



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 963**

51 Int. Cl.:

A61K 31/538 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

A61P 15/06 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07788188 .6**

96 Fecha de presentación : **03.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2051714**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.04.2009**

54

Título: **Combinaciones de fármacos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.**

30

Prioridad: **07.08.2006 EP 06118527**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.06.2011

73

Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72

Inventor/es: **Konetzki, Ingo;
Bouyssou, Thierry;
Pestel, Sabine y
Schnapp, Andreas**

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

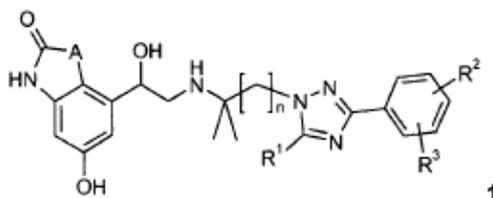
ES 2 360 963 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinaciones de fármacos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias

- 5 La presente invención se refiere a nuevas combinaciones de fármacos que además de uno o varios compuestos, preferiblemente uno, de fórmula general **1**



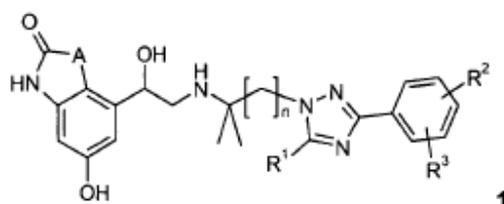
- 10 donde los radicales n, A, R¹, R² y R³ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la descripción, contienen al menos otro principio activo **2**, a métodos para su preparación y a su uso como medicamentos.

ESTADO TÉCNICO

- 15
- La patente WO 2001/83462 revela betamiméticos (sustancias β-adrenérgicas) de estructura similar.
 - La patente WO 2003/000241 revela combinaciones a base de anticolinérgicos, corticosteroides y betamiméticos, así como a su uso en la terapia de afecciones de las vías respiratorias.
 - La patente WO 2005/102349 revela combinaciones farmacológicas de betamiméticos con otros medicamentos para las vías respiratorias de la clase de los anticolinérgicos, inhibidores de PDE-IV, esteroides, antagonistas de LTD4 e inhibidores de EGFR.
 - La patente WO 2006/087315 es una publicación subsiguiente de solicitud del derecho de propiedad, que revela compuestos de la fórmula general **1**.
- 20

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

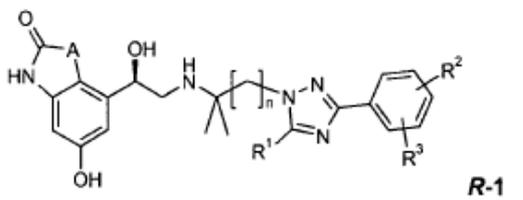
La presente invención se refiere a combinaciones de fármacos que además de uno o varios compuestos, preferiblemente uno, de fórmula general **1**



- 30 escogido del grupo formado por:
- 1.1:** 8-(2-{3-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 35 **1.2:** 8-(2-[1,1-dimetil-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 1.3:** 8-(2-{1,1-dimetil-3-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 1.4:** 8-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo-
- 40 [1,4]-oxazin-3-ona;
- 1.6:** 8-(2-{3-[3-(4-clorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- que puede hallarse en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de enantiómeros o racematos, o en forma de sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos o en forma de solvatos y/o hidratos;
- 45 contienen al menos otro principio activo **2**.

- La presente invención se refiere preferentemente a combinaciones de fármacos que además de uno o varios compuestos, preferiblemente uno, con la fórmula **1**, contienen como principio activo adicional **2** uno o más compuestos escogidos de las clases de los anticolinérgicos (**2a**), inhibidores de PDE-IV (**2b**), esteroides (**2c**), antagonistas de LTD4 (**2d**) e inhibidores de EGFR (**2e**).
- 50

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los nuevos compuestos de fórmula **1** anteriormente citados, en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de enantiómeros o racematos. Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula **1** en forma enantiómera pura, siendo de especial importancia según la presente invención los enantiómeros R de los compuestos de fórmula **1**. Los enantiómeros R de los compuestos de fórmula **1** se pueden representar mediante la fórmula general **R-1**



donde los radicales R^1 , R^2 y R^3 pueden tener los significados antes citados. Los métodos de resolución de racematos en los correspondientes enantiómeros son conocidos del estado técnico y se pueden utilizar análogamente para obtener los enantiómeros R o S puros de los compuestos de fórmula **1**.

Como se ha dicho anteriormente los compuestos de la fórmula **1** se pueden transformar en sus sales, sobre todo en sus sales fisiológica y farmacológicamente compatibles para aplicaciones farmacéuticas, que pueden estar en forma de sales de adición fisiológica y farmacológicamente compatibles de los compuestos de la fórmula **1** con ácidos inorgánicos u orgánicos. Para preparar las sales de adición de ácido se pueden utilizar, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, acético, fumárico, succínico, láctico, cítrico, tartárico o maleico. También se pueden usar mezclas de dichos ácidos. Para preparar las sales alcalinas y alcalinotérricas del compuesto de fórmula **1** se pueden utilizar, por ejemplo, los hidróxidos e hidruros alcalinos y alcalinotérricos, sobre todo de sodio y potasio, con especial preferencia los hidróxidos sódico y potásico.

Si es preciso, los compuestos de la fórmula general **1** se pueden transformar en sus sales, sobre todo en sus sales de adición farmacológicamente inocuas con un ácido inorgánico u orgánico para aplicaciones farmacéuticas. Como ácidos pueden utilizarse, por ejemplo, el succínico, bromhídrico, acético, fumárico, maleico, metanosulfónico, láctico, fosfórico, clorhídrico, sulfúrico, tartárico o cítrico. También se pueden usar mezclas de dichos ácidos.

Son objeto de la presente invención los correspondientes compuestos, dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros o racematos, en forma de tautómeros, así como en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, como por ejemplo las formadas con ácidos halohídricos como el clorhídrico o el bromhídrico, o con ácidos orgánicos como por ejemplo oxálico, fumárico, diglicol- o metanosulfónico.

Las combinaciones de fármacos preferidas, aparte de uno o varios, preferiblemente uno, de la fórmula **1**, contienen uno o más principios activos adicionales, preferiblemente un anticolinérgico **2a**, si es necesario, junto con aditivos farmacéuticamente compatibles.

