo, indanilo, indenilo;

20 piridinilo, piridonilo, quinolilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, isoquinolinilo, tetrahidroixoxinolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazonilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzofuran-3-onilo, tetrahidrobenzopiranilo, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo; indolinilo, 25 indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo, cromonilo;

oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tetrametilenosulfonilo, tetrametilenosulfoxidilo, oxazolinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, 30 tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tiomorfolino, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tiozanilo o ditianilo;

en el que G está opcionalmente substituido con uno o más R₁, R₂ o R₃.

382
219

En otra realización preferida más la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula I en la que:

- E es -NH-;
- 5 G es:
fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxazonilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, indanilo, indenilo, indolilo, indolinilo, indolonilo,
- 10 2,3-dihidro-1H-indolilo o indolinonilo, en el que G está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_1 , R_2 o R_3 ;
- Ar es
naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno
- 15 opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_4 o R_5 .
- X es:
fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo,
- 20 dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo; estando cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , hidroxilo, nitrilo, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, $NH_2C(O)$, alquil de $C_{1-6}S(O)_m$ o halógeno;
- Y es:
25 un enlace o
una cadena de carbono de C_{1-4} saturada o sin saturar en la que uno o más de los átomos de C está opcionalmente reemplazado por O, N, o $S(O)_m$ y en la que Y está opcional e independientemente sustituido con uno a dos grupos oxo, nitrilo, fenilo o uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con
- 30 uno o más átomos de halógeno;
- Z es:
fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, tetrahidropirimidinonilo,
- 35 pentametilenosulfidilo, pentametilenosulfoxidilo, pentametilenosulfonilo,

384
220

- tetrametilenosulfidilo, tetrametilenosulfoxidilo, tetrametilenosulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolinosulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilosulfoxidilo, pirrolidinilo y dioxolanilo
- 5 que están opcionalmente substituidos con uno a tres nitrilo, alquilo de C_{1-3} , alcoxí de C_{1-3} , amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3}) amino, $CONH_2$ o OH ;
- o Z está opcionalmente substituido con fenilo, heterociclo o heteroarilo como se describe aquí anteriormente en este párrafo, cada uno a su vez está opcionalmente substituido con halógeno, alquilo de C_{1-3} , o alcoxí de C_{1-3} ;
- 10 o Z es nitrilo, nitrilo-alquilo de C_{1-3} , alquil de $C_{1-6}-S(O)_m$, halógeno, hidroxí, alquilo de C_{1-3} , acilamino de C_{1-3} , alcoxí de C_{1-4} , amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3}) aminocarbonilo, o amino mono- o di-substituido con amino-alquilo de C_{1-6} o alcoxí de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} ;
- cada R_1 es independientemente:
- 15 alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en el que uno o más átomos de C están opcional e independientemente reemplazados por O, N, o $S(O)_m$, y en el que dicho alquilo de C_{1-6} está opcionalmente substituido con uno a tres cicloalquilo de C_{3-6} , oxo,
- 20 fenilo, dioxolanilo, pirrolidinilo, furilo, isoxazolilo o isotiazolilo; estando cada uno de los anteriormente mencionados opcionalmente substituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, hidroxí, nitrilo y alcoxí de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- 25 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, nitrilo, hidroxí-alquilo de C_{1-3} o fenilo; o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por O, S, $CHOH$,
- 30 $>C=O$, $>C=S$ o NH ;
- oxo;
- alquinilo de C_{3-6} de cadena de carbono ramificada o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en el que uno o más grupos metileno están
- 35 opcionalmente reemplazados por O, NH o $S(O)_m$ y en la que dicho grupo alquinilo está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos

305
22

5 oxo, hidroxí, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;

o

sililo que contiene tres grupos alquilo de C_{1-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

R_2 es independientemente:

10 un alquilo de C_{1-5} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroilo, alcoxi de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo, alquil de C_{1-2} -S(O) $_m$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenil-S(O) $_m$;

15 alcoxi de C_{1-3} , hidroxí, nitrilo, nitro, halógeno;
o amino-S(O) $_m$ en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con alquilo de C_{1-3} o aril-alquilo de C_{0-3} , o amino en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con alquilo de C_{1-3} , aril-alquilo de C_{0-3} , acilo de C_{1-3} , alquil de C_{1-4} -S(O) $_m$ o aril-alquil de C_{0-3} -S(O) $_m$, cada uno de los anteriormente mencionados alquilo y arilo en este subpárrafo están opcionalmente parcial o totalmente halogenados y opcionalmente substituidos con uno a dos alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} ;

20

R_3 es independientemente:

25 fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinito, pirazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol, pirazolilo, cada uno está opcionalmente substituido con uno a tres fenilo, naftilo, heterociclo o heteroarilo como se describe aquí anteriormente en este párrafo, alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo,

30 fenil-alquilo de C_{1-5} , naftil-alquilo de C_{1-5} , halógeno, oxo, hidroxí, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclioxi en el que el heteroarilo o resto heterociclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroaril- o heterocicliil-amino en

35 el que el heteroarilo o resto heterociclico es como se describe aquí

296
222

- anteriormente en este párrafo, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de C_{1-5} - $\text{C}(\text{O})$ -alquilo de C_{1-4} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino- $\text{S}(\text{O})_2$, R_7 -alquilo de C_{1-5} , R_8 -alcoxi de C_{1-5} , R_9 - $\text{C}(\text{O})$ -alquilo de C_{1-5} , R_{10} -alquil de $\text{C}_{1-5}(\text{R}_{11})\text{N}$, carboxi-mono- o di-(alquil de C_{1-5})-amino; alquil de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-4} , estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado o opcionalmente sustituido con R_{17} ; OR_{18} o alquil de C_{1-5} opcionalmente sustituido con OR_{18} ; amino o mono- o di-(alquil de C_{1-5})amino opcionalmente sustituido con R_{19} ;
- 10 $\text{R}_{20}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$, $\text{R}_{22}\text{O}-$, $\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(\text{O})-$, $\text{R}_{25}\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$, $\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(\text{O})$ -alcoxi de C_{1-2} o $\text{R}_{25}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{21})-$; alquenilo de C_{2-4} sustituido con $\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(\text{O})-$; o alquinito de C_{2-4} de cadena de carbono ramificada o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado en el que uno de los grupos metileno está
- 15 opcionalmente reemplazado por O, y opcional e independientemente sustituido con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o uno o más alquil de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; acilo de C_{1-5} ; y
- 20 R_{23} y R_{24} tomados conjuntamente opcionalmente forman imidazolilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo o un anillo piridinilo.

En otra realización preferida más la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula 7 en la que:

- 25 G es:
fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolilo, indanilo, indolilo, indolinilo, indolonilo o indofinonilo, en el que G está opcionalmente sustituido con uno o más R_1 , R_2 o
- 30 R_5 ;
- Ar es naftilo;
- X es:
fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo, estando cada uno opcional e independientemente sustituido con
- 35 uno a tres alquil de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , hidroxilo, nitrilo, amino, mono- o di-(alquil

2873

de C_{1-3} amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, $NH_2C(O)$, alquil de $C_{1-6}S(O)_m$ o halógeno;

Y es:

un enlace o

5 una cadena de carbono de C_{1-4} saturada en la que uno o más de los átomos de C está opcionalmente reemplazado por O, N o S y en la que Y está independientemente substituido con nitrilo o oxo;

Z es:

10 fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilsulfóxido, piranilo, pirrolidinilo, fenilpiperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolinosulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo, o tetrahidropirimidonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a dos alquilo de C_{1-2} o alcoxi de C_{1-2} ;

15 o Z es hidroxilo, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , acilamino de C_{1-3} , alquil de C_{1-3} -sulfonilo, nitrilo-alquilo de C_{1-3} o amino mono- o di-substituido con alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} ;

cada R_1 es independientemente:

20 alquilo de C_{1-5} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en el que uno o más átomos de C están opcionales e independientemente reemplazados por O, N o $S(O)_m$, y en el que dicho alquilo de C_{1-5} está opcionalmente substituido con oxo, dioxolanilo, pirrolidinilo, furilo o fenilo cada uno opcionalmente substituido con uno a tres halógeno, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, hidroxilo, nitrilo y alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

25 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, nitrilo, hidroxilo-alquilo de C_{1-3} o fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo en el que un grupo metileno del anillo está reemplazado por O;

oxo;

35 alquinilo de C_{2-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado en el que uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, y opcional e

308
227

independientemente substituidos con uno o dos grupos oxo, hidroxi, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino

5

o

sililo que contiene tres grupos alquilo de C_{1-2} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

cada R_2 es independientemente:

10

un alquilo de C_{1-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi de C_{1-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, bromo, cloro, floro, metoxicarbonilo, metil- $S(O)_m$, etil- $S(O)_m$, cada uno parcial o totalmente halogenado o fenil- $S(O)_m$; o R_2 es mono- o di-(acil de C_{1-3})amino, amino- $S(O)_m$, o $S(O)_m$ -amino en el que el átomo de N del amino está mono- o di-substituido con alquilo de C_{1-3} o fenilo, nitrilo, nitro o amino;

15

cada R_3 es independientemente:

fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol, pirazolilo, cada uno de los anteriormente mencionados está opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, oxo, hidroxi, nitrilo y alcoxi de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado; alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado u *opcionalmente substituido con R_{17}* ;

20

OR_{18} o alquilo de C_{1-3} opcionalmente substituido con OR_{18} ;

25

amino o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino opcionalmente substituido con R_{18} ;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$, $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$, $NH_2C(O)$ -metoxi o $R_{28}C(O)CH_2N(R_{21})-$;

alquenilo de C_{2-4} substituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o

alquinilo de C_{2-4} substituido con pirrolidinilo o pirrolilo;

30

acilo de C_{1-3} y

R_{23} y R_{24} tomados conjuntamente opcionalmente forman morfolino.

En otra realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula I en la que:

35

G es;

290
289
285

- fenilo, piridinilo, piridonilo, 2-naftilo, quindinilo, isoquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, indanilo, 5-indolilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, benzooxalolilo, 2,3-dihidrobenzooxazol-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, indolinilo, indolonilo, o indolinonilo, en el que G está
- 5 opcionalmente substituido con uno o más R_1 , R_2 o R_3 ;
- Ar es 1-naftilo;
- X es:
- fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;
- 10 Y es:
- un enlace o
- $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $\text{CH}_2(\text{CN})\text{CH}_2-$, $\text{NH}-\text{CH}_2$ o $-\text{NH}-$;
- Z es:
- 15 morfolino, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, alcoxi de C_{1-3} -fenilpiperazinilo, hidroxilo, alquilo de C_{1-3} , N,N-di-alcoxi de C_{1-3} -alquil de C_{1-3} -amino, acilamino de C_{1-3} , alquil de C_{1-3} -sulfonilo o nitrilo-alquilo de C_{1-3} ;
- cada R_1 es independientemente:
- 20 alquilo de C_{1-5} opcionalmente parcial o totalmente halogenado en el que uno o más átomos de C están opcional e independientemente reemplazados por O o N, y en el que dicho alquilo de C_{1-5} está opcionalmente substituido con oxo, dioxolanilo, pirrolidinilo, furilo o fenilo opcionalmente substituido con alcoxi de C_{1-3} ;
- 25 ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentanilo opcionalmente substituido con uno a tres grupos metilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado, nitrilo, hidroximetilo o fenilo; o 2-tetrahidrofuranilo substituido con metilo; o
- trimetilsililo;
- 30 hidroxi o tetrahidropiran-2-iloxi substituido con propinilo;
- R_2 es:
- mono- o di-(acil de C_{1-3})amino, amino- $\text{S}(\text{O})_m$ o $\text{S}(\text{O})_m$ -amino en el átomo de N está mono- o di-substituido con alquilo de C_{1-3} o fenilo, bromo, cloro, fluoro, nitrilo, nitro, amino, metilsulfonilo opcionalmente parcial o totalmente
- 35 halogenado o fenilsulfonilo;

398
226

cada R_3 es independientemente:

- 5 fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol o pirazolilo, cada uno está opcionalmente substituido con alquilo de C_{1-2} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente substituido con dietilamino;
- OR_{18} o alquilo de C_{1-3} opcionalmente substituido con OR_{18} ;
- amino o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino opcionalmente substituido con R_{19} ;
- 10 $CH_3C(O)NH-$, $R_{22}O-$, $R_{23}R_{24}NC(O)-$, $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$, $NH_2C(O)$ -metoxi o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
- alquenilo de C_{2-4} substituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o
- alquinilo de C_{2-4} substituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
- acilo de C_{1-2} ; y

- 15 R_{23} y R_{24} son H o R_{23} y R_{24} tomados conjuntamente opcionalmente forman morfolino; y R_{26} es morfolino.

En otra realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula I en la que:

- 20 G es:
- fenilo, piridinilo, 5-indolilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, benzooxazolilo, 2,3-dihidrobencooxazol-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo o 2-naftilo en el que G está opcionalmente substituido con uno o más R_1 , R_2 o R_3 ;
- X es:
- 25 imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo;
- Y es:
- un enlace, $CH_2(CN)CH_2NHCH_2$, $-CH_2-$, $-NHCH_2CH_2CH_2-$ o $-NH-$;
- Z es:
- 30 morfolin-4-ilo, dioxolan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, metoxifenilpiperazinilo, hidroxilo, metilo, N,N-dimetoxietilamino, acetilamino, metilsulfonilo o cianoetilo;

cada R_1 es independientemente:

- terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo, fenilo, tetrahidropiran-2-iloxipropinilo, hidroxipropinilo, trihalometilo, 2,2-dietilpropionilo o ciclohexanilo;

R_2 es cloro, nitro, amino, nitrilo, metilsulfonilamino, diacetilamino, fenilsulfonilamino, N,N-di(metilsulfonil)amino, metilsulfonilo o trihalometilsulfonilo;

R_3 es independientemente:

- 5 metilo, alcoxi de C_{1-3} , metoximetilo, hidroxipropilo, dimetilamino, alquil de C_{1-4} amino, $NH_2C(O)$ -metoxi, acetilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, morfolino o morfolinocarbonilo.

En otra realización preferida más la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula I en la que X es piridinilo.

- 10 En otra realización preferida más aún la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los compuestos de fórmula I en la que el piridinilo está unido a Ar vía la posición 3-piridinilo.

- 15 Preferentemente la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula I:

- 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-piridin-1-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 20 1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[2-metoxi-5-(1-metil-1-fenil-etil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 25 Ester 3-(5-[4-[3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-ureido]-naftalen-1-il]-piridin-2-il-amino)-propílico del ácido (5-terc-butil-2-metil-fenil)-carbámico y;
 1-(6-terc-butil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenil)-acetamida;
 30 1,3-Bis-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-2-hidroxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
 35

292
228

- 1-[5-terc-butil-3-(2,3-dihidroxi-propil)-2-hidroxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(2,3-di-metil-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(2-p-toliloxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
- 5 1-[2-(2-metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-naftalen-1-il-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-metil-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-hidroximetil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(2-metoxi-dibenzofuran-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-(2,5-di-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(3-oxazol-5-il-fenil)-urea;
- 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-urea;
- 1-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-(4-terc-butil-2-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenil)-amida del ácido furan-2-carboxílico;
- 1-(2-metoxi-4-fenilamino-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-metoxi-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-(3-hidroxi-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- N,N-di-etil-4-metoxi-3-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-bencenosulfonamida;
- 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;

- 1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-fenoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 5 Ester isopropílico del ácido 2-cloro-5-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-benzoico;
- 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-fenil]-3-[2,3-dihidroxi-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-(5-terc-butoxi-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-3-(2-dietilamino-etil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-{1,3}dioxolan-2-il-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-dimetilamino-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-(5-terc-butil-2-propoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il)-urea;
- 30 2-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-N-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-acetamida;
- 1-(2-metoxi-5-fenoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;

394
28

- 1-(5-terc-butil-2-cidopentiloxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-(3-piridin-3-il-pirrolidin-1-il-metil)-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(2,4-dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-(5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- N-acetil-N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida;
- 15 1-(6-terc-butil-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(6-terc-butil-4-(2-morfolin-4-il-etil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-(5-terc-butil-2-isopropoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-imidazol-1-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-4-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metanosulfonamida;
- 25 1-(5-terc-butil-3-etilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-bis(metanosulfon)amida;
- 30 1-[5-terc-butil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(2-metanosulfinil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(2-etanosulfonil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 35

395
231

- 1-[4-(6-[[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 5 N-[1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-il-metil)-pirrolidin-3-il]-acetamida;
- 1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-propionamida;
- 10 1-(5-terc-butil-2-metil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-urea;
- 15 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-isobutiramida;
- 2-(4-terc-butil-2-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}fenoxi)-acetamida;
- 1-(5-terc-butil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-(6-terc-butil-3-ciano-2-metoximetoxi-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-(6-terc-butil-3-ciano-2-hidroxi-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-(5-terc-butil-3-ciano-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-urea;
- 1-(5-terc-butil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 30 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-bencenosulfonamida;
- (5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-piperidin-1-il)naftalen-1-il]-urea;