En las combinaciones de fármacos de la presente invención el anticolinérgico **2a** se elige preferiblemente del grupo formado por sales de tiotropio (**2a.1**), sales de oxitropio (**2a.2**), sales de flutropio (**2a.3**), sales de ipratropio (**2a.4**), sales de glicopirronio (**2a.5**), sales de trospio (**2a.6**) y los compuestos de las fórmulas **2a.7** hasta **2a.13**.

En las sales **2a.1** hasta **2a.6** los cationes tiotropio, oxitropio, flutropio, ipratropio, glicopirronio y trospio constituyen el componente farmacológicamente activo. La referencia explícita a dichos cationes se hace mediante las indicaciones **2a.1'** hasta **2a.6'**. Cada referencia a las sales **2a.1** hasta **2a.6** antes citadas incluye naturalmente una referencia a los respectivos cationes tiotropio (**2a.1'**), oxitropio (**2a.2'**), flutropio (**2a.3'**), ipratropio (**2a.4'**), glicopirronio (**2a.5'**) y trospio (**2a.6'**).

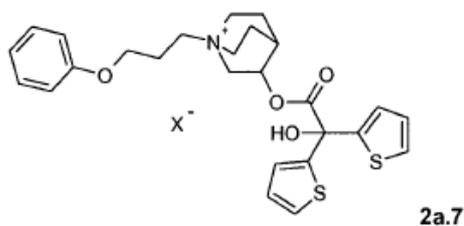
Como sales **2a.1** hasta **2a.6** se entienden según la presente invención aquellos compuestos que junto a los cationes tiotropio (**2a.1'**), oxitropio (**2a.2'**), flutropio (**2a.3'**), ipratropio (**2a.4'**), glicopirronio (**2a.5'**) y trospio (**2a.6'**) llevan los contraiones (anión) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluensulfonato, preferiblemente cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato o p-toluensulfonato. De todas las sales se prefieren especialmente los cloruros, bromuros, yoduros y metansulfonatos. En el caso de las sales de trospio (**2a.6**) se prefiere especialmente el cloruro. Entre las demás sales **2a.1** hasta **2a.5** tienen especial importancia los metansulfonatos y los bromuros. Son de particular interés las combinaciones de fármacos que contienen sales de tiotropio (**2a.1**), de oxitropio (**2a.2**) o de ipratropio (**2a.4**), y entre ellas tienen especial importancia según la presente invención los correspondientes bromuros. Sobre todo es importante el bromuro de tiotropio (**2a.1**). En las combinaciones de fármacos de la presente invención las sales anteriormente citadas pueden estar, si es preciso, en forma de sus solvatos o hidratos, sobre todo en forma de sus hidratos. En el caso del bromuro de tiotropio las combinaciones de fármacos de la presente invención lo contienen preferiblemente en forma de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino, conocido por la patente WO

02/30928. Cuando en las combinaciones de fármacos de la presente invención se usa el bromuro de tiotropio en forma anhidra, también se emplea preferiblemente en la forma cristalina, conocida por la patente WO 03/000265.

Como ejemplos de combinaciones de fármacos preferidas según la presente invención, que contienen los compuestos preferidos de fórmula 1 con los anticolinérgicos **2a.1** hasta **2a.6** antes mencionados, cabe citar las que llevan los compuestos **1.2** y **2a.1**; **1.2** y **2a.2**; **1.2** y **2a.3**; **1.2** y **2a.4**; **1.2** y **2a.5**; **1.2** y **2a.6**; **1.3** y **2a.1**; **1.3** y **2a.2**; **1.3** y **2a.3**; **1.3** y **2a.4**; **1.3** y **2a.5**; **1.3** y **2a.6**; **1.6** y **2a.1**; **1.6** y **2a.2**; **1.6** y **2a.3**; **1.6** y **2a.4**; **1.6** y **2a.5**; **1.6** y **2a.6**; **1.7** y **2a.1**; **1.7** y **2a.2**; **1.7** y **2a.3**; **1.7** y **2a.4**; **1.7** y **2a.5**; **1.7** y **2a.6**; **1.9** y **2a.1**; **1.9** y **2a.2**; **1.9** y **2a.3**; **1.9** y **2a.4**; **1.9** y **2a.5**; **1.9** y **2a.6**; respectivamente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles. De dichas combinaciones se prefieren además según la presente invención las que contienen como compuesto **2a** uno de los compuestos **2a.1**, **2a.2** o **2a.4**, siendo de especial importancia según la presente invención cualquier combinación que contenga el compuesto **2a.1**.

En caso necesario los anticolinérgicos antes citados poseen centros de carbono quiral. Entonces las combinaciones de fármacos de la presente invención pueden llevar los anticolinérgicos en forma de sus enantiómeros, mezclas de enantiómeros o racematos, aunque son de uso preferente los enantiómeros puros de dichos anticolinérgicos.

En una forma de ejecución igualmente preferida de la presente invención los anticolinérgicos **2a** contenidos en las combinaciones de fármacos según la presente invención están escogidos entre las sales de la fórmula **2a.7**



donde

X^- representa un anión de carga negativa simple, preferiblemente un anión escogido del grupo formado por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato,

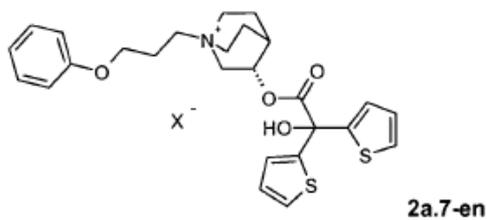
si es preciso en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos. Las combinaciones de fármacos preferidas contienen sales de la fórmula **2a.7** en que

X^- representa un anión de carga negativa simple, preferiblemente un anión escogido del grupo formado por fluoruro, cloruro, bromuro, metansulfonato y p-toluensulfonato, preferiblemente bromuro,

si es preciso en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos. Las combinaciones de fármacos preferidas contienen sales de la fórmula **2a.7** en que

X^- representa un anión de carga negativa simple, preferiblemente un anión escogido del grupo formado por cloruro, bromuro y metansulfonato, preferiblemente bromuro,

si es preciso en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos. Las combinaciones de fármacos especialmente preferidas contienen los compuestos de la fórmula **2a.7** en forma de bromuro. Tienen especial importancia las combinaciones de fármacos que contienen los enantiómeros de la fórmula **2a.7-en**

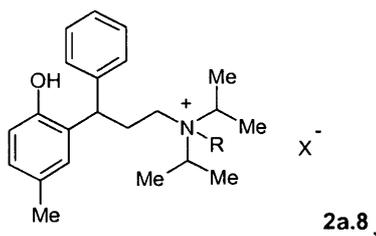


40 donde X^- puede tener los significados antes citados.

Como ejemplos de combinaciones de fármacos según la presente invención, que llevan los compuestos preferidos de fórmula 1 con los anticolinérgicos **2a.7** antes mencionados, cabe citar las que contienen los compuestos **1.2** y **2a.7**; **1.2** y **2a.7-en**; **1.3** y **2a.7**; **1.3** y **2a.7-en**; **1.6** y **2a.7**; **1.6** y **2a.7-en**; **1.7** y **2a.7**; **1.7** y **2a.7-en**; **1.9** y **2a.7**; **1.9** y **2a.7-en**; respectivamente, dado el caso, en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles.

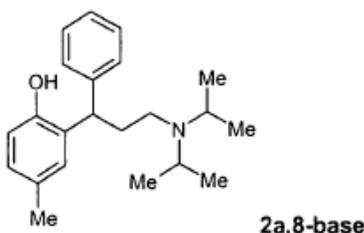
En otra forma de ejecución preferida de la presente invención los anticolinérgicos **2a** contenidos en las combinaciones de fármacos según la presente invención están escogidos entre las sales de la fórmula **2a.8**

50



donde R representa metilo (**2a.8.1**) o etilo (**2a.8.2**) y X⁻ puede tener los significados antes citados. En otra forma de ejecución alternativa el compuesto de la fórmula **2a.8** está contenido en forma de base libre **2a.8-base**

5



Las combinaciones de fármacos según la presente invención pueden contener el anticolinérgico de la fórmula **2a.8** (o **2a.8-base**) en forma de sus enantiómeros, mezclas enantioméricas o racematos. Preferentemente los anticolinérgicos de la fórmula **2a.8** (o **2a.8-base**) están contenidos en forma de sus enantiómeros R.

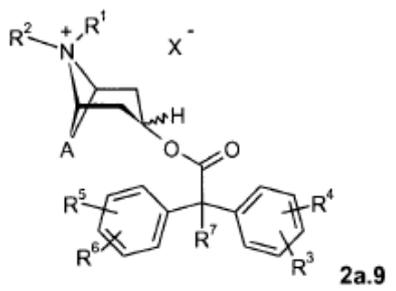
10

Como ejemplos de combinaciones de fármacos según la presente invención, que llevan los compuestos preferidos de fórmula **1** con los anticolinérgicos **2a.8** antes mencionados, cabe citar las que contienen los compuestos **1.2** y **2a.8.1**; **1.2** y **2a.8.2**; **1.3** y **2a.8.1**; **1.3** y **2a.8.2**; **1.6** y **2a.8.1**; **1.6** y **2a.8.2**; **1.7** y **2a.8.1**; **1.7** y **2a.8.2**; **1.9** y **2a.8.1**; **1.9** y **2a.8.2**; respectivamente, dado el caso, en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles.

15

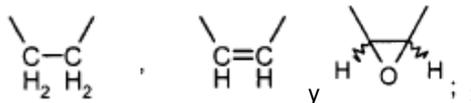
En otra forma de ejecución preferida de la presente invención los anticolinérgicos **2a** contenidos en las combinaciones de fármacos según la presente invención están escogidos entre las sales de la fórmula **2a.9**

20



donde

A representa un grupo divalente escogido entre



25

X⁻ uno de los aniones de carga negativa simple antes mencionados, preferiblemente cloruro, bromuro o metansulfonato;

R¹ y R² iguales o distintos, un grupo escogido entre metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo que puede estar sustituido con hidroxilo o flúor, preferiblemente metilo no sustituido;

30

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ iguales o distintos, hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CN, CF₃ o NO₂;

R⁷ hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂F, -O-CH₂CH₂F, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, flúor, cloro o bromo.

35

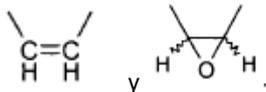
Los compuestos de la fórmula **2a.9** son conocidos del estado técnico (patente (WO 02/32899).

En el marco de las combinaciones de fármacos de la presente invención se prefieren aquellos compuestos de la

fórmula **2a.9** en que

X^- representa bromuro;
 R^1 y R^2 iguales o distintos, metilo o etilo, preferiblemente metilo;
 R^3, R^4, R^5 y R^6 iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi, cloro o flúor;
 R^7 hidrógeno, metilo o flúor.

Son de especial interés las combinaciones de fármacos que contienen dichos compuestos de la fórmula **2a.9** en que A es un grupo divalente escogido entre

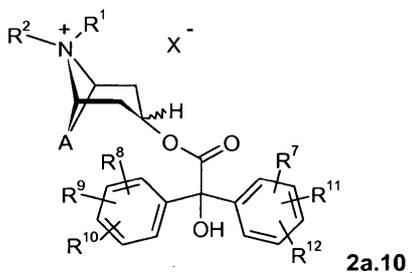


Son de especial interés las combinaciones de fármacos que además de un compuesto de la fórmula 1 contienen uno de los siguientes compuestos de la fórmula **2a.9**:

- 2,2-difenilpropionato de tropenol-metobromuro (**2a.9.1**),
- 2,2-difenilpropionato de escopina-metobromuro (**2a.9.2**),
- 2-fluoro-2,2-difenilacetato de escopina-metobromuro (**2a.9.3**),
- 2-fluoro-2,2-difenilacetato de tropenol-metobromuro (**2a.9.4**).

Dado el caso, los compuestos de la fórmula **2a.9** también pueden estar contenidos en forma de sus enantiómeros, mezclas enantioméricas o racematos, así como en forma de sus hidratos y/o solvatos.