396
m
2

- 1-[5-terc-butil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-piperidin-1-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-metil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-(5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- (5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico;
- 10 N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-pirazin-2-il)-metanosulfonamida;
- 1-[4-(6-[[bis-(2-ciano-etil)-amino]-metil]-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[2,6-dimetil-piperidin-1-il-metil]-piridin-3-il]naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(1-oxo-tetrahidro-tiopiran-4-il-amino)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(tetrahidro-piran-4-il-amino)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-[(2-ciano-etil)-(tetrahidro-furan-2-il-metil)-amino]-metil]-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(2-metoximetil-morfolin-4-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 30 Amida del ácido 1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-il-metil)piperidino-3-carboxílico;
- Amida del ácido 1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-il-metil)piperidino-4-carboxílico;

397 3
B
2

- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-1/4-tiomorfolin-4-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 1-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazin-1-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 1-(4-[6-(4-acetil-piperazin-1-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il)-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-urea;
- Ester etilico del ácido 4-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-il-metil)-piperazina-1-carboxílico;
- 10 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-[(2-piridin-3-il-etilamino)-metil]-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-[(tetrahidro-furan-3-il-amino)-metil]-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 15 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-[(2-ciano-etil)-piridin-3-il-metil-amino]-metil]-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-[(2-metilsulfanil-etilamino)-metil]-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 20 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-[(2-piperazin-1-il-etilamino)-metil]-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 25 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-[4-(3-metoxi-fenil)piperazin-1-il-metil]-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 30 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(morfolino-4-carbonil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
- 35 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[5-morfolin-4-il-metil-pirazin-2-il]-naftalen-1-il}-urea;

398
234

- 1-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 5 N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]naftalen-1-il}-piridin-2-il)-acetamida;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-N-metil-acetamida
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- 10 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piridin-3-iloxi)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piridin-3-il-amino)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
Ester del ácido [4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]carbámico y 3-terc-butil-fenilo;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)metanosulfonamida y
- 15 sus derivados farmacéuticamente aceptables.
- En otra realización preferida la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quínasa se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula 7
- 20 1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida;
1-[5-terc-butil-3-(2,3-dihidroxi-propil)-2-hidroxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
1-(5-terc-butil-2-metil-3-{3-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-prop-1-inil}-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
1-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
1-[5-terc-butil-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 35

400
399
3
2

- 1-[5-terc-butil-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-3-(2,3-dihidroxi-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butoxi-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-3-(2-dietilamino-etil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-(5-terc-butil-2-metoxil-fenil)-3-[4-(6-[1,3]dioxolan-2-il-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-dimetilamino-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-(5-terc-butil-2-propoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-hidroxi-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il-metil)-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(2,4-dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- N-acetil-N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido)-fenil)-acetamida;
- 1-(6-terc-butil-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-(5-terc-butil-2-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-isopropoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-imidazol-1-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;

400
236

- 1-(5-terc-butil-3-etilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenil)-bis(metanosulfon)amida;
- 5 1-[5-terc-butil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(2-metanosulfinil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[4(6-[[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-urea;
- 10 N-[1-(5-[4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il]-piridin-2-il-metil)-pirrolidin-3-il]-acetamida;
- 1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 15 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenil)-proptonamida;
- 1-(5-terc-butil-2-metil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-urea;
- 20 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenil)-isobutiramida;
- 2-(4-terc-butil-2-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenoxi)-acetamida;
- 25 1-(5-terc-butil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-3-ciano-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 30 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenil)-bencenosulfonamida;
- (5-terc-butil-2-metoxi-3-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenil)-amida del ácido etanosulfónico;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-metil-pirimidin-5-il)-naftalen-1-il]-urea;

401
37

- 1-(5-terc-butil-2-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenil)-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico;
- N-(5-[4-[3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-ureido]-naftalen-1-il]-pirazin-2-il)-metanosulfonamida;
- 1-[4-(6-[[bis-(2-ciano-etil)-amino]-metil]-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-urea;
- 10 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(2,6-dimetil-piperidin-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(1-oxo-tetrahydro-tiopiran-4-il-amino)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(tetrahydro-piran-4-il-amino)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-[[2-ciano-etil)-(tetrahydro-furan-2-il-metil)-amino]-metil]-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-(2-metoximetil-morfolin-4-il-metil)-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-il-metil)-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 25 Amida del ácido 1-(5-[4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il]-piridin-2-il-metil)-piperidino-3-carboxílico
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(1-oxo-1/4-tiomorfolin-4-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(3-oxo-piperazin-1-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-[(tetrahydro-furan-3-il-amino)-metil]-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;
- 35

402
238

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-[(2-ciano-etil)-piridin-3-il-metil-amino]-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;

5 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il-metil]-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;

10 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(morfolino-4-carbonil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(5-morfolin-4-il-metil-pirazin-2-il)-naftalen-1-il]-urea;

1-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;

15 1-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;

N-(5-[4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il]-piridin-2-il)-acetamida;

N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenil)-N-metil-acetamida;

20 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(piridin-3-iloxi)-piridin-3-il]-naftalen-1-il]-urea;

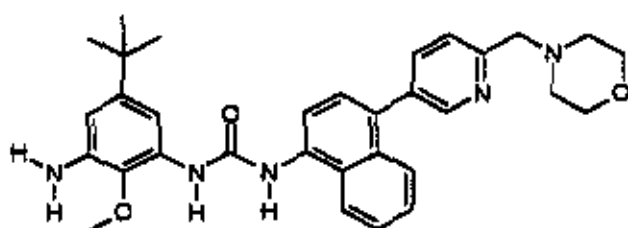
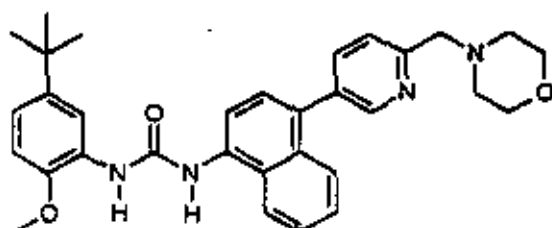
Ester 3-terc-butil-fenilico del ácido [4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-carbámico;

25 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-[3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido]-fenil)-metanosulfonamida y

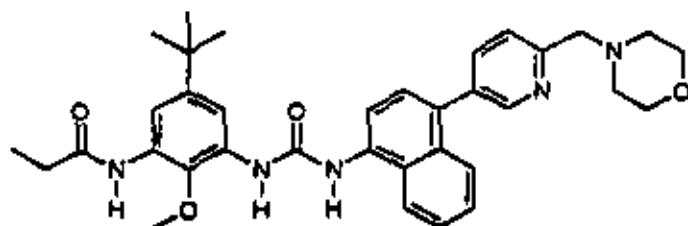
sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Particularmente preferido, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen A y B, caracterizadas porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona de los siguientes compuestos:

30 Ejemplo 1:

404
240Ejemplo 6:

5

Ejemplo 7:

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10

Cualquier referencia a los anteriormente mencionados inhibidores B de la p38 quinasa dentro del alcance de la presente invención incluye una referencia a cualquiera de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable que pueda existir. Por sales de adición de ácido fisiológica o farmacéuticamente aceptable que se pueden formar de B se entiende, según la invención, sales farmacéuticamente aceptables seleccionadas entre las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfúrico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfúrico y bencenosulfónico.

15

20

Cualquier referencia a los anteriormente mencionados inhibidores B de la p38 quinasa dentro del alcance de la presente invención incluye una referencia a cualquiera de sus sales de metal alcalino y metal alcalinotérreo que pueda existir. Si los compuestos de fórmula B están presentes en forma de sus sales básicas, las sales de sodio o potasio son particularmente preferidas.

405
241

Las combinaciones farmacéuticas de A y B según la invención se administran preferentemente por ruta parenteral u oral o por inhalación, siendo la última particularmente preferida. Para la administración oral o parenteral, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar en forma de disoluciones y comprimidos. Para la inhalación, tal como se prefiere según la invención, se pueden usar polvos inhalables apropiados que están envasados en cápsulas apropiadas (inhalettes) y se administran usando inhaladores de polvo apropiados. Alternativamente, el fármaco se puede inhalar por la aplicación de aerosoles de inhalación apropiados. Estos incluyen aerosoles de inhalación que contienen HFA134a, HFA227 o una de sus mezclas como gas propulsor. El fármaco también se puede inhalar usando disoluciones apropiadas de la combinación farmacéutica que consiste en A y B.

Dentro del alcance de la presente invención las referencias a la expresión sales fisiológicamente aceptables se deben entender como referencias a la expresión sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene una combinación de A y B.

En otro aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para inhalación que contiene una o más sales A y uno o más compuestos B, opcionalmente en la forma de sus solvatos o hidratos. Las sustancias activas se pueden combinar en una única combinación o estar contenidas en dos formulaciones separadas. Las composiciones farmacéuticas que contienen las sustancias activas A y B en una única preparación son preferidas según la invención.

En otro aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene, además de cantidades terapéuticamente efectivas de A y B, un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que no contiene ningún vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable además de las cantidades terapéuticamente efectivas de A y B.

La presente invención se refiere también al uso de A y B para preparar una composición farmacéutica que contienen cantidades terapéuticamente efectivas de A y B para tratar enfermedades del tracto respiratorio superior e inferior, particularmente para tratar asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) y/o hipertensión pulmonar, con tal de que el tratamiento con inhibidores de la p38 quinasa no esté contraindicado desde un punto de vista terapéutico, por administración

simultánea o sucesiva. La presente invención se refiere preferentemente al uso anteriormente mencionado de A y B para preparar una composición farmacéutica que contiene cantidades terapéuticamente efectivas de A y B para tratar asma y/o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), que pueden estar asociadas posiblemente a la hipertensión pulmonar, con tal de que el tratamiento con inhibidores de la p38 quinasa no esté contraindicado desde un punto de vista terapéutico, por administración simultánea o sucesiva. De igual importancia es el anteriormente mencionado uso de A y B para preparar una composición farmacéutica que contiene cantidades terapéuticamente efectivas de A y B para tratar la hipertensión pulmonar.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso simultáneo o sucesivo de dosis terapéuticamente efectivas de la combinación de las composiciones farmacéuticas anteriores A y B para tratar enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio, particularmente asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) y/o hipertensión pulmonar, con tal de que el tratamiento con inhibidores de la p38 quinasa no esté contraindicado desde un punto de vista terapéutico, por administración simultánea o sucesiva. La presente invención se refiere preferentemente al uso anteriormente mencionado de dosis terapéuticamente efectivas de la combinación de las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas A y B para tratar asma y/o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), que pueden estar posiblemente asociadas a la hipertensión pulmonar, con tal de que el tratamiento con inhibidores de la p38 quinasa no esté contraindicado desde un punto de vista terapéutico, por administración simultánea o sucesiva. De igual importancia es el anteriormente mencionado uso de dosis terapéuticamente efectivas de la combinación de las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas A y B para tratar la hipertensión pulmonar.

En las combinaciones de la sustancia activa de A y B según la invención, los ingredientes A y B pueden estar presentes en forma de sus enantiómeros, mezclas de enantiómeros o en forma de racematos.

Las proporciones en las que las dos sustancias activas A y B se pueden usar en las combinaciones de sustancia activa según la invención son variables. Las sustancias activas A y B pueden estar presentes posiblemente en la forma de sus solvatos o hidratos. Dependiendo de la elección de los compuestos A y B, las relaciones de pesos que se pueden usar dentro del alcance de la presente invención varían basadas en los diferentes pesos moleculares de los distintos compuestos y sus diferentes potencias. Por lo general, las combinaciones farmacéuticas según la

4073
N

invención pueden contener compuestos A y B en relaciones en peso que varían de 1:800 a 20:1, preferentemente de 1:600 a 10:1. En las combinaciones farmacéuticas particularmente preferidas que contienen sal de ipratropio o sal de tiotropio como compuesto A y un compuesto seleccionado de los compuestos de fórmula de fórmula 1, 2, 3a, 3b, 3c, 3d, 4, 5, 5a, 6 o 7 como inhibidor B de la p38 quinasa, las relaciones en peso de A a B están lo más preferentemente en un intervalo en el que ipratropio o tiotropio A y B están presentes en proporciones de 1:500 a 5:1, más preferentemente de 1:450 a 1:1, lo más preferentemente de 1:400 a 1:100.

Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invención a esto, las combinaciones preferidas de A y B según la invención pueden contener ipratropio o tiotropio A e inhibidor B de la p38 quinasa en las siguientes relaciones en peso: 1:200, 1:205, 1:210, 1:215, 1:220, 1:225, 1:230, 1:235, 1:240, 1:245, 1:250, 1:255, 1:260, 1:265, 1:270, 1:275, 1:280, 1:285, 1:290, 1:295, 1:300, 1:305, 1:310, 1:315, 1:320, 1:325, 1:330, 1:335, 1:340, 1:345, 1:350.

Las composiciones farmacéuticas según la invención que contienen las combinaciones de A y B se administran normalmente de modo que A y B están presentes conjuntamente en dosis de alrededor de 100 a 10000 µg, preferentemente de 1000 a 9000 µg, más preferentemente de 1500 a 8000 µg, mejor aún de alrededor de 2000 a alrededor de 7000 µg, más preferentemente de 2500 a 6000 µg por dosis única. Por ejemplo de alrededor de 3000 a alrededor de 5500 µg de la combinación de A y B según la invención se pueden administrar una o dos veces al día al paciente que lo necesite.

Por ejemplo, las combinaciones de A y B según la invención contienen una cantidad de A e inhibidor B de la p38 quinasa de tal modo que la dosificación total por dosis única es alrededor de 2500 µg, 2550 µg, 2600 µg, 2650 µg, 2700 µg, 2750 µg, 2800 µg, 2850 µg, 2900 µg, 2950 µg, 3000 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,

408
244

- 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 o similares. Las dosificaciones propuestas por dosis unitaria sugeridas anteriormente no se deben considerar restringidas a los valores numéricos realmente citados, sino que se pretenden solo como ejemplos de dosificaciones. Por supuestos, las dosificaciones que fluctúan alrededor de los valores anteriores en un intervalo de alrededor de ± 25 µg también están cubiertas por los valores dados anteriormente a modo de ejemplo. En estos intervalos de dosificación las sustancias activas A' y B pueden estar presentes en las relaciones en peso especificadas anteriormente.
- 5
- 10 Por ejemplo, si restringir a estos el alcance de la invención, las combinaciones de A y B según la invención pueden contener una cantidad de tiotropio A' e inhibidor B de la p38 quinasa de tal modo que en cada dosis individual,
- 15 se administran 5 µg de A' y 2500 µg de B, 5 µg de A' y 3000 µg de B, 5 µg de A' y 3500 µg de B, 5 µg de A' y 4000 µg de B, 5 µg de A' y 4500 µg de B, 5 µg de A' y 5000 µg de B, 5 µg de A' y 5500 µg de B, 5 µg de A' y 6000 µg de B, 5 µg de A' y 6500 µg de B, 5 µg de A' y 7000 µg de B, 10 µg de A' y 2500 µg de B, 10 µg de A' y 3000 µg de B, 10 µg de A' y 3500 µg de B, 10 µg de A' y 4000 µg de B, 10 µg de A' y 4500 µg de B, 10 µg de A' y 5000 µg de B, 10 µg de A' y 5500 µg de B, 10 µg de A' y 6000 µg de B, 10 µg de A' y 6500 µg de B, 10 µg de A' y 7000 µg de B, 18 µg de A' y 2500 µg de B, 18 µg de A' y 3000 µg de B, 18 µg de A' y 3500 µg de B, 18 µg de A' y 4000 µg de B, 18 µg de A' y 4500 µg de B, 18 µg de A' y 5000 µg de B, 18 µg de A' y 5500 µg de B, 18 µg de A' y 6000 µg de B, 18 µg de A' y 6500 µg de B, 18 µg de A' y 7000 µg de B, 20 µg de A' y 2500 µg de B, 20 µg de A' y 3000 µg de B, 20 µg de A' y 3500 µg de B, 20 µg de A' y 4000 µg de B, 20 µg de A' y 4500 µg de B, 20 µg de A' y 5000 µg de B, 20 µg de A' y 5500 µg de B, 20 µg de A' y 6000 µg de B, 20 µg de A' y 6500 µg de B, 20 µg de A' y 7000 µg de B, 36 µg de A' y 2500 µg de B, 36 µg de A' y 3000 µg de B, 36 µg de A' y 3500 µg de B, 36 µg de A' y 4000 µg de B, 36 µg de A' y 4500 µg de B, 36 µg de A' y 5000 µg de B, 36 µg de A' y 5500 µg de B, 36 µg de A' y 6000 µg de B, 36 µg de A' y 6500 µg de B, 36 µg de A' y 7000 µg de B, µg de A' y 2500 µg de B, 40 µg de A' y 3000 µg de B, 40 µg de A' y 3500 µg de B, 40 µg de A' y 4000 µg de B, 40 µg de A' y 4500 µg de B, 40 µg de A' y 5000 µg de B, 40 µg de A' y 5500 µg de B, 40 µg de A' y 6000 µg de B, 40 µg de A' y 6500 µg de B, 40 µg de A' y 7000 µg de B.
- 20
- 25
- 30

409
25

Si se usa la combinación de substancia activa en la que A denota bromuro de tiotropio como la combinación preferida de A y B según la invención, las cantidades de substancia activa A y B administradas por dosis unitaria mencionadas a modo de ejemplo corresponden a las siguientes cantidades de A y B administradas por dosis unitaria:

5

6 µg de A y 2500 µg de B, 6 µg de A y 3000 µg de B, 6 µg de A y 3500 µg de B, 6 µg de A y 4000 µg de B, 6 µg de A y 4500 µg de B, 6 µg de A y 5000 µg de B, 6 µg de A y 5500 µg de B, 6 µg de A y 6000 µg de B, 6 µg de A y 6500 µg de B, 6 µg de A y 7000 µg de B, 12 µg de A y 2500 µg de B, 12 µg de A y 3000 µg de B, 12 µg de A y 3500 µg de B, 12 µg de A y 4000 µg de B, 12 µg de A y 4500 µg de B, 12 µg de A y 5000 µg de B, 12 µg de A y 5500 µg de B, 12 µg de A y 6000 µg de B, 12 µg de A y 6500 µg de B, 12 µg de A y 7000 µg de B, 21,7 µg de A y 2500 µg de B, 21,7 µg de A y 3000 µg de B, 21,7 µg de A y 3500 µg de B, 21,7 µg de A y 4000 µg de B, 21,7 µg de A y 4500 µg de B, 21,7 µg de A y 5000 µg de B, 21,7 µg de A y 5500 µg de B, 21,7 µg de A y 6000 µg de B, 21,7 µg de A y 6500 µg de B, 21,7 µg de A y 7000 µg de B, 24,1 µg de A y 2500 µg de B, 24,1 µg de A y 3000 µg de B, 24,1 µg de A y 3500 µg de B, 24,1 µg de A y 4000 µg de B, 24,1 µg de A y 4500 µg de B, 24,1 µg de A y 5000 µg de B, 24,1 µg de A y 5500 µg de B, 24,1 µg de A y 6000 µg de B, 24,1 µg de A y 6500 µg de B, 24,1 µg de A y 7000 µg de B, 43,3 µg de A y 2500 µg de B, 43,3 µg de A y 3000 µg de B, 43,3 µg de A y 3500 µg de B, 43,3 µg de A y 4000 µg de B, 43,3 µg de A y 4500 µg de B, 43,3 µg de A y 5000 µg de B, 43,3 µg de A y 5500 µg de B, 43,3 µg de A y 6000 µg de B, 43,3 µg de A y 6500 µg de B, 43,3 µg de A y 7000 µg de B, 48,1 µg de A y 2500 µg de B, 48,1 µg de A y 3000 µg de B, 48,1 µg de A y 3500 µg de B, 48,1 µg de A y 4000 µg de B, 48,1 µg de A y 4500 µg de B, 48,1 µg de A y 5000 µg de B, 48,1 µg de A y 5500 µg de B, 48,1 µg de A y 6000 µg de B, 48,1 µg de A y 6500 µg de B, o 48,1 µg de A y 7000 µg de B.

10

15

20

25

30

Si se usa la combinación de substancia activa en la que A es bromuro de tiotropio monohidrato cristalino como la combinación preferida de A y B según la invención, las cantidades de A y B administradas por dosis unitaria especificadas a modo de ejemplo aquí anteriormente corresponden a las siguientes cantidades de A y B administradas por dosis unitaria:

6,2 µg de A y 2500 µg de B, 6,2 µg de A y 3000 µg de B, 6,2 µg de A y 3500 µg de B, 6,2 µg de A y 4000 µg de B, 6,2 µg de A y 4500 µg de B, 6,2 µg de A y 5000 µg de B, 6,2 µg de A y 5500 µg de B, 6,2 µg de A y 6000 µg de B, 6,2 µg de A y 6500 µg de B.

410
~~410~~
 246

6,2 µg de A y 7000 µg de B, 12,5 µg de A y 2500 µg de B, 12,5 µg de A y 3000 µg de B, 12,5 µg de A y 3500 µg de B, 12,5 µg de A y 4000 µg de B, 12,5 µg de A y 4500 µg de B, 12,5 µg de A y 5000 µg de B, 12,5 µg de A y 5500 µg de B, 12,5 µg de A y 6000 µg de B, 12,5 µg de A y 6500 µg de B, 12,5 µg de A y 7000 µg de B, 22,5 µg de A y 2500 µg de B, 22,5 µg de A y 3000 µg de B, 22,5 µg de A y 3500 µg de B, 22,5 µg de A y 4000 µg de B, 22,5 µg de A y 4500 µg de B, 22,5 µg de A y 5000 µg de B, 22,5 µg de A y 5500 µg de B, 22,5 µg de A y 6000 µg de B, 22,5 µg de A y 6500 µg de B, 22,5 µg de A y 7000 µg de B, 25 µg de A y 2500 µg de B, 25 µg de A y 3000 µg de B, 25 µg de A y 3500 µg de B, 25 µg de A y 4000 µg de B, 25 µg de A y 4500 µg de B, 25 µg de A y 5000 µg de B, 25 µg de A y 5500 µg de B, 25 µg de A y 6000 µg de B, 25 µg de A y 6500 µg de B, 25 µg de A y 7000 µg de B, 45 µg de A y 2500 µg de B, 45 µg de A y 3000 µg de B, 45 µg de A y 3500 µg de B, 45 µg de A y 4000 µg de B, 45 µg de A y 4500 µg de B, 45 µg de A y 5000 µg de B, 45 µg de A y 5500 µg de B, 45 µg de A y 6000 µg de B, 45 µg de A y 6500 µg de B, 45 µg de A y 7000 µg de B, 50 µg de A y 2500 µg de B, 50 µg de A y 3000 µg de B, 50 µg de A y 3500 µg de B, 50 µg de A y 4000 µg de B, 50 µg de A y 4500 µg de B, 50 µg de A y 5000 µg de B, 50 µg de A y 5500 µg de B, 50 µg de A y 6000 µg de B, 50 µg de A y 6500 µg de B, o 50 µg de A y 7000 µg de B.

Las combinaciones de sustancia activa de A y B según la invención se administran preferentemente por inhalación o por aplicación nasal. Para este propósito, los ingredientes A y B se tienen que poner a disposición en formas inhalables. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de dosis medida que contienen propulsor o disoluciones inhalables libres de propulsor. Los polvos inhalables según la invención que contienen la combinación de sustancias activas A y B pueden consistir en las sustancias activas por sí solas o en una mezcla de las sustancias activas con excipientes fisiológicamente aceptables. Dentro del alcance de la presente invención, la expresión disoluciones inhalables libres de propulsor también incluye concentrados o disoluciones inhalables estériles listas para su uso. Las preparaciones según la invención pueden contener la combinación de sustancias activas A y B conjuntamente en una formulación o en dos formulaciones separadas. Estas formulaciones que se pueden usar dentro del alcance de la presente invención se describen con más detalle en la siguiente parte de la memoria descriptiva.

411 2

A) Polvo inhalable que contiene las combinaciones de sustancias activas A y B según la invención:

5 Los polvos inhalables según la invención pueden contener A y B por sí solos o en una mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables apropiados. Si las sustancias activas A y B están presentes en una mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables, se pueden usar los siguientes excipientes fisiológicamente aceptables para preparar estos polvos inhalables según la invención: monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y poli-sacáridos (por ejemplo, dextrano), polialcoholes (por ejemplo, sorbitol, manito, xilitol), sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes entre sí. Preferentemente, se usan mono- o di-sacáridos, mientras que es preferido el uso de lactosa o glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Para los propósitos de la invención, la lactosa es el excipiente particularmente preferido, mientras que la lactosa monohidrato es el más particularmente preferido.

15 Dentro del alcance de los polvos inhalables según la invención los excipientes tienen un tamaño de partícula medio máximo hasta de 250 μm , preferentemente entre 10 y 150 μm , lo más preferentemente entre 15 y 80 μm . A veces puede parecer apropiado añadir fracciones más finas de excipiente con un tamaño de partícula medio de 1 a 9 μm a los excipientes mencionados anteriormente. Estos excipientes más finos se seleccionan también del grupo de posibles excipientes listados aquí anteriormente. Finalmente, para preparar los polvos inhalables según la invención se añade a la mezcla de excipiente sustancia activa A y B micronizada, preferentemente con un tamaño de partícula medio de 0,5 a 10 μm , más preferentemente de 1 a 5 μm . Se conocen de la técnica anterior procedimientos para producir los polvos inhalables según la invención moliendo y micronizando y finalmente mezclando los ingredientes conjuntamente. Los polvos inhalables según la invención se pueden preparar y administrar en la forma de mezcla de polvo simple que contiene tanto A como B o en la forma de polvos inhalables separados que contienen solo A o B.

25 Los polvos inhalables según la invención se pueden administrar usando inhaladores conocidos en la técnica anterior. Los polvos inhalables según la invención que contienen un excipiente fisiológicamente aceptable además de A y B se pueden administrar, por ejemplo, por medio de inhaladores que suministran una dosis única de un suministro que usa una cámara de medida como se describe en el documento US 4570630A, o por otros medios tal como se describe en el documento DE 36 25 685A.

442
248

Los polvos inhalables según la invención que contienen A y B opcionalmente combinados con un excipiente fisiológicamente aceptable se pueden administrar, por ejemplo, con un inhalador conocido con el nombre Turbuhaler®, por ejemplo, con inhaladores como los descritos en el documento EP 237507 A, por ejemplo.

5 Preferentemente, los polvos inhalables según la invención que contienen excipiente fisiológicamente aceptable además de A y B se envasan en cápsulas (para producir los llamados inhalettes) que se usan en inhaladores como se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/28958.

10 Un inhalador particularmente preferido para administrar la combinación farmacéutica según la invención en inhalettes se muestra en la Figura 1.

El inhalador según la Figura 1 se caracteriza por un alojamiento 1 que contiene dos ventanas 2, una plataforma 3 en la que hay puertos de entrada de aire y que está provista de un filtro 5 fijado vía un alojamiento del filtro 4, una cámara 6 de inhalación conectada a la plataforma 3 en la que hay un botón 9 provisto de dos púas 7 agudas y

15 un contador movable hacia un muelle 8, una boquilla 12, que está conectada al alojamiento 1, la plataforma 3 y una cubierta 11 vía una varilla 10 para permitirle que se abra o cierre girando y tres agujeros 13 con diámetros por debajo de 1 mm en la región central alrededor de la cámara 6 de la cápsula y debajo del alojamiento del filtro 4 y el filtro 5.

20 El flujo de aire principal entra en el inhalador entre la plataforma 3 y la base 1 cerca del gozne. La plataforma tiene en este intervalo una anchura reducida, que forma la rendija de entrada para el aire. A continuación el flujo se invierte y entra en la cámara 6 de la cápsula por medio del tubo de entrada. El flujo se conduce a continuación adicionalmente a través del filtro y del soporte del filtro hasta la boquilla.

25 Una pequeña porción del flujo entra en el dispositivo entre la boquilla y la plataforma y fluye a continuación entre el soporte del filtro y la plataforma dentro de la corriente principal. Debido a las tolerancias de producción hay alguna indeterminación en este flujo debido a la anchura real de la rendija entre el soporte del filtro y la plataforma. En el caso de utensilios nuevos o revisados la resistencia al flujo del inhalador puede

30 estar por lo tanto un poco fuera del valor previsto. Para corregir esta desviación la plataforma tiene en su región central alrededor de la cámara 6 de la cápsula y por debajo del alojamiento 4 del filtro y del filtro 5 tres agujeros 13 con diámetros por debajo de 1 mm. A través de estos agujeros 13 fluye aire de la base hacia la principal corriente de aire y reduce de este modo ligeramente la resistencia de flujo del

35 inhalador. El diámetro real de estos agujeros 13 se puede escoger por inserciones

443
249

apropiadas en los utensilios de modo que la resistencia media de flujo se puede hacer igual al valor previsto.

Si los polvos inhalables según la invención se envasan en cápsulas (inhaladores) para el uso preferido descrito aquí, las cantidades envasadas dentro de cada cápsula deben ser de 1 a 30 mg, preferentemente de 3 a 20 mg, más particularmente de 5 a 10 mg de polvo inhalable por cápsula. Estas cápsulas contienen, según la invención, conjunta o separadamente, las dosis de A y B mencionadas aquí anteriormente para cada dosis unitaria.

B) Aerosoles de inhalación que funcionan con gas propulsor que contienen las combinaciones de sustancias activas A y B según la invención:

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor según la invención pueden contener sustancias A y B disueltas en el gas propulsor o en forma dispersa. A y B pueden estar en formulaciones separadas o en una única preparación, en la que A y B están ambas disueltas, ambas dispersas o solo un componente está disuelto y el otro está disperso. Los gases propulsores que se pueden usar para preparar los aerosoles de inhalación según la invención se conocen de la técnica anterior. Los gases propulsores apropiados se seleccionan entre hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano y halohidrocarburos tales derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores mencionados anteriormente se pueden usar por sí mismos o en una de sus mezclas. Los gases propulsores particularmente preferidos son derivados de alcano halogenado seleccionados de TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y sus mezclas.

Los aerosoles de inhalación que funcionan con propulsor según la invención pueden contener también otros ingredientes tales como co-disolventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y ajustes del pH. Todos estos ingredientes son conocidos en la técnica.

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor según la invención pueden contener hasta 5% en peso de la sustancia activa A y/o B. Los aerosoles según la invención contienen, por ejemplo, de 0,002 a 5 % en peso, de 0,01 a 3% en peso, de 0,015 a 2% en peso, de 0,1 a 2% en peso, de 0,5 a 2% en peso, o de 0,5 a 1,5% en peso de sustancia activa A y/o B. Si las sustancias activas A y/o B están presentes en forma dispersa, las partículas de sustancia activa preferentemente tienen un tamaño medio de partícula hasta 10 μm , preferentemente de 0,1 a 5 μm , más preferentemente de 1 a 5 μm .

Los aerosoles de inhalación que funcionan con propulsor según la invención mencionados anteriormente se pueden administrar usando inhaladores conocidos en la técnica (MDIs =inhaladores de dosis medida). Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de aerosoles que funcionan con propulsores tal como se describe aquí anteriormente combinados con uno o más inhaladores apropiados para administrar estos aerosoles. Además, la presente invención se refiere a inhaladores que están caracterizados porque contienen los aerosoles que contienen gas propulsor descritos anteriormente según la invención. La presente invención se refiere también a cartuchos que cuando están provistos de una válvula apropiada se pueden usar en un inhalador apropiado y que contienen uno de los anteriormente mencionados aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor según la invención. Los cartuchos apropiados y los métodos de llenar estos cartuchos con los aerosoles inhalables que contienen gas propulsor según la invención son conocidos de la técnica anterior.

C) Disoluciones o suspensiones inhalables libres de propulsor que contienen las combinaciones de sustancias activas A y B según la invención:

Es particularmente preferido usar la combinación de sustancia activa según la invención en forma de disoluciones y suspensiones inhalables libres de propulsor. El disolvente usado puede ser una disolución acuosa o alcohólica, preferentemente etanólica. El disolvente puede ser agua por sí sola o una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol comparada con agua no está limitada pero el máximo es hasta 70 por ciento en volumen, más particularmente hasta 60 por ciento en volumen y lo más preferentemente hasta 30 por ciento en volumen. El resto del volumen está compuesto de agua. Las disoluciones o suspensiones que contienen A y B, separadamente o conjuntamente, se ajustan a pH de 2 a 7, preferentemente de 2 a 5, usando ácidos apropiados. El pH se puede ajustar usando ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos apropiados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos particularmente apropiados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico, etc.. Los ácidos inorgánicos preferidos son los ácidos clorhídrico y sulfúrico. También es posible usar los ácidos que ya han formado una sal de adición de ácido con una de las sustancias activas. De los ácidos orgánicos, son preferidos ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, se pueden usar mezclas de los ácidos anteriores,

445
152

particularmente en el caso de ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades acidificantes, por ejemplo, como agentes aromatizantes, antioxidantes o complejantes, tal como ácido cítrico o ácido ascórbico, por ejemplo. Según la invención, es particularmente preferido usar ácido clorhídrico para ajustar el pH.

5 Según la invención, la adición de ácido edético (EDTA) o una de sus sales conocidas, edetato de sodio, como estabilizante o agente complejante es innecesaria en la presente formulación. Otras realizaciones pueden contener este compuesto o estos compuestos. En una realización preferida el contenido basado en edetato de sodio es menos de 100 mg/100 ml, preferentemente menos de 50 mg/100 ml, más
10 preferentemente menos de 20 mg/100 ml. Generalmente son preferidas las disoluciones inhalables en las que el contenido de edetato de sodio es de 0 a 10 mg/100 ml.