Como ejemplos de combinaciones de fármacos según la presente invención, que llevan los compuestos preferidos de fórmula 1 con los anticolinérgicos **2a.9** antes mencionados, cabe citar las que contienen los compuestos **1.2** y **2a.9.1**; **1.2** y **2a.9.2**; **1.2** y **2a.9.3**; **1.2** y **2a.9.4**; **1.3** y **2a.9.1**; **1.3** y **2a.9.2**; **1.3** y **2a.9.3**; **1.3** y **2a.9.4**; **1.6** y **2a.9.1**; **1.6** y **2a.9.2**; **1.6** y **2a.9.3**; **1.6** y **2a.9.4**; **1.7** y **2a.9.1**; **1.7** y **2a.9.2**; **1.7** y **2a.9.3**; **1.7** y **2a.9.4**; **1.9** y **2a.9.1**; **1.9** y **2a.9.2**; **1.9** y **2a.9.3**; **1.9** y **2a.9.4**; respectivamente, dado el caso, en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles. De las combinaciones anteriores también se prefieren según la presente invención aquellas que contienen como compuesto **2a.9** uno de los compuestos **2a.9.1** o **2a.9.2**, siendo de especial importancia según la presente invención cualquier combinación que contenga el compuesto **2a.9.2**. En otra forma de ejecución preferida de la presente invención los anticolinérgicos **2a** contenidos en las combinaciones de fármacos de la presente invención están escogidos entre los compuestos de la fórmula **2a.10**



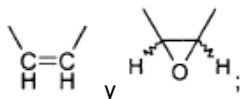
donde

A, X^- , R^1 y R^2 pueden tener los significados anteriormente indicados y $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} , iguales o distintos, representan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CN, CF_3 o NO_2 , de manera que al menos uno de los grupos $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} no puede ser hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula **2a.10** son conocidos del estado técnico (patente (WO 02/32898).

En el marco de las combinaciones de fármacos de la presente invención se prefieren aquellos compuestos de la fórmula **2a.10** en que

A es un grupo divalente escogido entre



X^- bromuro;
 R^1 y R^2 iguales o distintos, son metilo o etilo, preferiblemente metilo;
 $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} iguales o distintos, hidrógeno, flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor, de manera que al menos uno de los grupos $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} no puede ser hidrógeno.

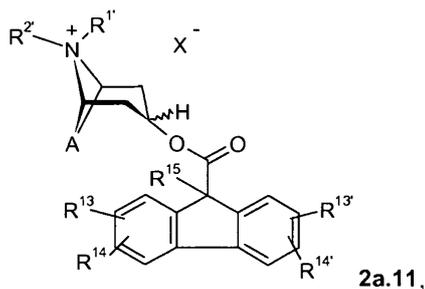
Son de especial interés las combinaciones de fármacos que además de un compuesto de la fórmula 1 contienen uno de los siguientes compuestos de la fórmula **2a.10**:

- 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato de tropenol-metobromuro (**2a.10.1**),
- 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato de escopina-metobromuro (**2a.10.2**),
- 4,4'-difluorobencilato de tropenol-metobromuro (**2a.10.3**),
- 4,4'-difluorobencilato de escopina-metobromuro (**2a.10.4**),
- 5 • 3,3'-difluorobencilato de tropenol-metobromuro (**2a.10.5**),
- 3,3'-difluorobencilato de escopina-metobromuro (**2a.10.6**).

Dado el caso, los compuestos de la fórmula **2a.10** también pueden estar contenidos en forma de sus enantiómeros, mezclas enantioméricas o racematos, así como en forma de sus hidratos y/o solvatos.

10 Como ejemplos de combinaciones de fármacos según la presente invención, que llevan los compuestos preferidos de fórmula **1** con los anticolinérgicos **2a.10** antes mencionados, cabe citar las que contienen los compuestos **1.2** y **2a.10.1**; **1.2** y **2a.10.2**; **1.2** y **2a.10.3**; **1.2** y **2a.10.4**; **1.2** y **2a.10.5**; **1.2** y **2a.10.6**; **1.3** y **2a.10.1**; **1.3** y **2a.10.2**; **1.3** y **2a.10.3**; **1.3** y **2a.10.4**; **1.3** y **2a.10.5**; **1.3** y **2a.10.6**; **1.6** y **2a.10.1**; **1.6** y **2a.10.2**; **1.6** y **2a.10.3**; **1.6** y **2a.10.4**; **1.6** y **2a.10.5**; **1.6** y **2a.10.6**; **1.7** y **2a.10.1**; **1.7** y **2a.10.2**; **1.7** y **2a.10.3**; **1.7** y **2a.10.4**; **1.7** y **2a.10.5**; **1.7** y **2a.10.6**; **1.9** y **2a.10.1**; **1.9** y **2a.10.2**; **1.9** y **2a.10.3**; **1.9** y **2a.10.4**; **1.9** y **2a.10.5**; **1.9** y **2a.10.6**; respectivamente, dado el caso, en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles. De las combinaciones anteriores también se prefieren según la presente invención aquellas que contienen como compuesto **2a.10** uno de los compuestos **2a.10.1**, **2a.10.2**, **2a.10.3** o **2a.10.4**, siendo de especial importancia según la presente invención cualquier combinación que contenga los compuestos **2a.10.1** o **2a.10.2**.

En otra forma de ejecución preferida de la presente invención los anticolinérgicos **2a** contenidos en las combinaciones de fármacos según la presente invención están escogidos entre los compuestos de la fórmula **2a.11**



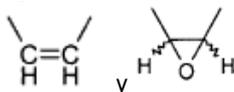
donde

- A y X⁻ pueden tener los significados anteriormente indicados y
- R¹⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, -CF₃, -CHF₂ o flúor;
- 30 R¹ y R² iguales o distintos, representan alquilo C₁-C₅, que puede estar sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno, o R¹ y R² pueden formar conjuntamente un puente alquileno C₃-C₅;
- R¹³, R¹⁴, R^{13'} y R^{14'} iguales o distintos, representan hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquiloxi C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno.

35 Los compuestos de la fórmula **2a.11** son conocidos del estado técnico (patente (WO 03/064419)).

En el marco de las combinaciones de fármacos de la presente invención se prefieren aquellos compuestos de la fórmula **2a.11** en que

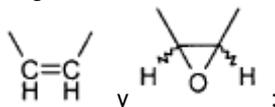
40 A es un grupo divalente escogido entre



- X⁻ un anión escogido entre cloruro, bromuro y metansulfonato, preferiblemente bromuro;
- R¹⁵ hidroxilo, metilo o flúor, preferiblemente metilo o hidroxilo;
- 45 R¹ y R² iguales o distintos, representan metilo o etilo, preferiblemente metilo;
- R¹³, R¹⁴, R^{13'} y R^{14'} iguales o distintos, hidrógeno, -CF₃, -CHF₂ o flúor, preferiblemente hidrógeno o flúor.