 Se pueden añadir codisolventes y/u otros excipientes a las disoluciones inhalables libres de propulsor. Los codisolventes preferidos son aquellos que
15 contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes – particularmente alcohol isopropílico, glicoles – particularmente propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicol-éter, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácido graso y polioxietileno. Los términos excipiente y aditivos en este contexto denotan cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no es una sustancia
20 activa pero que se puede formular con la sustancia o sustancias activas en el disolvente farmacológicamente apropiado para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de la sustancia activa.

 Preferentemente, estas sustancias no tienen efecto farmacológico o, con relación a la terapia deseada, no tienen efecto farmacológico apreciable o por lo
25 menos no deseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oléico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes complejantes, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la duración de almacenamiento de la formulación farmacéutica acabada, aromas, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en
30 la técnica. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables tales como cloruro de sodio como agentes isotónicos.

 Los excipientes preferidos incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico, por ejemplo, con tal de que no se haya usado ya para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares que se encuentran en el
35 cuerpo humano. Se pueden usar conservantes para proteger la formulación de la

446
252

contaminación con patógenos. Los conservantes apropiados son los que son conocidos en la técnica, particularmente cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato de sodio en la concentración conocida de la técnica anterior. Los conservantes mencionados anteriormente están preferentemente presentes en concentraciones hasta 50 mg/100 ml, más preferentemente entre 5 y 20 mg/100 ml.

Las formulaciones preferidas contienen, además del agua como disolvente y la combinación de sustancias activas A y B, solo cloruro de benzalconio y edetato de sodio. En otra realización preferida no está presente edetato de sodio.

Las disoluciones inhalables libres de propulsor según la invención se administran en particular usando inhaladores del tipo que son capaces de nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosis terapéutica en unos pocos segundos para producir un aerosol apropiado para inhalación terapéutica. Dentro del alcance de la presente invención, los inhaladores preferidos son aquellos en los que se puede nebulizar una cantidad de menos de 100 μ l, preferentemente menos de 50 μ l, más preferentemente entre 10 y 30 μ l de disolución de sustancia activa preferentemente en una acción de nebulización para formar un aerosol con un tamaño medio de partícula de menos de 20 μ m, preferentemente menos de 10 μ m, de tal modo que la parte inhalable del aerosol corresponde a la cantidad terapéuticamente efectiva.

Un aparato de este tipo para el suministro libre de propulsor de una cantidad medida de una composición farmacéutica líquida para inhalación se describe por ejemplo en la solicitud de patente internacional WO 91/14468 y también en WO 97/12687 (cf. en particular las Figuras 6a y 6b). Los nebulizadores (dispositivos) descritos aquí son conocidos con el nombre Respimat®.

Este nebulizador (Respimat®) se puede usar ventajosamente para producir los aerosoles inhalables según la invención que contienen la combinación de sustancias activas A y B. Debido a su forma cilíndrica y su tamaño manejable de menos de 9 a 15 cm de largo y 2 a 4 cm de ancho, este dispositivo puede ser llevado en cualquier momento por el paciente. El nebulizador pulveriza un volumen definido de formulación farmacéutica usando altas presiones a través de pequeñas toberas para producir aerosoles inhalables.

El atomizador preferido consiste esencialmente en una parte superior del alojamiento, un alojamiento de la bomba, una tobera, un mecanismo de bloqueo, un

alojamiento del muelle, un muelle y un recipiente de almacenamiento, caracterizado por

-un alojamiento de la bomba que está fijado en la parte superior del alojamiento y que comprende en un extremo un cuerpo de tobera con la tobera o disposición de toberas.

5 -un émbolo hueco con el cuerpo de la válvula.

-una brida de suministro de energía en la que se fija el émbolo hueco y que está localizada en la parte superior del alojamiento.

-un mecanismo de bloqueo situado en la parte superior del alojamiento.

10 -un alojamiento del muelle con el muelle contenido en él, que está montado giratoriamente sobre la parte superior del alojamiento por medio de un cojinete giratorio,

-una parte inferior del alojamiento que está dispuesta sobre el alojamiento del muelle en la dirección axial.

15 El émbolo hueco con el cuerpo de la válvula corresponde a un dispositivo descrito en el documento WO 97/12687. Sobresale parcialmente dentro del cilindro del alojamiento de la bomba y es movable axialmente dentro del cilindro. Se hace referencia en particular a las Figuras 1 a 4, especialmente la Figura 3, y las partes relevantes de la descripción. El émbolo hueco con el cuerpo de la bomba ejerce una presión de 5 a 60 MPa, preferentemente de 10 a 60 MPa sobre el fluido, la cantidad
20 medida de disolución de sustancia activa, en su extremo de alta presión en el momento en el que se actúa sobre el muelle. Son preferidos los volúmenes de 10 a 50 microlitros, mientras que los volúmenes de 10 a 20 microlitros son particularmente preferidos y un volumen de 15 microlitros por pulverización es el más particularmente preferido.

25 El cuerpo de la válvula está preferentemente montado en el extremo del émbolo hueco que mira hacia el cuerpo de la válvula.

La tobera en el cuerpo de la tobera está preferentemente microestructurado, es decir, producido por microtecnología. Los cuerpos de válvula microestructurada se describen por ejemplo en el documento WO-94/07607, se hace referencia por este
30 motivo a los contenidos de esta memoria descriptiva, particularmente la Figura 1 en ella y la descripción asociada.

El cuerpo de la válvula consiste por ejemplo en dos láminas de vidrio y/o silicio firmemente unidas conjuntamente, por lo menos una de las cuales tiene uno o más canales microestructurados que conectan el extremo de entrada de la tobera al
35 extremo de salida de la tobera. En el extremo de salida de la tobera hay por lo menos

4483
23

una abertura redonda o no redonda de 2 a 10 micrómetros de profundidad y de 5 a 15 micrómetros de ancho, siendo preferentemente la profundidad de 4,5 a 6,5 micrómetros mientras que la longitud es preferentemente de 7 a 9 micrómetros.

5 En el caso de una pluralidad de aberturas de la tobera, preferentemente dos, las direcciones de pulverización de las toberas en el cuerpo de la tobera se pueden extender paralelas unas a otras o pueden estar inclinadas unas en relación con otras en la dirección de la abertura de la tobera. En un cuerpo de tobera por lo menos con dos aberturas de tobera en el extremo de salida las direcciones de pulverización pueden ser con un ángulo de 20 a 160° unas respecto de otras, preferentemente de 60
10 a 150°, lo más preferentemente de 80 a 100°. Las aberturas de la tobera se disponen preferentemente con un espaciado de 10 a 200 micrómetros, más preferentemente con un espaciado de 10 a 100 micrómetros, lo más preferentemente de 30 a 70 micrómetros. Los espaciados de 50 micrómetros son los más preferidos. Las direcciones de pulverización por lo tanto confluirán en la vecindad de las aberturas de
15 pulverización. La preparación farmacéutica líquida golpea el cuerpo de la tobera con una presión de entrada hasta de 600 bar, preferentemente de 200 a 300 bar, y se atomiza en forma de un aerosol inhalable a través de las aberturas de la tobera. Los tamaños de partícula o de gota preferidos del aerosol son hasta de 20 micrómetros, preferentemente de 3 a 10 micrómetros.

20 El mecanismo de bloqueo contiene un muelle, preferentemente un muelle de compresión cilíndrico helicoidal, como almacén de energía mecánica. El muelle actúa sobre la brida de suministro de energía, como miembro de acción, el movimiento del cual está determinado por la posición de un miembro de bloqueo. El recorrido de la brida de suministro de energía está limitado precisamente por un tope superior e
25 inferior. El muelle se carga preferentemente, vía un engranaje multiplicador de potencia, por ejemplo, un engranaje de empuje helicoidal, por medio de un giro externo que se produce cuando la parte superior del alojamiento se gira contra el alojamiento del muelle en la parte inferior del alojamiento. En este caso, la parte superior del alojamiento y la brida de suministro de energía tienen un engranaje
30 sencillo o múltiple en forma de V.

El miembro de bloqueo con superficies de bloqueo que se enganchan está dispuesto en un anillo alrededor de la brida de suministro de energía. Consiste, por ejemplo, en un anillo de plástico o metal que es inherente radial y elásticamente deformable. El anillo se dispone en un plano a ángulos rectos con el eje del
35 atomizador. Después de la carga del muelle, las superficies de bloqueo del miembro

4495

de bloqueo se mueven dentro del camino de la brida suministro de energía y evitan que el muelle se relaje. El miembro de bloqueo se acciona por medio de un botón. El botón de accionamiento está conectado o acoplado al miembro de bloqueo. Para accionar el mecanismo de bloqueo, el botón de accionamiento se mueve paralelo al plano anular, preferentemente dentro del atomizador, esto provoca que el anillo deformable se deforme en el plano anular. Los detalles de la construcción del mecanismo de bloqueo se dan en el documento WO 97/20590.

La parte inferior del alojamiento se empuja axialmente sobre el alojamiento del muelle y cubre el soporte, el impulsor de la aguja y el recipiente de almacenamiento para el fluido.

Cuando se acciona el atomizador la parte superior del alojamiento se hace girar con relación a la parte inferior del alojamiento, llevando la parte inferior del alojamiento consigo el alojamiento del muelle. El muelle se comprime y carga con ello por medio del engranaje de empuje helicoidal y el mecanismo de bloqueo se encaja automáticamente. El ángulo de rotación es preferentemente un número entero fracción de 360 grados, por ejemplo, 180 grados. Al mismo tiempo que el muelle se carga, la parte de suministro de energía en la parte superior del alojamiento se mueve a lo largo una distancia dada, el émbolo hueco se retira dentro del cilindro en el alojamiento de la bomba, como resultado de lo cual se absorbe algo del fluido del recipiente de almacenamiento y dentro de la cámara de alta presión enfrente de la tobera.

Si se desea, varios recipientes de almacenamiento intercambiables que contienen el fluido que se va a atomizar se pueden introducir empujando dentro del atomizador uno tras otro y usar en sucesión. El recipiente de almacenamiento contiene la preparación de aerosol acuoso según la invención.

El procedimiento de atomización se inicia presionado suavemente sobre el botón de accionamiento. Como resultado, el mecanismo de bloqueo abre el camino para el miembro de suministro de energía. El muelle cargado empuja el émbolo dentro del cilindro del alojamiento de la bomba. El fluido abandona la tobera del atomizador en forma atomizada.

Se describen detalles adicionales de construcción en las solicitudes PCT WO 97/12683 y WO 97/20590, a las que se hace referencia aquí.

Los componentes del atomizador (nebulizador) están hechos de un material que es apropiado para su propósito. El alojamiento del atomizador y, si su funcionamiento lo permite, otras partes también están preferentemente hechas de

plásticos, por ejemplo, por moldeo por inyección. Para propósitos medicinales se usan materiales fisiológicamente seguros.

Las Figuras 2a/b adjuntas a esta solicitud de patente, que son idénticas a las Figuras 6a/b del documento WO 97/12687, muestran el nebulizador (Respimat®) que se puede usar ventajosamente para inhalar las preparaciones de aerosol acuoso según la invención.

La Figura 2a muestra una sección longitudinal a lo largo del atomizador con el muelle cargado mientras que la Figura 2b muestra una sección longitudinal a lo largo del atomizador con el muelle relajado.

La parte superior (51) del alojamiento contiene el alojamiento (52) de la bomba en el extremo del cual está montado el soporte (53) para la tobera del atomizador. En el soporte está el cuerpo de la tobera (54) y un filtro (55). El émbolo (57) hueco fijado en la brida (56) de suministro de energía del mecanismo de bloqueo penetra parcialmente dentro del cilindro del alojamiento de la bomba. En su extremo el émbolo hueco lleva el cuerpo (58) de la válvula. El émbolo hueco está sellado por medio del sello (59). Dentro de la parte superior del alojamiento está el tope (60) con el que está en contacto la brida de suministro de energía cuando el muelle está relajado. En la brida de suministro de energía está el tope (61) con el que está en contacto la brida de suministro de energía cuando el muelle está cargado. Después de la carga del muelle el miembro (62) de bloqueo se mueve entre el tope (61) y un soporte (63) en la parte superior del alojamiento. El botón (64) de accionamiento está conectado al miembro de bloqueo. La parte superior del alojamiento termina en la boquilla (65) y está cerrada herméticamente por medio de la cubierta (66) protectora que se puede colocar sobre ella.

El alojamiento (67) del muelle con el muelle (68) de compresión está montado giratoriamente sobre la parte superior del alojamiento por medio de las lengüetas de resorte (69) y cojinete giratorio. La parte (70) inferior del alojamiento se empuja sobre el alojamiento del muelle. Dentro del alojamiento del muelle está el recipiente (71) de almacenamiento intercambiable para el fluido (72) que se va a atomizar. El recipiente de almacenamiento está cerrado por medio del tapón (73) a través del que el émbolo hueco se proyecta dentro del recipiente de almacenamiento y se sumerge por su extremo en el fluido (suministro de disolución de sustancia activa).

La aguja (74) para el contador mecánico está montada en la cubierta del alojamiento del muelle. En el extremo de la aguja mirando hacia la parte superior del alojamiento está el piñón (75) de arrastre. El cursor (76) se apoya en la aguja.

421
256

El nebulizador descrito anteriormente es apropiado para nebulizar las preparaciones de aerosol según la invención para producir un aerosol apropiado para inhalación. Si la formulación según la invención se nebuliza usando el método descrito anteriormente (Respimat®) la cantidad suministrada debe corresponder a una cantidad definida con una tolerancia de no más del 25%, preferentemente el 20% de esta cantidad por lo menos en el 97%, preferentemente por lo menos el 98% de todas las operaciones del inhalador (funcionamientos de pulverización). Preferentemente, entre 5 y 30 mg de formulación, lo más preferentemente entre 5 y 20 mg de formulación se suministran como una masa definida en cada funcionamiento.

Sin embargo, la formulación según la invención se puede nebulizar también por medio de inhaladores distintos de los descritos anteriormente, por ejemplo, inhaladores de corriente de chorro u otros nebulizadores estacionarios.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas en forma de disoluciones o suspensiones inhalables libres de propulsor como se describe anteriormente combinado con un dispositivo apropiado para administrar estas formulaciones, preferentemente en conjunción con el Respimat®. Preferentemente, la invención se refiere a disoluciones o suspensiones inhalables libres de propulsor caracterizadas por la combinación de sustancias activas A y B según la invención en conjunción con el dispositivo conocido por el nombre Respimat®. Además, la presente invención se refiere a los dispositivos para inhalación anteriormente mencionados, preferentemente el Respimat®, caracterizados porque contienen las disoluciones o suspensiones inhalables libres de propulsor según la invención como se describe aquí anteriormente.

Las disoluciones inhalables que contienen las sustancias activas A y B en una única preparación son preferidas según la invención. El término preparación también incluye la que contiene ambos ingredientes A y B en cartuchos de dos cámaras como se describe por ejemplo en el documento WO 00/23037. Aquí se hace referencia a esta publicación en su totalidad.

Las disoluciones o suspensiones inhalables libres de propulsor según la invención pueden tomar la forma de concentrados o de disoluciones o suspensiones inhalables estériles listas para su uso, además de las disoluciones o suspensiones anteriormente mencionadas diseñadas para su uso en un Respimat®. Las formulaciones listas para su uso se pueden producir de concentrados, por ejemplo, por la adición de disoluciones salinas isotónicas. Las formulaciones estériles listas para su uso se pueden administrar usando nebulizadores que funcionan con energía fijos o

portátiles que producen aerosoles inhalables por medio de ultrasonido o aire comprimido por el principio Venturi u otros principios.

5 Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en la forma de disoluciones o suspensiones inhalables libres de propulsor como se describe aquí anteriormente que toman la forma de concentrados o formulaciones estériles listas para su uso, combinado con un dispositivo apropiado para administrar estas disoluciones, caracterizado porque el dispositivo es un nebulizador que funciona con energía, portátil o aislado, que produce aerosoles inhalables por medio de ultrasonido o aire comprimido por el principio Venturi u otros métodos.

10 Los Ejemplos que siguen sirven para ilustrar la presente invención con más detalle sin restringir el alcance de la invención a las siguientes realizaciones a modo de ejemplo.

Materiales de partida

15 **Bromuro de tiotropio**

El bromuro de tiotropio usado en los siguientes ejemplos de formulaciones se puede obtener como se describe en la solicitud de patente europea 418 716 A1.

20 Para preparar los polvos inhalables según la invención, se puede usar también bromuro de tiotropio monohidrato cristalino. Este bromuro de tiotropio monohidrato cristalino se puede obtener por el método descrito a continuación. Se colocan 15,0 g de bromuro de tiotropio en 25,7 kg de agua en un recipiente de reacción apropiado. La mezcla se calienta hasta 80-90°C y se agita a temperatura constante hasta que se forma una disolución transparente. Se suspende carbón vegetal activado (0,8 kg) humedecido con agua en 4,4 kg de agua, esta mezcla se añade a la disolución que contiene el bromuro de tiotropio y la mezcla resultante se lava con 4,3 kg de agua. La mezcla obtenida de este modo se agita por lo menos durante 15 minutos a 80-90°C y a continuación se filtra a través de un filtro calentado en un aparato precalentado a una temperatura externa de 70°C. El filtro se lava con 8,6 kg de agua. Los contenidos del aparato se enfrían a 3-5°C por cada 20 minutos hasta una temperatura de 20-25°C. El aparato se enfría adicionalmente hasta 10-15°C usando agua fría y se completa la cristalización agitando por lo menos durante otra hora. Los cristales se aíslan usando un secador de filtro de succión, la suspensión de cristales aislada se lava con 9 litros de agua fría (10-15°C) y acetona fría (10-15°C). Los cristales obtenidos se secan a 25°C en corriente de nitrógeno durante un periodo de 2 horas.

35 Rendimiento: 13,4 kg de bromuro de tiotropio monohidrato (86% del teórico).

23/4/23

El bromuro de tiotropio monohidrato cristalino obtenido de este modo se microniza por métodos conocidos para preparar la sustancia activa en forma del tamaño medio de partícula correspondiente a las especificaciones según la invención.

Ejemplos de formulaciones

5 Polvos inhalables:

1)

Ingredientes	µg por cápsula
componente <u>A</u> (bromuro de tiotropio)	10,8
componente <u>B</u> (ejemplo 1)	3500
Lactosa	3489,2
Total	7000

2)

Ingredientes	µg por cápsula
componente <u>A</u> (bromuro de tiotropio)	21,7
componente <u>B</u> (ejemplo 1)	3000
Lactosa	3978,3
Total	7000

10

3)

Ingredientes	µg por cápsula
componente <u>A</u> (bromuro de tiotropio x H ₂ O)	22,5
componente <u>B</u> (ejemplo 1)	5000
Lactosa	4022,5
Total	10000

25 424

4)

Ingredientes	μg por cápsula
componente <u>A</u> (bromuro de tiotropio x H_2O)	22,5
componente <u>B</u> (ejemplo 2)	5000
Lactosa	1977,5
Total	7000

5)

5

Ingredientes	μg por cápsula
componente <u>A</u> (bromuro de tiotropio x H_2O)	22,5
componente <u>B</u> (ejemplo 1)	5000
Total	5022,5

6)

Ingredientes	μg por cápsula
componente <u>A</u> (bromuro de tiotropio x H_2O)	22,5
componente <u>B</u> (ejemplo 2)	5000
Total	5022,5

10

7)

Ingredientes	μg por cápsula
componente <u>A</u> (bromuro de tiotropio)	10,8
componente <u>B</u> (ejemplo 2)	3500
Lactosa	3489,2
Total	7000

260 425

8)

Ingredientes	μg por cápsula
componente <u>A</u> (bromuro de tiotropio)	21,7
componente <u>B</u> (ejemplo 2)	3000
Lactosa	3978,3
Total	7000

9)

5

Ingredientes	μg por cápsula
componente <u>A</u> (bromuro de tiotropio x H_2O)	22,5
componente <u>B</u> (ejemplo 3)	5000
Lactosa	4022,5
Total	10000

10)

Ingredientes	μg por cápsula
componente <u>A</u> (bromuro de tiotropio x H_2O)	22,5
componente <u>B</u> (ejemplo 3)	5000
Total	5022,5

26 426

REIVINDICACIONES

1. Composiciones farmacéuticas caracterizadas porque contienen uno o más anticolinérgicos (A) combinados con uno o más inhibidores (B) de la p38 quinasa, opcionalmente en la forma de enantiómeros, mezclas de los enantiómeros o en la forma de sus racematos, opcionalmente en la forma de los solvatos o hidratos y opcionalmente conjuntamente con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque las sustancias activas A y B están presentes conjuntamente en una única formulación o en dos formulaciones separadas.

3. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque A se selecciona entre las sales de tiotropio, sales de oxitropio o sales de ipratropio.

4. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque A está presente en forma de cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o paratoluenosulfonato, preferentemente en forma de bromuro.

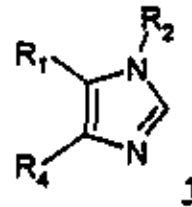
5. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el inhibidor B de la p38 quinasa se selecciona del grupo de compuestos descritos en las patentes de EE.UU. 5.716.972, 5.686.455, 5.656.844, 5.593.992, 5.593.991, 5.663.334, 5.670.527, 5.559.137, 5.568.903, 5.739.143, 5.756.499, 6.277.989, 6.340.685 y 5.716.955 y solicitudes PCT WO 92/12154, WO 94/19350, WO 95/09853, WO 95/09851, WO 95/09847, WO 95/09852, WO 97/25048, WO 97/25047, WO 97/33883, WO 97/35856, WO 97/35855, WO 97/36587, WO 97/47618, WO 97/16442, WO 97/16441, WO 97/12876, WO 98/25819, WO 98/06715, WO 98/07425, WO 98/28292, WO 98/56377, WO 98/07986, WO 98/56377, WO 98/22109, WO 98/24782, WO 98/24780, WO 98/22457, WO 98/52558, WO 98/52559, WO 98/52941, WO 98/52937, WO 98/52940, WO 98/56788, WO 98/27098, WO 98/47892, WO 98/47899, WO 98/50356, WO 98/32733, WO 99/58523, WO 99/01452, WO 99/01131, WO 99/01130, WO 99/01136, WO 99/17776, WO 99/32121, WO 99/58502, WO 99/58523, WO 99/57101, WO 99/61426, WO 99/59960, WO 99/59959, WO 99/00357, WO 99/03837, WO 99/01441, WO 99/01449, WO 99/03484, WO 99/15164, WO 99/32110, WO 99/32111, WO 99/32463, WO 99/64400, WO 99/43680, WO 99/17204, WO 99/25717, WO 99/50238, WO 99/61437, WO 99/61440, WO 00/26209, WO 00/18738, WO 00/17175, WO 00/20402, WO 00/01688, WO 00/07980, WO 00/07991, WO 00/05563, WO 00/12074, WO 00/12497, WO 00/31072, WO 00/31063, WO 00/23072, WO 00/31065, WO 00/35911, WO 00/39116, WO 00/43384,

WO 00/41698, WO 00/69848, WO 00/26209, WO 00/63204, WO 00/07985, WO 00/59904, WO 00/71535, WO 00/10563, WO 00/25791, WO 00/55152, WO 00/55139, WO 00/17204, WO 00/36096, WO 00/55120, WO 00/55153, WO 00/56738, WO 01/21591, WO 01/29041, WO 01/29042, WO 01/62731, WO 01/05744, WO 01/05745, WO 01/05746, WO 01/05749, WO 01/05751, WO 01/27315, WO 01/42189, WO 01/00208, WO 01/42241, WO 01/34605, WO 01/47897, WO 01/64676, WO 01/37837, WO 01/38312, WO 01/38313, WO 01/36403, WO 01/38314, WO 01/47921, WO 01/27089, DE 19842833, y JP 2000 86657

6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque el inhibidor B de la p38 quinasa descrito en los documentos

US 6,277,989, US 6,340,685, WO 00/12074, WO 00/12497, WO 00/59904, WO 00/71535, WO 01/64676, WO 99/61426, WO 00/10563, WO 00/25791, WO 01/37837, WO 01/38312, WO 01/38313, WO 01/38314, WO 01/47921, WO 99/61437, WO 99/61440, WO 00/17175, WO 00/17204, WO 00/36096, WO 98/27098, WO 99/00357, WO 99/58502, WO 99/64400, WO 99/01131, WO 00/43384, WO 00/55152, WO 00/55139, y WO 01/36403.

7. Una composición farmacéutica según la invención 6, caracterizada porque el inhibidor B de la p38 quinasa es un compuesto de fórmula 1



en la que

R_1 es 4-piridilo, pirimidinilo, 4-piridazinilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, quinollilo, isoquinolinilo, o anillo quinazolin-4-ilo, anillo que está sustituido con $Y-R_2$ y opcionalmente con un sustituyente independiente adicional seleccionado de alquilo de C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , alquilsulfinito de C_{1-4} , CH_2OR_{12} , amino, mono- y di-amino sustituido con alquilo de C_{1-4} , un anillo N-heterocíclico, anillo que tiene de 5 a 7 miembros y opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_{15} , $N(R_{10})C(O)R_b$ o NHR_a ;

Y es oxígeno o azufre;

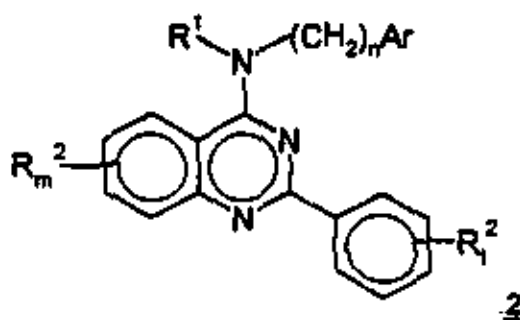
R_4 es fenilo, naft-1-ilo o naftilo, o un heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona

3 428

- independientemente, y que, para un sustituyente 4-fenilo, 4-naft-1-ilo, 5-naft-2-ilo o 6-naft-2-ilo, es halógeno, ciano, nitro, $C(Z)NR_7R_{17}$, $C(Z)OR_{16}$, $(CR_{10}R_{20})_vCOR_{12}$, SR_5 , SOR_5 , OR_{12} , alquilo de C_{1-4} sustituido con halógeno, alquilo de C_{1-4} , $ZC(Z)R_{12}$, $NR_{10}C(Z)R_{16}$ o $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ y que, para otras
- 5 posiciones de sustitución, es halógeno, ciano, $C(Z)NR_{13}R_{14}$, $C(Z)OR_3$, $(CR_{10}R_{20})_mCOR_3$, $S(O)_mR_3$, OR_3 , alquilo de C_{1-4} sustituido con halógeno, alquilo de C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_mR_{10}C(Z)R_3$, $NR_{10}S(O)_mR_6$, $NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$, $ZC(Z)R_3$ o $(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$;
- Z es oxígeno o azufre;
- 10 n es un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- m es 0, o número entero 1 o 2;
- m' es un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
- m'' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 5;
- v es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 2;
- 15 R_2 es $-C(H)(A)(R_{22})$;
- A es un anillo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o A es alquilo de C_{1-10} sustituido;
- R_{22} es un alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido;
- R_3 es arilo, aril-alquilo de C_{1-6} , heterociclo, heterociclil-alquilo de C_{1-6} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-6} , en el que cada uno de estos restos puede estar
- 20 opcionalmente sustituido;
- R_6 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterociclilo o heterociclil-alquilo de C_{1-4} , en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
- 25 R_9 es heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-10} o R_5 ;
- R_8 es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , alquinilo de C_{2-4} o NR_7R_{17} , excluyendo los restos SR_8 que son SNR_7R_{17} y SOR_8 que son SOH ;
- R_4 es hidrógeno, un catión farmacéuticamente aceptable, alquilo de C_{1-10} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de
- 30 C_{1-4} , heterociclilo, arilo o alcanilo de C_{1-10} ;
- R_7 y R_{17} se seleccionan independientemente cada uno de hidrógeno o alquilo de C_{1-4} o R_7 y R_{17} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, anillo que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_{15} ;

2
N 429

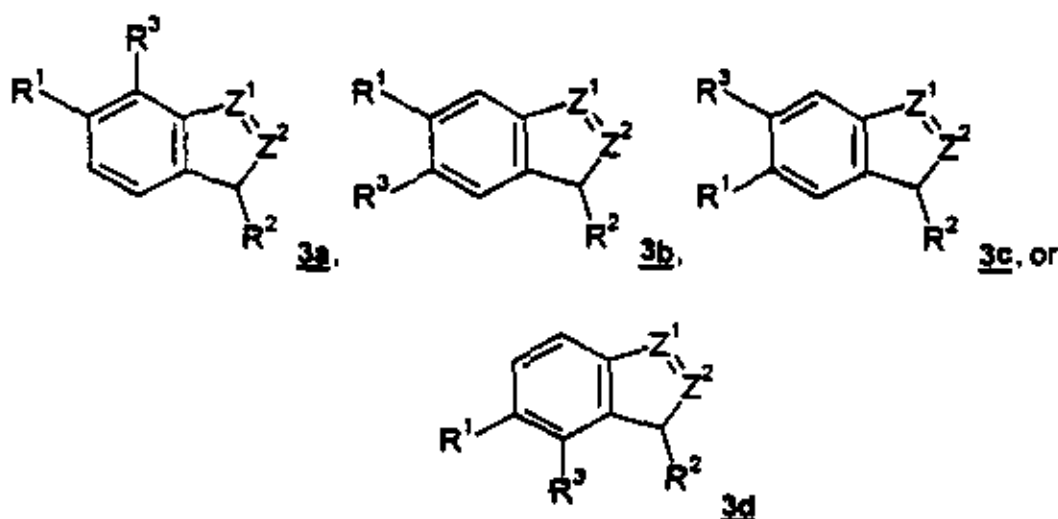
- R_8 es alquilo de C_{1-10} , alquilo de C_{1-10} sustituido con halógeno; alqueno de C_{2-10} , alqueno de C_{2-10} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalqueno de C_{3-7} , aro, aril-alquilo de C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$; en el que el aro, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido;
- R_9 es hidrógeno, $C(Z)R_{11}$ o alquilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido, $S(O)_2R_{18}$, aro opcionalmente sustituido o aril-alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido;
- R_{10} y R_{20} se seleccionan independientemente cada uno de hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;
- R_{11} es hidrógeno, alquilo de C_{1-10} , cicloalquilo de C_{3-7} , heterociclilo, heterociclit-alquilo de C_{1-10} , aro, aril-alquilo de C_{1-10} , heteroarilo o heteroaril-alquilo de C_{1-10} , en el que estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos;
- R_{12} es hidrógeno o R_{18} ;
- R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente cada uno de hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, aro opcionalmente sustituido o aril-alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, o junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, anillo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_6 ;
- R_{15} es R_{10} o $C(Z)$ -alquilo de C_{1-4} ;
- R_{16} es alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} sustituido con halógeno, o cicloalquilo de C_{3-7} ;
- R_{18} es alquilo de C_{1-10} , cicloalquilo de C_{3-7} , heterociclilo, aro, aril-alquilo de C_{1-10} , heterociclilo, heterociclit-alquilo de C_{1-10} , heteroarilo o heteroaril-alquilo de C_{1-10} ; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- B. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el inhibidor B de la p38 quinasa es un compuesto de fórmula 2



en la que

470
265

- R^1 es H, alquilo de C_{1-6} , o arilalquilo opcionalmente sustituido en el grupo arilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo de C_{1-6} , halo, OR, NR_2 , SR, -OOCR, -NROCR, RCO, -COOR, -CONR₂, -SO₂NR₂, CN, CF₃ y NO₂, en el que cada R es independientemente H o alquilo inferior (C_{1-4});
- 5 cada R^2 es independientemente alquilo de C_{1-6} , halo, OR, SR, OOCR, NROCR, COOR, RCO, CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ o NO₂, en el que cada R es independientemente H o alquilo inferior (C_{1-4});
- cada uno de l, m y n es independientemente 0, 1 o 2; y
- Ar es fenilo, 2-, 3- o 4-píndilo, indolilo, 2- o 4-pirimidilo, o benzimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, N-arilo, NH-arilo, halo, OR, NR_2 , SR, -OOCR, -NROCR, RCO, -COOR, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ o NO₂ opcionalmente sustituido, en el que cada R es independientemente H o alquilo de C_{1-4} , o sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 10
- 15 9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el inhibidor B de la p38 quinasa es un compuesto de fórmula 3a, 3b, 3c, o 3d

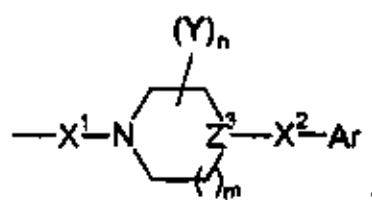


- 20 y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- en las que cada uno de Z^1 y Z^2 es independientemente CR⁴ o N;
- en el que cada R^4 se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-6} ;
- en el que dicho alquilo opcionalmente incluye uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, y en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OR, SR, NR_2 , RCO, COOR, CONR₂, OOCR, NROCR, CN, =O, un anillo carbocíclico saturado de 5 o 6 miembros o anillo heterocíclico que contiene 1-2 N, y un anillo aromático de 6 miembros que contiene
- 25

431
268

opcionalmente 1-2 heteroátomos de N, en los que R en los sustituyentes opcionales precedentes es H o alquilo de C₁₋₆;

R¹ es



5

en la que

X¹ es CO, SO, CHOH o SO₂;

m es 1;

Y es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o arilalquilo opcionalmente sustituido;

10

n es 0, 1 o 2;

Z³ es N;

X² es CH o CH₂; y

15

Ar consiste en uno o dos restos fenilo directamente unidos a X², estando dichos uno o dos restos fenilo opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de halo, nitro, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₁₋₆, CN, CF₃, RCO, COOR, CONR₂, NR₂, OR, SR, OOCR, NROCR, (en los que R en los anteriores es H o alquilo de C₁₋₆), y fenilo, el mismo opcionalmente sustituido con los sustituyentes anteriores;

20

R² se selecciona de H, y alquilo de C₁₋₆;

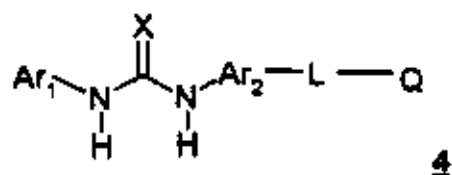
en el que dicho alquilo opcionalmente incluye uno o más heteroátomos que se seleccionan de O, S, y N, y en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OR, SR, NR₂, RCO, COOR, CONR₂, OOCR, NROCR, (en los que R en los anteriores es H o alquilo de C₁₋₆), CN, =O, un anillo carbocíclico saturado de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico que contiene 1-2 N, y un anillo aromático de 6 miembros que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos de N;

25

R³ es H, halo, NO₂, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₁₋₆, CN, OR, SR, NR₂, RCO, COOR, CONR₂, OOCR o NROCR en los que R es H o alquilo de C₁₋₆.