En el marco de las combinaciones de fármacos de la presente invención se prefieren especialmente aquellos compuestos de la fórmula **2a.11** en que

A es un grupo divalente escogido entre



X⁻ bromuro;
 R¹⁵ hidroxilo o metilo, preferiblemente metilo;
 R^{1'} y R^{2'} iguales o distintos, representan metilo o etilo, preferiblemente metilo;
 R¹³, R¹⁴, R^{13'} y R^{14'} iguales o distintos, hidrógeno o flúor.

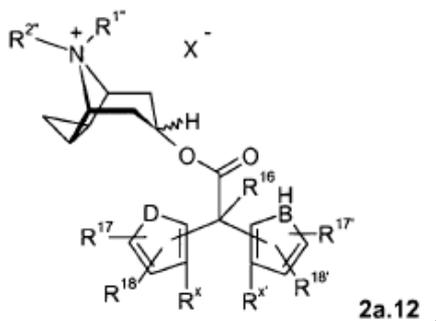
5 Son de especial interés las combinaciones de fármacos que además de un compuesto de la fórmula 1 contienen uno de los siguientes compuestos de la fórmula **2a.11**:

- 9-hidroxi-fluoren-9-carboxilato de tropenol-metobromuro (**2a.11.1**);
- 9-fluor-fluoren-9-carboxilato de tropenol-metobromuro (**2a.11.2**);
- 10 • 9-hidroxi-fluoren-9-carboxilato de escopina-metobromuro (**2a.11.3**);
- 9-fluor-fluoren-9-carboxilato de escopina-metobromuro (**2a.11.4**);
- 9-metil-fluoren-9-carboxilato de tropenol-metobromuro (**2a.11.5**);
- 9-metil-fluoren-9-carboxilato de escopina-metobromuro (**2a.11.6**);

15 Dado el caso, los compuestos de la fórmula **2a.11** también pueden estar contenidos en forma de sus enantiómeros, mezclas enantioméricas o racematos, así como en forma de sus hidratos y/o solvatos.

20 Como ejemplos de combinaciones de fármacos según la presente invención, que llevan los compuestos preferidos de fórmula 1 con los anticolinérgicos **2a.11** antes mencionados, cabe citar las que contienen los compuestos **1.2** y **2a.11.1**; **1.2** y **2a.11.2**; **1.2** y **2a.11.3**; **1.2** y **2a.11.4**; **1.2** y **2a.11.5**; **1.2** y **2a.11.6**; **1.3** y **2a.11.1**; **1.3** y **2a.11.2**; **1.3** y **2a.11.3**; **1.3** y **2a.11.4**; **1.3** y **2a.11.5**; **1.3** y **2a.11.6**; **1.6** y **2a.11.1**; **1.6** y **2a.11.2**; **1.6** y **2a.11.3**; **1.6** y **2a.11.4**; **1.6** y **2a.11.5**; **1.6** y **2a.11.6**; **1.7** y **2a.11.1**; **1.7** y **2a.11.2**; **1.7** y **2a.11.3**; **1.7** y **2a.11.4**; **1.7** y **2a.11.5**; **1.7** y **2a.11.6**; **1.9** y **2a.11.1**; **1.9** y **2a.11.2**; **1.9** y **2a.11.3**; **1.9** y **2a.11.4**; **1.9** y **2a.11.5**; **1.9** y **2a.11.6**; respectivamente, dado el caso, en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles. De las combinaciones anteriores también se prefieren según la presente invención aquellas que contienen como compuesto **2a.11** uno de los compuestos **2a.11.2**, **2a.11.4**, **2a.11.5** o **2a.11.6**, siendo de especial importancia según la presente invención cualquier combinación que contenga los compuestos **2a.11.5** o **2a.11.6**.

30 En otra forma de ejecución preferida de la presente invención los anticolinérgicos **2a** contenidos en las combinaciones de fármacos según la presente invención están escogidos entre los compuestos de la fórmula **2a.12**



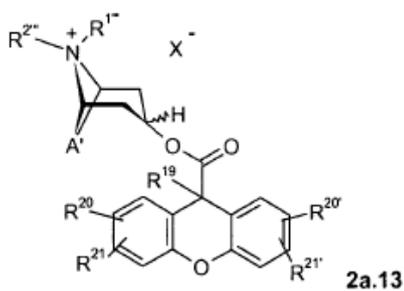
35 donde X⁻ puede tener los significados anteriormente indicados y
 D y B iguales o distintos, preferiblemente iguales, significan O, S, NH, CH₂, CH=CH o N(alquilo C₁-C₄);
 R¹⁶ hidrógeno, hidroxilo, -alquilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-oxi, -alquilen C₁-C₄-halógeno, -O-alquilen C₁-C₄-halógeno, -alquilen C₁-C₄-OH, -CF₃, -CHF₂, -alquilen C₁-C₄-alquil C₁-C₄-oxi, -O-CO-alquilo C₁-C₄, -O-CO-alquilen C₁-C₄-halógeno, -alquilen C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆, -O-COCF₃ o halógeno;
 40 R^{1'} y R^{2'} iguales o distintos, -alquilo C₁-C₅, que puede estar sustituido con -cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno, o R^{1'} y R^{2'} forman juntos un puente -alquileno C₃-C₅;
 R¹⁷, R¹⁸, R^{17'} y R^{18'} iguales o distintos, hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-oxi, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno;
 45 R^x y R^{x'} iguales o distintos, hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-oxi, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno, o R^x y R^{x'} pueden formar juntos un enlace simple o uno de los grupos divalentes O, S, NH, CH₂, CH₂-CH₂, N(alquilo C₁-C₄), CH(alquilo C₁-C₄), y -C(alquilo C₁-C₄)₂.