30

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque el inhibidor B de la p38 quinasa es un compuesto de fórmula 4

432
26

en la que

- 5 **Ar₁** es un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno; y en el que **Ar₁** puede estar substituido con uno o más **R₁**, **R₂** o **R₃**;
- Ar₂** es fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, benzimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno substituido con uno a tres grupos **R₂**;
- 10 **L**, un grupo de unión, es una cadena de carbono de C₁₋₁₀ saturada o sin saturar ramificada o sin ramificar, en la que uno o más grupos metileno están opcional e independientemente reemplazados por O, N o S; y en el que dicho grupo de unión está opcionalmente substituido con 0-2 grupos
- 15 o oxo y uno o más alquilo de C₁₋₄ ramificado o sin ramificar que puede estar substituido con uno o más átomos de halógeno;
- Q** se selecciona del grupo que consiste en:
- 20 d) fenilo, naftilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, benzimidazol, furano, tiofeno, pirano, naftiridina, oxazo[4,5-b]piridina e imidazo[4,5-b]piridina, que están opcionalmente substituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, hidroxil, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino, alquil de C₁₋₅-S(O)_m y fenilamino en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alquilo de C₁₋₄ y alcoxi de C₁₋₄;
- 25 e) tetrahidropirano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolinasulfóxido, tiomorfolinasulfona, piperidina, piperidinona, tetrahidropirimidona, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentametenosulfóxido, pentametenosulfona, sulfuro de tetrametileno, tetrametenosulfóxido y tetrametenosulfona que están
- 30 opcionalmente substituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, hidroxil, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino-alquilo de C₁₋₃, fenilamino-alquilo de C₁₋₃ y alcoxi de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₃;

433
268

- 5 f) alcoxi de C_{1-6} , amina secundaria o terciaria en la que el nitrógeno del amino está covalentemente unido a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y alcoxialquilo de C_{1-5} y fenilo en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí o mono- o di(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O) $_n$, fenil-S(O) $_n$, en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;
- 10 R₁ se selecciona del grupo que consiste en:
- 15 (g) alquilo de C_{3-10} ramificado o sin ramificar, que puede estar parcial o completamente halogenado, y opcionalmente substituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, estando substituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo de C_{3-8} , cicloalquenilo de C_{6-8} , hidroxí, ciano, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente
- 20 halogenado, $NH_2C(O)$ y di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;
- 25 (h) cicloalquilo de C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, que puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado y que puede opcionalmente estar substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos seleccionados independientemente de O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ y NH;
- 30 (i) alquenilo de C_{3-10} ramificado que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y que está opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-5} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos, siendo cada uno de tales grupos heterocíclicos seleccionado independientemente del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico substituido con 0
- 35 a 5 grupos seleccionados de halógeno, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar

434
26

- que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;
- 5 (j) cicloalquenilo de C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- 10 (k) ciano; y,
- (l) metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo;
- R_2 se selecciona del grupo que consiste en:
- un alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroilo, alcoxi de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, que puede estar parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo y fenilsulfonilo;
- 15 R_3 se selecciona del grupo que consiste en:
- g) un fenilo, naftilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pindazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo y indazolilo; en el que tal fenilo, naftilo o grupo heterocíclico está opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en un alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo,
- 20 fenil-alquilo de C_{1-6} , naftil-alquilo de C_{1-6} , halo, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroalquilo en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterociclamino en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono- o di-
- 25
- 30
- 35

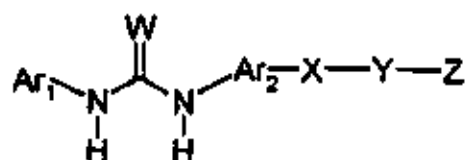
435
230

(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de C_{1-5} -C(O)-alquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-3} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , amino-S(O)₂, di-(alquil de C_{1-3})amino-S(O)₂, R₄-alquilo de C_{1-6} , R₅-alcoxi de C_{1-5} , R₆-C(O)-alquilo de C_{1-5} y R₇-alquil de C_{1-5} (R₈)N;

- 5 h) un anillo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterociclilo condensado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina,
- 10 ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobenzimidazol, ciclohexanobenzimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en el que el anillo condensado o anillo heterociclilo condensado está substituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados de fenilo, naftilo y heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo de C_{1-6}
- 20 ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halo, ciano, alquiloxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi en el que el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterocicilamino en el que el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente,
- 25 NH₂C(O), un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de C_{1-4} -OC(O), alquil de C_{1-5} -C(O)-alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, un amino-alquilo de C_{1-3} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , R₉-alquilo de C_{1-6} , R₁₀-alcoxi de C_{1-5} , R₁₁-C(O)-alquilo de C_{1-6} , y R₁₂-alquil de C_{1-5} (R₁₃)N;
- 30 i) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, que el cicloalquilo puede opcionalmente estar parcial o totalmente halogenado y que puede opcionalmente estar substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;

436
27

- j) cicloalquenilo de C_{6-7} , seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ; y
- 5 k) acetilo, aroilo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo;
- l) alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- o R_1 y R_2 tomados conjuntamente pueden opcionalmente formar un fenilo condensado o anillo piridinilo.
- 10 y en el que cada R_8 , R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- 15 morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;
- $m = 0, 1, 2$
- $n = 0, 1, 2$;
- $t = 0, 1, 2$;
- $X = O$ o S y sus ácidos o sales fisiológicamente aceptables.
- 20 11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el inhibidor B de la p38 quinasa es un compuesto de fórmula 5

5

en la que:

- 25 Ar_1 se selecciona del grupo que consiste en:
pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno;
en el que Ar_1 puede estar sustituido con uno o más R_1 , R_2 o R_3 ;
- Ar_2 es:
fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolina,
30 tetrahydroisoquinolina, benzimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol,
estando cada uno opcionalmente sustituido con cero a tres grupos R_2 ;
- X es:

437
262

a) un cicloalquilo o cicloalquenilo de C_{3-8} opcionalmente substituido con 0-2 grupos oxo o 0-3 alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, alcoxi de C_{1-4} , o cadenas de alquilamino de C_{1-4} ;

5 b) fenilo, furano, tiofeno, pirrol, imidazolilo, piridina, pirimidina, piridinona, dihidropiridinona, maleimida, dihidromaleimida, piperidina, piperazina o pirazina, estando cada uno opcional e independientemente substituido con 0-3 alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, alcoxi de C_{1-4} , hidroxi, nitrito, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m o halógeno;

Y es:

10 un enlace o una cadena de carbono de C_{1-4} ramificada o sin ramificar saturada o sin saturar opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en la que uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, S(O), S(O)₂ o S y en la que Y está opcional e independientemente substituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar que puede estar substituido con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

20 a) fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, furano, tiofeno, pirano, que están opcionalmente substituidos con uno a tres grupos que consisten en halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , hidroxi, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m COOH y fenilamino en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ;

25 b) tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolinasulfóxido, piperidina, piperidinona, piperazina, tetrahidropirimidona, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentametilenosulfóxido, pentametilenosulfona, sulfuro de tetrametileno, tetrametilenosulfóxido o tetrametilenosulfona que están opcionalmente substituidos con uno a tres grupos que consisten en nitrilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , hidroxi, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-3} , fenilamino-alquilo de C_{1-3} y alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} ;

30 c) alcoxi de C_{1-6} , amina secundaria o terciaria en la que el nitrógeno del amino está enlazado covalentemente a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , alcoxialquilo de C_{1-6} , piridinil-alquilo de C_{1-3} , imidazolil-alquilo de C_{1-3} , tetrahidrofuranyl-alquilo de C_{1-3} , fenilamino, en el que el anillo fenilo está
35 opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxi o

438
273

mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m, y fenil-S(O)_m, en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-4} , hidroxi o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

R₁ es

- 5 a) alquilo de C_{3-10} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; cada uno de tales fenilo, naftilo, o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, y estando substituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-4}
- 10 ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo de C_{3-8} , cicloalquenilo de C_{5-8} , hidroxi, nitrilo, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;
- 15 b) cicloalquilo de C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ y NH;
- 20 c) alquenilo de C_{3-10} ramificado opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo, o grupos heterocíclicos, estando cada uno de tales grupos heterocíclicos independientemente seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico substituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que
- 25 consiste en halógeno, alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, hidroxi, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;
- 30

439
29

d) un cicloalqueno de C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalqueno está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;

5 e) nitrilo; o

f) alcóxicarbonilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, alquil de C_{1-6} ramificado o sin ramificar-aminocarbonilo, alquil de C_{1-6} ramificado o sin ramificar-carbonilamino-alquilo de C_{1-3} ;

R_2 es:

10 un alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroilo, alcoxi de C_{1-4} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metóxicarbonilo o fenilsulfonilo;

R_3 es:

15 a) fenilo, naftilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo, en el que tal fenilo, naftilo o grupo heterocíclico está opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo; alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente

20 halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo de C_{1-4} , naftil-alquilo de C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, nitrilo, alquilo de C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heterociclo en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterociclamino en el que resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de $C_{1-6}C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-6} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-6} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil de

25

30

440
440
295

C_{1-3} amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo de C_{1-3} , R_5 -alcoxi de C_{1-3} , R_6 -C(O)-alquilo de C_{1-3} y R_7 -alquil de $C_{1-3}(R_8)N$, carboxi-mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

- 5 b) un anillo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterociclilo condensado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobenzimidazol, ciclohexanobenzimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en el que el anillo condensado o anillo heterociclilo condensado está substituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi en el que el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterociclamino en el que el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de $C_{1-4}OC(O)$, alquil de C_{1-3} -C(O)-alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, un amino-alquilo de C_{1-3} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-3} , R_9 -alquilo de C_{1-3} , R_{10} -alcoxi de C_{1-3} , R_{11} -C(O)-alquilo de C_{1-3} , y R_{12} -alquil de $C_{1-3}(R_{13})N$;
- 10 c) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, en el que el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- 15 d) cicloalqueno de C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo
- 20
- 25
- 30

441-
28
2

y bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalqueno está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;

e) acetilo, aroilo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo; o

f) alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

5

o R_1 y R_2 tomados conjuntamente pueden opcionalmente formar un fenilo condensado o anillo piridinilo;

cada R_8 y R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar que opcionalmente está parcial o totalmente halogenado;

10

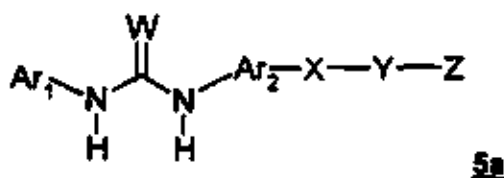
cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol, y tetrazol;

m es 0, 1 o 2;

W es O o S y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

15

12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el inhibidor B de la p38 quinasa es un compuesto de fórmula 5a

5a

en la que:

20

Ar_1 es:

pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno;

en el que Ar_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar_2 es:

fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, benzimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo e indol, estando cada uno opcionalmente sustituido con cero a tres grupos R_2 ;

25

X es:

un cicloalquilo o cicloalqueno de C_{6-8} opcionalmente sustituido con uno a dos grupos oxo o de uno a tres alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} o cadenas de alquilamino de C_{1-4} , estando cada una ramificada o sin ramificar;

30

fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, benzimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina,

442
 27
 2

piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo; estando cada uno opcional e independientemente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , hidroxí, nitrilo, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, $NH_2C(O)$, alquil de $C_{1-6}S(O)_m$ o halógeno;

5 Y es:

un enlace o una cadena de carbono de C_{1-4} ramificada o sin ramificar saturada o sin saturar opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en la que uno o más átomos de C están opcionalmente remplazados por O, N o $S(O)_m$ y en el que Y está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos oxo, nitrilo, fenilo, hidroxí o uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;

10 Z es:

arilo, indanilo, heteroarilo seleccionado de benzimidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de piperazinilo, tetrahidropirimidinilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, 2-oxa- o 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo; pentametilenosulfidilo, pentametilenosulfoxidilo, pentametilensulfonilo, tetrametilenosulfidilo, tetrametilenosulfoxidilo o tetrametilensulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolinosulfoxidilo, tiomorfolinosulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, cada uno de los Z anteriormente mencionados están opcionalmente substituidos con uno a tres halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , alcoxicarbonilo de C_{1-6} , aroilo, heteroarilo, heterociclo-acilo de C_{1-3} en los que el heteroarilo y heterociclo son como se define aquí anteriormente en este párrafo, acilo de C_{1-3} , oxo, hidroxí, piridinil-alquilo de C_{1-3} , imidazolil-alquilo de C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-3} , nitrilo, carboxi, fenilo en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, amino- $S(O)_m$, alquil de $C_{1-6}S(O)_m$, o fenil- $S(O)_m$ en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí, halógeno o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

o Z está opcionalmente substituido con uno a tres amino, aminocarbonilo o amino-alquilo de C_{1-3} en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con amino-alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-3} , aril-alquilo de

493
278

C_{0,3}, alcoxi de C_{1,5}-alquilo de C_{1,3}, alcoxi de C_{1,5}, aroilo, acilo de C_{1,3}, alquil de C_{1,3}-S(O)_m o aril-alquil de C_{0,3}-S(O)_m; cada uno de los anteriormente mencionados alquilo y arilo unido al grupo amino está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alquilo de C_{1,5}, alcoxi de C_{1,5}, hidroxí o mono- o di-(alquil de C_{1,3})amino;

o Z está opcionalmente substituido con uno a tres arilo, heterociclo o heteroarilo como se describe aquí anteriormente en este párrafo, cada uno a su vez está opcionalmente substituido con halógeno, alquilo de C_{1,5} o alcoxi de C_{1,5};

o Z es hidroxí, hidroxí-alquilo de C_{1,3}, halógeno, nitrilo, amino en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con alquilo de C_{1,5}, amino-alquilo de C_{1,5}, aril-alquilo de C_{0,3}, alcoxi de C_{1,5}-alquilo de C_{1,3}, alcoxi de C_{1,5}, aroilo, acilo de C_{1,3}, alquil de C_{1,3}-S(O)_m, aril-alquil de C_{0,3}-S(O)_m, nitrilo-alquilo de C_{1,5} o alcoxi de C_{1,5}-alquilo de C_{1,3}, cada uno de los anteriormente mencionados alquilo y arilo unido al grupo amino está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alquilo de C_{1,5}, alcoxi de C_{1,5}, hidroxí, o mono- o di-(alquil de C_{1,3})amino, alcoxi de C_{1,5}-heteroaril-alquilo de C_{0,3}, heteroaril-alquilo de C_{0,3} o heterociclo-alquilo de C_{0,3} en el que el heteroarilo y heterociclo se describe aquí anteriormente en este párrafo,

o Z es alquilo de C_{1,5} ramificado o sin ramificar, alcoxi de C_{1,5}, acilamino de C_{1,3}, nitrilo-alquilo de C_{1,5}, alquil de C_{1,3}-S(O)_m y fenil-S(O)_m en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1,5}, hidroxí o mono- o di-(alquil de C_{1,3})amino;

R₁ es:

a) alquilo de C_{1,10} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente substituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; estando substituido cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo, seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1,5} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo de C_{3,6}, cicloalquenilo de C_{5,6}, hidroxí, nitrilo, alquiloxi de C_{1,3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, NH₂C(O) y di-(alquil de C_{1,3})aminocarbonilo;

444

629

5 b) cicloalquilo de C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ y NH;

10 c) alqueno de C_{3-10} ramificado opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-3} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos, estando cada uno de tales grupos heterocíclicos independientemente seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico substituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, hidroxilo, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;

20 d) un cicloalqueno de C_{4-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentanilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalqueno está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;

e) nitrilo; o

25 f) alcóxicarbonilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, alquil de C_{1-4} ramificado o sin ramificar-aminocarbonilo, alquil de C_{1-4} ramificado o sin ramificar-carbonilamino-alquilo de C_{1-3} ;