50 Los compuestos de la fórmula **2a.12** son conocidos del estado técnico (patente (WO 03/064418)).

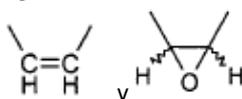
En el marco de las combinaciones de fármacos de la presente invención se prefieren aquellos compuestos de la fórmula **2a.12** en que

X⁻ representa cloruro, bromuro o metansulfato, preferiblemente bromuro;

- D y B iguales o distintos, preferiblemente iguales, significan O, S, NH o CH=CH;
 R^{16} hidrógeno, hidroxilo, -alquilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-oxi, -CF₃, -CHF₂, flúor, cloro o bromo;
 R^{17} y R^{18} iguales o distintos, alquilo C₁-C₄, que puede estar sustituido con hidroxilo, flúor, cloro o bromo, o R^{17} y R^{18} forman juntos un puente -alquileo C₃-C₄;
- 5 R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ y $R^{18'}$ iguales o distintos, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-oxi, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂, flúor, cloro o bromo;
 R^x y R^x iguales o distintos, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-oxi, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂, flúor, cloro o bromo, o R^x y R^x forman juntos un enlace simple o un grupo divalente escogido entre O, S, NH- y CH₂.
- 10 En el marco de las combinaciones de fármacos de la presente invención se prefieren especialmente aquellos compuestos de la fórmula **2a.12** en que
 X^- representa cloruro, bromuro o metansulfato, preferiblemente bromuro;
D y B iguales o distintos, preferiblemente iguales, significan S o CH=CH;
 R^{16} hidrógeno, hidroxilo o metilo;
- 15 R^{17} y R^{18} iguales o distintos, metilo o etilo;
 $R^{17'}$, $R^{18'}$, $R^{17'}$ y $R^{18'}$ iguales o distintos, hidrógeno, -CF₃ o flúor, preferiblemente hidrógeno;
 R^x y R^x iguales o distintos, hidrógeno, -CF₃ o flúor, preferiblemente hidrógeno, o R^x y R^x forman juntos un enlace simple o -O.
- 20 En el marco de las combinaciones de fármacos de la presente invención también se prefieren especialmente aquellos compuestos de la fórmula **2a.12** en que
 X^- representa bromuro;
D y B -CH=CH-;
 R^{16} hidrógeno, hidroxilo o metilo;
- 25 R^{17} y R^{18} metilo;
 $R^{17'}$, $R^{18'}$, $R^{17'}$ y $R^{18'}$ iguales o distintos, hidrógeno o flúor, preferiblemente hidrógeno;
 R^x y R^x iguales o distintos, hidrógeno o flúor, preferiblemente hidrógeno, o R^x y R^x forman juntos un enlace simple o el grupo -O.
- 30 Son de especial interés las combinaciones de fármacos que además de un compuesto de la fórmula 1 contienen uno de los siguientes compuestos de la fórmula **2a.12**:
- bencilato de ciclopropiltropina-metobromuro (**2a.12.1**);
 - 2,2-difenilpropionato de ciclopropiltropina-metobromuro (**2a.12.2**);
 - 9-hidroxi-xanten-9-carboxilato de ciclopropiltropina-metobromuro (**2a.12.3**);
 - 9-metil-fluoren-9-carboxilato de ciclopropiltropina-metobromuro (**2a.12.4**);
 - 9-metil-xanten-9-carboxilato de ciclopropiltropina-metobromuro (**2a.12.5**);
 - 9-hidroxi-fluoren-9-carboxilato de ciclopropiltropina-metobromuro (**2a.12.6**);
 - 4,4'-difluorobencilato de ciclopropiltropina-metobromuro (**2a.12.7**).
- 35
- 40 Dado el caso, los compuestos de la fórmula **2a.12** también pueden estar contenidos en forma de sus enantiómeros, mezclas enantioméricas o racematos, así como en forma de sus hidratos y/o solvatos.
- Como ejemplos de combinaciones de fármacos según la presente invención, que llevan los compuestos preferidos de fórmula 1 con los anticolinérgicos **2a.12** antes mencionados, cabe citar las que contienen los compuestos **1.2** y **2a.12.1**; **1.2** y **2a.12.2**; **1.2** y **2a.12.3**; **1.2** y **2a.12.4**; **1.2** y **2a.12.5**; **1.2** y **2a.12.6**; **1.2** y **2a.12.7**; **1.3** y **2a.12.1**; **1.3** y **2a.12.2**; **1.3** y **2a.12.3**; **1.3** y **2a.12.4**; **1.3** y **2a.12.5**; **1.3** y **2a.12.6**; **1.3** y **2a.12.7**; **1.6** y **2a.12.1**; **1.6** y **2a.12.2**; **1.6** y **2a.12.3**; **1.6** y **2a.12.4**; **1.6** y **2a.12.5**; **1.6** y **2a.12.6**; **1.6** y **2a.12.7**; **1.7** y **2a.12.1**; **1.7** y **2a.12.2**; **1.7** y **2a.12.3**; **1.7** y **2a.12.4**; **1.7** y **2a.12.5**; **1.7** y **2a.12.6**; **1.7** y **2a.12.7**; **1.9** y **2a.12.1**; **1.9** y **2a.12.2**; **1.9** y **2a.12.3**; **1.9** y **2a.12.4**; **1.9** y **2a.12.5**; **1.9** y **2a.12.6**; **1.9** y **2a.12.7**; respectivamente, dado el caso, en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles. De las combinaciones anteriores también se prefieren según la presente invención aquellas que contienen como compuesto **2a.12** uno de los compuestos **2a.12.1**, **2a.12.2**, **2a.12.5** o **2a.12.7**, siendo de especial importancia según la presente invención cualquier combinación que contenga los compuestos **2a.12.1** o **2a.12.2**.
- 55 En otra forma de ejecución preferida de la presente invención los anticolinérgicos **2a** contenidos en las combinaciones de fármacos según la presente invención están escogidos entre los compuestos de la fórmula **2a.13**



donde X⁻ puede tener los significados anteriormente indicados y
A' es un grupo divalente escogido entre

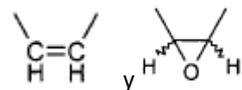


- 5 R¹⁹
R¹⁹ y R²⁰ hidroxilo, metilo, hidroximetilo, etilo, -CF₃, -CHF₂ o flúor;
iguales o distintos, representan alquilo C₁-C₅, que puede estar sustituido con cicloalquilo C₃-C₆,
hidroxilo o halógeno, o R¹⁹ y R²⁰ forman conjuntamente un puente alquilenos -C₃-C₅;
10 R²⁰, R²¹, R^{20'} y R^{21'} iguales o distintos, hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-oxi, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂
o halógeno.

Los compuestos de la fórmula **2a.13** son conocidos del estado técnico (patente (WO 03/064417)).

En el marco de las combinaciones de fármacos de la presente invención se prefieren aquellos compuestos de la
15 fórmula **2a.13** en que

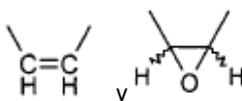
A es un grupo divalente escogido entre



- 20 X⁻ cloruro, bromuro o metansulfonato, preferiblemente bromuro;
R¹⁹ hidroxilo o metilo;
R¹⁹ y R²⁰ iguales o distintos, representan metilo o etilo, preferiblemente metilo;
R²⁰, R²¹, R^{20'} y R^{21'} iguales o distintos, hidrógeno, -CF₃, -CHF₂ o flúor, preferiblemente hidrógeno o flúor.

En el marco de las combinaciones de fármacos de la presente invención se prefieren especialmente aquellos
25 compuestos de la fórmula **2a.13** en que

A es un grupo divalente escogido entre



- 30 X⁻ bromuro;
R¹⁹ hidroxilo o metilo, preferiblemente metilo;
R¹⁹ y R²⁰ iguales o distintos, representan metilo o etilo, preferiblemente metilo;
R²⁰, R²¹, R^{20'} y R^{21'} iguales o distintos, hidrógeno o flúor.

Son de especial interés las combinaciones de fármacos que además de un compuesto de la fórmula 1 contienen uno
de los siguientes compuestos de la fórmula **2a.13**:

- 35 • 9-hidroxi-xanten-9-carboxilato de tropenol-metobromuro (**2a.13.1**);
• 9-hidroxi-xanten-9-carboxilato de escopina-metobromuro (**2a.13.2**);
• 9-metil-xanten-9-carboxilato de tropenol-metobromuro (**2a.13.3**);
• 9-metil-xanten-9-carboxilato de escopina-metobromuro (**2a.13.4**);
• 9-etil-xanten-9-carboxilato de tropenol-metobromuro (**2a.13.5**);
• 9-difluorometil-xanten-9-carboxilato de tropenol-metobromuro (**2a.13.6**);
40 • 9-hidroximetil-xanten-9-carboxilato de escopina-metobromuro (**2a.13.7**).

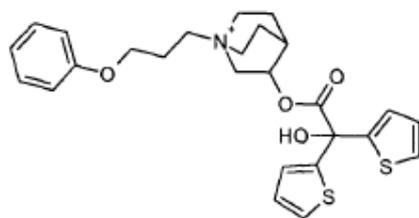
Dado el caso, los compuestos de la fórmula **2a.13** también pueden estar contenidos en forma de sus enantiómeros,
mezclas enantioméricas o racematos, así como en forma de sus hidratos y/o solvatos.

- 45 Como ejemplos de combinaciones de fármacos según la presente invención, que llevan los compuestos preferidos
de fórmula 1 con los anticolinérgicos **2a.13** antes mencionados, cabe citar las que contienen los compuestos **1.2** y
2a.13.1; **1.2** y **2a.13.2**; **1.2** y **2a.13.3**; **1.2** y **2a.13.4**; **1.2** y **2a.13.5**; **1.2** y **2a.13.6**; **1.2** y **2a.13.7**; **1.3** y **2a.13.1**; **1.3** y

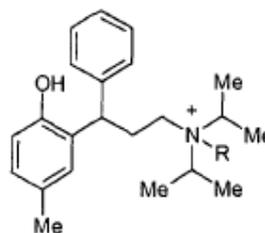
2a.13.2; 1.3 y 2a.13.3; 1.3 y 2a.13.4; 1.3 y 2a.13.5; 1.3 y 2a.13.6; 1.3 y 2a.13.7; 1.6 y 2a.13.1; 1.6 y 2a.13.2; 1.6 y 2a.13.3; 1.6 y 2a.13.4; 1.6 y 2a.13.5; 1.6 y 2a.13.6; 1.6 y 2a.13.7; 1.7 y 2a.13.1; 1.7 y 2a.13.2; 1.7 y 2a.13.3; 1.7 y 2a.13.4; 1.7 y 2a.13.5; 1.7 y 2a.13.6; 1.7 y 2a.13.7; 1.9 y 2a.13.1; 1.9 y 2a.13.2; 1.9 y 2a.13.3; 1.9 y 2a.13.4; 1.9 y 2a.13.5; 1.9 y 2a.13.6; 1.9 y 2a.13.7; respectivamente, dado el caso, en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles. De las combinaciones anteriores también se prefieren según la presente invención aquellas que contienen como compuesto 2a.13 uno de los compuestos 2a.13.2, 2a.13.3, 2a.13.4 o 2a.13.5, siendo de especial importancia según la presente invención cualquier combinación que contenga los compuestos 2a.13.3 o 2a.13.4.

10

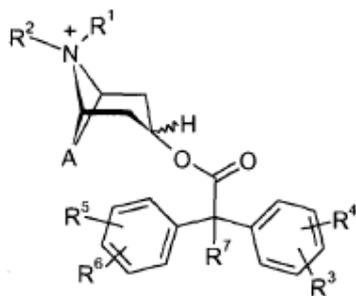
En el marco de la presente invención la referencia a anticolinérgicos 1' debe entenderse como alusión a los cationes farmacológicamente activos de las sales correspondientes. Estos cationes son tiotropio (2a.1'), oxitropio (2a.2'), flutropio (2a.3'), ipratropio (2a.4'), glicopirronio (2a.5'), trospio (2a.6') y los siguientes cationes



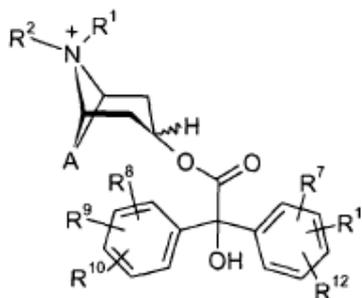
2a.7'



2a.8'