R_2 es:

30 un alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con nitrilo,

o R_2 es acetilo, aroilo, alcoxi de C_{1-4} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo o fenilsulfonilo;

R_3 es:

35 a) fenilo, naftilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo,

495
282

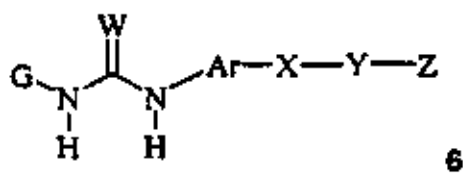
- 5 tienilo, furilo, tetrahydrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo, en el que tal fenilo, naftilo o grupo heterocíclico está opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en un fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,
- 10 biciclopropilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo de C_{1-5} , naftil-alquilo de C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-5} , tioalquilo de C_{1-3} , tioalquil de C_{1-3} -alquilo de C_{1-5} , fenitoxi, naftitoxi, heteroariloxi en el que el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterocicilamino en el que el resto heterocicilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de C_{1-5} - $C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-4} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil de C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo de C_{1-6} , R_5 -alcoxi de C_{1-6} , R_6 - $C(O)$ -alquilo de C_{1-6} y R_7 -alquil de $C_{1-6}(R_8)N$, carboxi-mono- o di-(alquil de C_{1-6})amino;
- 15 b) un arilo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterocicilo condensado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobenzimidazol, ciclohexanobenzimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en el que el arilo condensado o anillo heterocicilo condensado está substituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo y
- 25 heterocicilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo,
- 30
- 35

446
182

- pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heterociclilo en el que el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterociclamino en el que el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de $C_{1-4}OC(O)$, alquil de $C_{1-5}C(O)$ -alquil de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, un amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , R_7 -alquilo de C_{1-5} , R_{10} -alcoxi de C_{1-5} , $R_{11}C(O)$ -alquilo de C_{1-5} y R_{12} -alquil de $C_{1-5}(R_{13})N$,
- 5 c) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, en el que el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- 10 d) cicloalqueno de C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalqueno está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- 15 e) acetilo, aroilo, alcoxi de C_{1-5} -carbonil-alquilo de C_{1-4} o fenilsulfonilo; o
- 20 f) alquilo de C_{1-5} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- o R_1 y R_2 tomados conjuntamente opcionalmente forman un fenilo condensado o anillo piridinilo;
- 25 cada R_8 y R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- 30 cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;
- m es 0, 1 o 2;
- W es O o S;
- en el que X está unido directamente a uno o dos -Y-Z, y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

447
22

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el inhibidor B de la p38 quinasa es un compuesto de fórmula 6



5 en la que:

G es:

un carbociclo de C₆₋₁₀ aromático o un carbociclo de C₃₋₁₀ no aromático saturado o sin saturar;

10 un heteroarilo de 6-10 miembros que contiene 1 o más heteroátomos escogidos de O, N y S;

un heterociclo monocíclico de 5-8 miembros que contiene uno o más heteroátomos escogidos de O, N y S;

o

15 un heterociclo bicíclico de 8-11 miembros que contiene uno o más heteroátomos escogidos de O, N y S;

en el que G está substituido con uno o más R₁, R₂ o R₃;

Ar es:

fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinito, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente substituido con uno o más R₄ o R₅;

20

X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo de C₃₋₈ opcionalmente substituido con uno a dos grupos oxo o de uno a tres alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄ o cadenas de alquilamino de C₁₋₄;

25

fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, benzimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

Y es:

30

un enlace o una cadena de carbono de C₁₋₄ ramificada o sin ramificar saturada o sin saturar opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en la que uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, N o S(O)_m y en el que Y está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos

448
223

oxo, fenilo o uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

5 fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, piranilo, estando cada uno opcionalmente substituido con uno a tres halógeno, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-4} , hidroxí, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m, CN, CONH₂, COOH o fenilamino

10 en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-6} ;

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinosulfoxidilo, tiomorfolinosulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo, tetrahidropirimidonilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, pentametilenosulfidilo, pentametilenosulfoxidilo, pentametilenosulfonilo, sulfuro de tetrametileno, tetrametilenosulfoxidilo o tetrametilenosulfonilo, estando cada uno opcionalmente substituido con uno a tres nitrilo, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-6} , hidroxí, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-3} , CONH₂, fenilamino-alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} ;

20 halógeno, alquilo de C_{1-4} , nitrilo, amino, hidroxí, alcoxi de C_{1-6} , NH₂C(O), mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, mono- o di-(alquil de C_{1-4})amino, amina secundaria o terciaria en la que el nitrógeno del amino está covalentemente unido a alquilo de C_{1-3} o alcóxialquilo de C_{1-6} , piridinil-alquilo de C_{1-3} , imidazolil-alquilo de C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-3} ,

25 carboxamida-alquilo de C_{1-3} , fenilo, en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m o fenil-S(O)_m en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí, o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

30 alquil de C_{1-6} -S(O)_m, y fenil-S(O)_m, en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxí o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

cada R₁ es independientemente:

35 alquilo de C_{1-10} que opcionalmente está parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente substituido con uno a tres cicloalcanilo de C_{3-10} , hidroxí, fenilo,

449
284

- naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo o isotiazolilo; estando cada uno de los anteriormente mencionados opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados de halógeno, alquilo de C_{1-6} que está opcionalmente parcial o
- 5 totalmente halogenado, cicloalcanilo de C_{3-6} , cicloalquenilo de C_{3-6} , hidroxilo, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado o $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, y mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;
- ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, estando
- 10 cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxilo-alquilo de C_{1-3} o arilo; o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por O, $S(O)_m$, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH;
- 15 fenilo o bencilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxilo-alquilo de C_{1-3} o arilo; o un análogo de tal grupo cicloarilo en el que de uno a dos grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por N;
- 20 ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenados; CN, hidroxilo-alquilo de C_{1-3} o arilo; o un análogo de tal grupo
- 25 cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por O, $S(O)_m$, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH;
- alquenilo de C_{3-10} ramificado o sin ramificar, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y estando substituido opcionalmente con uno a tres alquilo de C_{1-5} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo, piridinilo,
- 30 pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo o isotiazolilo, estando cada uno de los anteriormente mencionados substituido con cero a cinco halógeno, alquilo de C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo,
- 35 hidroxilo, nitrilo, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente

Handwritten marks: a large 'X' and a stylized signature or set of initials.

- halogenado, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo; estando el alquenilo de C_{3-10} ramificado o sin ramificar opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos escogidos de O, N y $\text{S}(\text{O})_m$;
- 5 ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalquenilo está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- nitrilo, halógeno;
- metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo;
- 10 sililo que contiene tres grupos alquilo de C_{1-4} opcionalmente, parcial o totalmente halogenado;
- alquinilo de C_{3-8} de cadena de carbono lineal o ramificada opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en el que uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH o $\text{S}(\text{O})_m$ y en el que dicho grupo alquinilo está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos
- 15 oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;
- cada R_2 , R_4 y R_5 es
- 20 un alquilo de C_{1-8} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroilo, alcoxi de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, metoxycarbonilo, alquil de $\text{C}_{1-3}\text{-S}(\text{O})_m$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo;
- 25 alcoxi de C_{1-8} , hidroxilo, amino, o mono- o di-(alquil de C_{1-4})amino, nitrilo, halógeno;
- OR_6 ;
- nitro; o
- mono- o di-(alquil de C_{1-4})amino- $\text{S}(\text{O})_2$ opcionalmente parcial o totalmente
- 30 halogenado o H_2NSO_2 ;
- cada R_3 es independientemente:
- fenilo, naftilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tetrahydrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo,
- 35 benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzopirazolilo,

451
280

benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo o indazolilo, cada uno de los anteriormente mencionados está opcionalmente substituido con uno a tres fenilo, naftilo, heterociclo o heteroarilo como se describe aquí anteriormente en este párrafo, alquilo de C₁₋₆ ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo de C₁₋₅, naftil-alquilo de C₁₋₅, halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alquilo de C₁₋₃ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterociclilo en el que el resto heterocíclico o heteroarilo es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, nitrilo, amino, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino, fenilamino, naftilamino, heteroaril- o heterociclil-amino en el que el resto heteroarilo o heterocíclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, NH₂C(O), un mono- o di-(alquil de C₁₋₃)aminocarbonilo, alquil de C₁₋₅-C(O)-alquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₅, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino-alquilo de C₁₋₅, amino-S(O)₂, di-(alquil de C₁₋₃)amino-S(O)₂, R₇-alquilo de C₁₋₅, R₈-alcoxi de C₁₋₅, R₉-C(O)-alquilo de C₁₋₅, R₁₀-alquil de C₁₋₅(R₁₁)N, carboxi-mono- o di-(alquil de C₁₋₅)amino;

un anillo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo, ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentanopiridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobenzimidazolilo, ciclohexanobenzimidazolilo, ciclopentanobenzoxazolilo, ciclohexanobenzoxazolilo, ciclopentanoimidazolilo, ciclohexanoimidazolilo, ciclopentanotienilo y ciclohexanotienilo; en el que el anillo condensado o anillo heteroarilo condensado está independientemente substituido con cero a tres fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, alquilo de C₁₋₆ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alquilo de C₁₋₃ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterociclilo en el que heteroarilo o resto heterocíclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo,

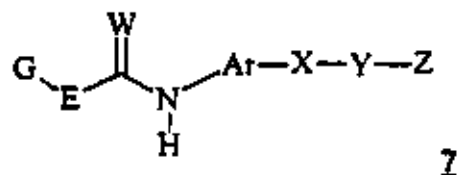
452
26
2

- nitro, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroaril-
o heterociclicil-amino en el que el heteroarilo o resto heterocíclico es como se
describe aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil de
 C_{1-3})aminocarbonilo, alquil de $C_{1-4}OC(O)$, alquil de $C_{1-5}C(O)$ -alquilo de C_{1-4} ,
5 amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , R_{12} -alquilo
de C_{1-3} , R_{13} -alcoxi de C_{1-5} , $R_{14}C(O)$ -alquilo de C_{1-5} o R_{15} -alquil de $C_{1-5}(R_{16})N$;
ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo,
biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno
opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido
10 con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en
el que de uno a tres grupos metileno del anillo están independientemente
reemplazados por O, S, $CHOH$, $>C=O$, $>C=S$ o NH ;
ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo,
biciclohexenilo o bicicloheptenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno
15 a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
alquil de C_{1-4} -fenil- $C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , alquil de $C_{1-4}C(O)$ -alquilo de C_{1-4} o
alquil de C_{1-4} -fenil- $S(O)_m$ -alquilo de C_{1-4} ;
alquilo de C_{1-8} o alcoxi de C_{1-8} ramificado o sin ramificar cada uno de los cuales
está opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente
20 sustituido con R_{17} ;
 OR_{18} o alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
amino o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino opcionalmente sustituido con R_{19} ;
 $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$ o $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{25}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$ o
 $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$;
25 alquenilo de C_{2-6} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$;
alquinilo de C_{2-6} de cadena de carbono ramificada o sin ramificar,
opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en el que uno o más grupos
metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH , $S(O)_m$ y en el que
dicho grupo alquinilo está opcional e independientemente sustituido con uno a
30 dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo,
imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente
sustituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo,
piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-(alquil de
 C_{1-4})amino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o
35 aroilo;

453
287

- R_6 es un:
alquilo de C_{1-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con R_{25} ;
cada uno de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{19} , R_{25} y R_{26} es
5 independientemente nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolio, piridinilo, tetrazolio, amino o mono- o di-(alquil de C_{1-4})amino opcionalmente parcialmente o totalmente halogenado;
cada R_{11} y R_{16} es independientemente:
hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
10 R_{18} es independientemente:
hidrógeno o un alquilo de C_{1-4} opcional e independientemente sustituido con oxo o R_{25} ;
 R_{20} es independientemente:
alquilo de C_{1-10} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o
15 piridinilo;
 R_{21} es independientemente:
hidrógeno o alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
cada R_{22} , R_{23} y R_{24} es independientemente:
hidrógeno, alquilo de C_{1-6} opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
20 dicho alquilo de C_{1-6} está opcionalmente interrumpido por uno o más O, N o S, estando también dicho alquilo de C_{1-6} independientemente opcionalmente sustituido con mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, fenilo, piridinilo, amino o mono- o di-(alquil de C_{1-4})amino cada uno de los cuales está
25 opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;
o R_{23} y R_{24} tomados conjuntamente opcionalmente forman un anillo heterocíclico o heteroarilo;
 $m = 0, 1$ o 2 ;
 W es O o S y
30 sus derivados farmacéuticamente aceptables.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el inhibidor B de la p38 quinasa es un compuesto de fórmula 7



454
28
A

en la que:

- E es carbono o un heteroátomo escogido del grupo -O-, -NH- y -S-;
- G es:
- 5 un carbociclo de C_{6-10} aromático o un carbociclo de C_{3-10} no aromático saturado o sin saturar;
- un heteroarilo monocíclico, bicíclico o tríciclico de 6-14 miembros que contiene 1 o más heteroátomos escogidos de O, N y S;
- 10 un heterociclo monocíclico de 6-8 miembros que contiene uno o más heteroátomos escogidos de O, N y S;
- o
- un heterociclo bicíclico de 8-11 miembros, que contiene uno o más heteroátomos escogidos de O, N y S;
- en el que G está opcionalmente substituido con uno o más R_1 , R_2 o R_3 ;
- 15 Ar es:
- fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, dihydrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihydrobenzotienilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente substituido con uno o más R_4 o R_5 ;
- 20 X es:
- un cicloalquilo o cicloalquenilo de C_{3-6} opcionalmente substituido con uno a dos grupos oxo o de uno a tres alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} o cadenas de alquilamino de C_{1-4} , estando cada una ramificada o sin ramificar;
- 25 arilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, benzimidazol, 3H-Imidazo[4,5-b]piridina, piperazínilo, piridazínilo o pirazínilo;
- estando cada uno opcional e independientemente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , hidroxilo, nitrilo, amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo, $NH_2C(O)$, alquil de C_{1-4} - $S(O)_m$ o halógeno;
- 30 Y es:
- un enlace o una cadena de carbono de C_{1-4} ramificada o sin ramificar saturada o sin saturar opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en la que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, N, o $S(O)_m$ y en el
- 35 que Y está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos

455
a
b
c

oxo, nitrito, fenilo o uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

arilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de tetrahidropirimidinilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, 2-oxa- o 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametilenosulfidilo, pentametilenosulfoxidilo, pentametilenosulfonilo, tetrametilenosulfidilo, tetrametilenosulfoxidilo o tetrametilenosulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo y 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolinosulfoxidilo, tiomorfolinosulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, cada uno de los anteriormente mencionados Z está opcionalmente substituido con uno a tres halógeno, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-6} -carbonilo, aroilo, acilo de C_{1-3} , oxo, hidroxilo, piridinil-alquilo de C_{1-3} , imidazolil-alquilo de C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-3} , nitrilo, carboxi, fenilo en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, alquil de C_{1-6} -S(O)_m o fenil-S(O)_m en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo, halógeno o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

o Z está opcionalmente substituido con uno a tres amino o amino-alquilo de C_{1-3} en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con amino-alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-3} , aril-alquilo de C_{6-3} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-6} , aroilo, acilo de C_{1-3} , alquil de C_{1-3} -S(O)_m o aril-alquil de C_{6-3} -S(O)_m, cada uno de los anteriormente mencionados alquilo y arilo unido al grupo amino está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ;

o Z está opcionalmente substituido con uno a tres arilo, heterociclo o heteroarilo como se describe aquí anteriormente en este párrafo, cada uno a su vez está opcionalmente substituido con halógeno, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ;

o Z es hidroxilo, halógeno, nitrilo, amino en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con acilo de C_{1-3} , alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, alcoxi de C_{1-6} , acilamino de C_{1-3} , nitrilo-alquilo de C_{1-6} , alquil de C_{1-6} -S(O)_m y fenil-S(O)_m;

en el que el anillo fenilo está opcionalmente substituido con uno a dos halógeno, alcoxi de C_{1-3} , hidroxi o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino;

cada R_1 es independientemente:

- 5 alquilo de C_{1-10} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en el que uno o más átomos de C están opcional e independientemente reemplazados por O, N o $S(O)_m$ y en el que dicho alquilo de C_{1-10} está opcionalmente substituido con uno a tres cicloalquilo de C_{3-10} , hidroxi, oxo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, dioxolanilo, isoxazolilo o isotiazolilo; estando cada uno de los anteriormente mencionados
- 10 opcionalmente substituido con uno a cinco grupos seleccionados de halógeno, alquilo de C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalcanilo de C_{3-6} , cicloalquenilo de C_{5-6} , hidroxi, nitrilo, alcoxi de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado o $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino, y mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo;
- 15

o R_1 es

- ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o
- 20 totalmente halogenado, nitrilo, hidroxi-alquilo de C_{1-3} o arilo; o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por O, $S(O)_m$, $CHOH$, $>C=O$, $>C=S$ o NH ; fenilo o bencilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3}
- 25 opcionalmente parcial o totalmente halogenado, nitrilo, hidroxi-alquilo de C_{1-3} o arilo; o un análogo de tal grupo cicloarilo en el que de uno a dos grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por N; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o
- 30 totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, nitrilo, hidroxi-alquilo de C_{1-3} o arilo; o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por O, $S(O)_m$, $CHOH$, $>C=O$, $>C=S$ o NH ;

457
162

- alqueno de C_{3-10} ramificado o sin ramificar, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente substituido con uno a tres alquilo de C_{1-3} ramificado o sin ramificar, fenilo, naitilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo o isotiazolilo, estando cada uno de los anteriormente mencionados substituido con uno a cinco halógeno, alquilo de C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, nitrilo, alquilo de C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil de C_{1-3})aminocarbonilo; estando el alqueno de C_{3-10} ramificado o sin ramificar opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos escogidos de O, N y $S(O)_m$; ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, en el que tal grupo cicloalqueno está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ; oxo, nitrilo, halógeno; sililo que contiene tres grupos alquilo de C_{1-4} opcionalmente parcial o totalmente halogenado; o
- alquilo de C_{3-8} de cadena de carbono ramificada o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en el que uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH o $S(O)_m$ y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente substituido con uno a dos grupos oxo, hidroxilo, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, uno o más alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, o mono- o di-(alquil de C_{1-3})amino opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;
- cada R_2 , R_4 y R_5 es
- un alquilo de C_{1-6} ramificado o sin ramificar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acilo de C_{1-6} , aroilo, alcoxi de C_{1-4} ramificado o sin ramificar, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo, alquil de $C_{1-3}-S(O)_m$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenil- $S(O)_m$;
- OR_6 , alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo, nitrilo, nitro, halógeno;

458
292

o amino-S(O)_m en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con alquilo de C₁₋₆ o aril-alquilo de C₆₋₃, o amino en el que el átomo de N está opcional e independientemente mono- o di-substituido con alquilo de C₁₋₃, aril-alquilo de C₆₋₃, acilo de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-S(O)_m o aril-alquil de C₆₋₃-S(O)_m, cada uno de los alquilo y arilo anteriormente mencionados en este subpárrafo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a dos alquilo de C₁₋₆ o alcoxi de C₁₋₆;

cada R₃ es independientemente:

fenilo, naftilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, 10
 pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, [1,3,4]oxadiazol, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo o indazolilo, cada 15
 uno de los anteriormente mencionados está opcionalmente substituido con uno a tres fenilo, naftilo, heterociclo o heteroarilo como se describe aquí anteriormente en este párrafo, alquilo de C₁₋₆ ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, 20
 ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo de C₁₋₆, naftil-alquilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, oxo, nitrito, alcoxi de C₁₋₃ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclioxi en el que el resto heterocíclico o heteroarilo es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino, fenilamino, naftilamino, 25
 heteroaril- o heterocicli-amino en el que el resto heteroarilo heterocíclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, NH₂C(O), un mono- o di-(alquil de C₁₋₃)aminocarbonilo, alquil de C₁₋₃-C(O)-alquilo de C₁₋₆, amino-alquilo de C₁₋₆, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino, mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino-alquilo de C₁₋₆, amino-S(O)₂, di-(alquil de C₁₋₃)amino-S(O)₂, R₇-alquilo de C₁₋₆, 30
 R₈-alcoxi de C₁₋₆, R₉-C(O)-alquilo de C₁₋₆, R₁₀-alquil de C₁₋₆(R₁₁)N, carboxi-mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino;
 un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, 35
 ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopiriminidilo, ciclohexanopirimidinilo,

459
293

- ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentanopiridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobenzimidazolilo, ciclohexanobenzimidazolilo, ciclopentanobenzoxazolilo, ciclohexanobenzoxazolilo, ciclopentanoimidazolilo, ciclohexanoimidazolilo, ciclopentanotienilo, y ciclohexanotienilo; en el que el arilo condensado o anillo heteroarilo condensado está independientemente substituido con cero a tres fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alquilo de C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterociclilo en el que el heteroarilo o resto heterocíclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquilo de C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroaril- o heterociclil-amino en el que el heteroarilo o resto heterocíclico es como se describe aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquilo de C_{1-3})aminocarbonilo, alquilo de $C_{1-4}-OC(O)$, alquilo de $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-5} , mono- o di-(alquilo de C_{1-3})amino-alquilo de C_{1-5} , R_{12} -alquilo de C_{1-4} , R_{13} -alcoxi de C_{1-4} , $R_{14}-C(O)$ -alquilo de C_{1-5} , o R_{15} -alquilo de $C_{1-5}(R_{16})N$,
- ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo en el que de uno a tres grupos metileno del anillo están independientemente reemplazados por O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH;
- ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_{1-3} ;
- alquilo de C_{1-4} -fenil- $C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , alquilo de $C_{1-4}-C(O)$ -alquilo de C_{1-4} , o alquilo de C_{1-4} -fenil- $S(O)_m$ -alquilo de C_{1-4} ;
- alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ramificado o sin ramificar, cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente substituido con R_{17} ;
- OR_{18} o alquilo de C_{1-6} opcionalmente substituido con OR_{18} ;

460
294

- amino o mono- o di-(alquil de C₁₋₅)amino opcionalmente substituido con R₁₉;
 R₂₀C(O)N(R₂₁)-, R₂₂O- o R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₅(CH₂)_mC(O)N(R₂₁)-, R₂₃R₂₄NC(O)-
 alcoxi de C₁₋₃ o R₂₅C(O)(CH₂)_mN(R₂₁)-;
 alquerilo de C₂₋₆ substituido con R₂₃R₂₄NC(O)-;
- 5 alquinilo de C₂₋₆ de cadena de carbono ramificada o sin ramificar opcionalmente
 parcial o totalmente halogenado, en el que uno o más grupos metileno están
 opcionalmente reemplazados por O, NH, S(O)_m y en el que dicho grupo
 alquinilo está opcional e independientemente substituido con uno a dos grupos
 oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo,
- 10 piridinilo, tetrazolilo, uno o más alquilo de C₁₋₄ opcionalmente substituido con
 uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo,
 imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, o mono- o di-(alquil de C₁₋₄)amino
 opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno;
 acilo de C₁₋₆ o aroilo;
- 15 R₆ es un:
 alquilo de C₁₋₄ opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
 substituido con R₂₆;
- cada R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₇, R₁₈, R₂₅ y R₂₆ es independientemente:
 nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, piridinilo,
- 20 tetrazolilo, amino o mono- o di-(alquil de C₁₋₄)amino opcionalmente parcial o
 totalmente halogenado;
- cada R₁₁ y R₁₆ es independientemente:
 hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- R₁₈ es independientemente:
- 25 hidrógeno o un alquilo de C₁₋₄ opcional e independientemente substituido con
 oxo o R₂₆;
- R₂₀ es independientemente:
 alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o
 piridinilo;
- 30 R₂₁ es independientemente:
 hidrógeno o alquilo de C₁₋₃ opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- cada R₂₂, R₂₃ y R₂₄ es independientemente:
 hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
 dicho alquilo de C₁₋₆ está opcionalmente interrumpido por uno o más O, N o S,
- 35 estando también dicho alquilo de C₁₋₆ independientemente opcionalmente

substituido con mono- o di-(alquil de C₁₋₃)aminocarbonilo, fenilo, piridinilo, amino o mono- o di-(alquil de C₁₋₄)amino, cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente substituido con mono- o di-(alquil de C₁₋₃)amino;

- 5 o R₂₃ y R₂₄ tomados conjuntamente opcionalmente forman un anillo heterocíclico o heteroarilo;

m= 0, 1 o 2;

W es O o S y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

- 10 15. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque las relaciones en peso de A a B están en el intervalo de 1:800 a 20:1, preferentemente de 1:600 a 10:1.

- 15 16. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque una única aplicación corresponde a una dosificación de la combinación de sustancia activa A y B de alrededor de 100 a 10000 µg, preferentemente de 1000 a 9000 µg.

17. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada porque está presente en la forma de una formulación apropiada para inhalación.

- 20 18. Una composición farmacéutica según la reivindicación 17, caracterizada porque es una formulación seleccionada entre polvos inhalables, aerosoles de dosis medida que contienen propulsor y disoluciones o suspensiones inhalables libres de propulsor.

- 25 19. Una composición farmacéutica según la reivindicación 18, caracterizada porque es un polvo inhalable que contiene A y B mezclados con excipientes fisiológicamente aceptables apropiados seleccionados entre monosacáridos, disacáridos, oligo- y poli-sacáridos, polialcoholes, sales, o mezclas de estos excipientes entre sí.

- 30 20. Un polvo inhalable según la reivindicación 19, caracterizado porque el excipiente tiene un tamaño medio de partícula máximo hasta de 250 µm, preferentemente entre 10 y 150 µm.

21. Una composición farmacéutica según la reivindicación 18, caracterizada porque es un polvo inhalable que contiene solo las sustancias activas A y B como sus ingredientes.

462
296

22. Cápsulas caracterizadas porque contienen un polvo inhalable según la reivindicación 19, 20 o 21.

5 23. Una composición farmacéutica según la reivindicación 18, caracterizada porque es un aerosol inhalable que contiene propulsor que contiene A y B en forma disuelta o dispersa.

24. Una composición farmacéutica según la reivindicación 18, caracterizada porque es una disolución o suspensión inhalable libre de propulsor que contiene agua, etanol o una mezcla de agua y etanol como disolvente.

10 25. El uso de una cápsula según la reivindicación 22, en un inhalador, preferentemente en un Handyhaler.

26. El uso de una disolución inhalable según la reivindicación 24 para nebulizar en un inhalador según el documento WO 91/14468 o un inhalador como se describe en las Figuras 6a y 6b del documento WO 87/12687.

15 27. El uso de una disolución inhalable según la reivindicación 26 para nebulizar en un nebulizador que funciona con energía aislado o portátil que produce aerosoles inhalables por medio de ultrasonido o aire comprimido según con el principio Venturi u otros principios.

20 28. El uso de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 24 para preparar un medicamento para tratar enfermedades inflamatorias u obstructoras del tracto respiratorio.

4/4 A
2/9/8

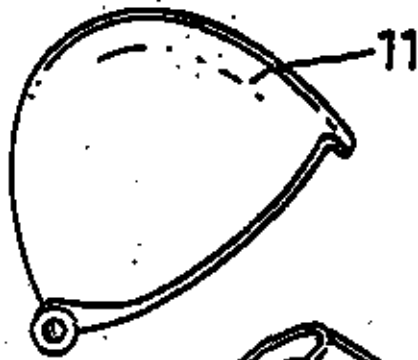
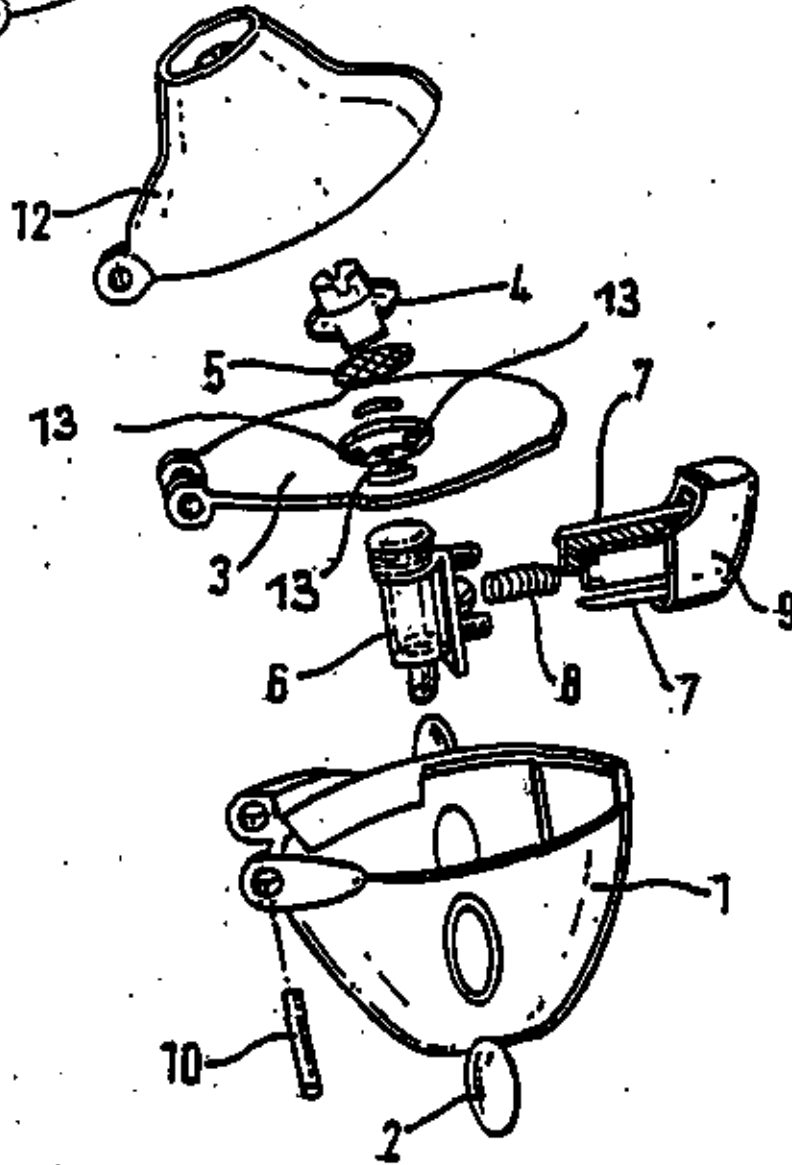


FIG. 1.



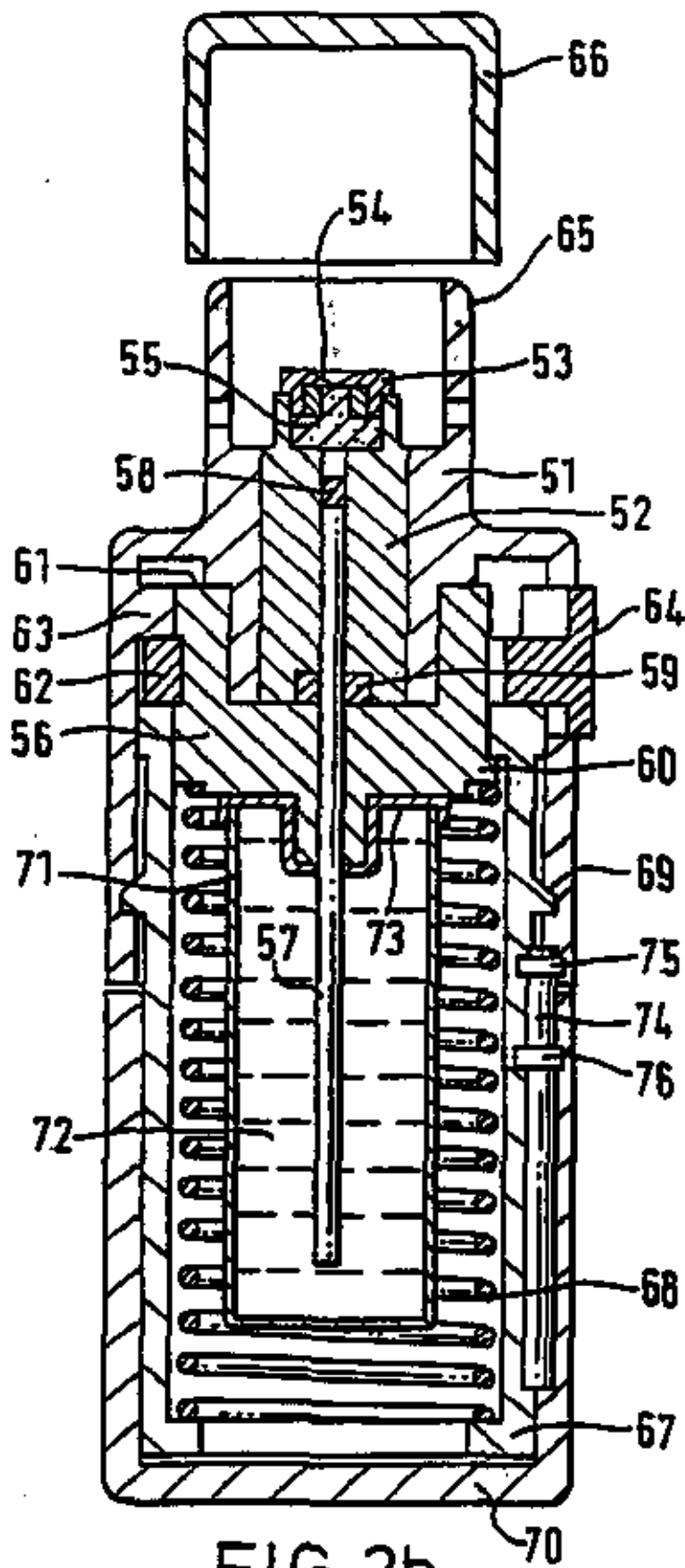


FIG. 2b.