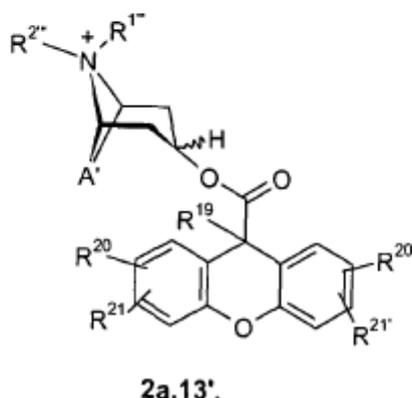
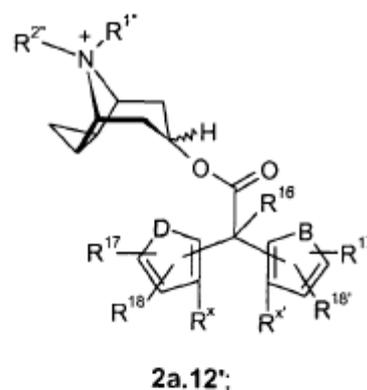
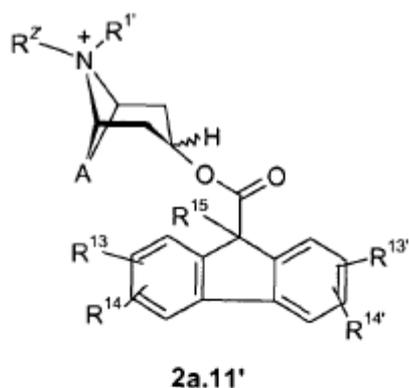


2a.9'



2a.10'

15



o

Según la presente invención otras combinaciones de fármacos preferidas, además de uno o más compuestos de la fórmula **1**, preferiblemente uno, contienen uno o más principios activos adicionales, preferiblemente un inhibidor de PDE IV **2b**, si es preciso en combinación con aditivos farmacéuticamente compatibles.

En estas combinaciones de fármacos el inhibidor de PDE IV **2b** está escogido preferentemente del grupo formado por enprofilina, teofilina, roflumilast, Ariflo (cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, NCS-613, pumafentine, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropil-benzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona, ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirroli-din-2-iliden]acetato, (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, CDP840, Bay-198004, D4418, PD-168787, T-440, T-2585, arofilina, atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclo-pentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles.

En combinaciones de fármacos especialmente preferidas el inhibidor de PDE IV **2b**, está escogido preferentemente del grupo formado por enprofilina (**2b.1**), roflumilast (**2b.2**), Ariflo (cilomilast) (**2b.3**), AWD-12-281 (GW-842470) (**2b.4**), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida (**2b.5**), T-440 (**2b.6**), T-2585 (**2b.7**), arofilina (**2b.8**), ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico] (**2b.9**), 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona (**2b.10**), cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol] (**2b.11**), PD-168787 (**2b.12**), atizoram (**2b.13**), V-11294A (**2b.14**), CI-1018 (**2b.15**), CDC-801 (**2b.16**), D-22888 (**2b.17**), YM-58997 (**2b.18**), Z-15370 (**2b.19**), 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (**2b.20**) y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (**2b.21**), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles.

- En combinaciones de fármacos especialmente preferidas el inhibidor de PDE IV **2b**, está escogido preferentemente del grupo formado por roflumilast (**2b.2**), Ariflo (cilomilast) (**2b.3**), AWD-12-281 (GW-842470) (**2b.4**), arofilina (**2b.8**), 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona (**2b.10**), cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol] (**2b.11**), atizoram (**2b.13**), Z-15370 (**2b.19**), 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9*H*-pirazolo[3,4-*c*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridina (**2b.20**) y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*tert*-butil)-9*H*-pirazolo[3,4-*c*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridina (**2b.21**), con especial importancia roflumilast (**2b.2**), Z-15370 (**2b.19**) y AWD-12-281 (**2b.4**), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles.
- Como sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, a cuya formación pueden contribuir los compuestos **2b**, se entienden, por ejemplo, las escogidas del grupo formado por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobencato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato e hidro-*p*-toluensulfonato, preferiblemente hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.
- Como ejemplos de combinaciones de fármacos preferidas según la presente invención, que llevan los compuestos preferidos de fórmula **1** con los inhibidores de PDE IV **2b** antes mencionados, cabe citar las que contienen los compuestos **1.2** y **2b.1**; **1.2** y **2b.2**; **1.2** y **2b.3**; **1.2** y **2b.4**; **1.2** y **2b.5**; **1.2** y **2b.6**; **1.2** y **2b.7**; **1.2** y **2b.8**; **1.2** y **2b.9**; **1.2** y **2b.10**; **1.2** y **2b.11**; **1.2** y **2b.12**; **1.2** y **2b.13**; **1.2** y **2b.14**; **1.2** y **2b.15**; **1.2** y **2b.16**; **1.2** y **2b.17**; **1.2** y **2b.18**; **1.2** y **2b.19**; **1.2** y **2b.20**; **1.2** y **2b.21**; **1.3** y **2b.1**; **1.3** y **2b.2**; **1.3** y **2b.3**; **1.3** y **2b.4**; **1.3** y **2b.5**; **1.3** y **2b.6**; **1.3** y **2b.7**; **1.3** y **2b.8**; **1.3** y **2b.9**; **1.3** y **2b.10**; **1.3** y **2b.11**; **1.3** y **2b.12**; **1.3** y **2b.13**; **1.3** y **2b.14**; **1.3** y **2b.15**; **1.3** y **2b.16**; **1.3** y **2b.17**; **1.3** y **2b.18**; **1.3** y **2b.19**; **1.3** y **2b.20**; **1.3** y **2b.21**; **1.6** y **2b.1**; **1.6** y **2b.2**; **1.6** y **2b.3**; **1.6** y **2b.4**; **1.6** y **2b.5**; **1.6** y **2b.6**; **1.6** y **2b.7**; **1.6** y **2b.8**; **1.6** y **2b.9**; **1.6** y **2b.10**; **1.6** y **2b.11**; **1.6** y **2b.12**; **1.6** y **2b.13**; **1.6** y **2b.14**; **1.6** y **2b.15**; **1.6** y **2b.16**; **1.6** y **2b.17**; **1.6** y **2b.18**; **1.6** y **2b.19**; **1.6** y **2b.20**; **1.6** y **2b.21**; **1.7** y **2b.1**; **1.7** y **2b.2**; **1.7** y **2b.3**; **1.7** y **2b.4**; **1.7** y **2b.5**; **1.7** y **2b.6**; **1.7** y **2b.7**; **1.7** y **2b.8**; **1.7** y **2b.9**; **1.7** y **2b.10**; **1.7** y **2b.11**; **1.7** y **2b.12**; **1.7** y **2b.13**; **1.7** y **2b.14**; **1.7** y **2b.15**; **1.7** y **2b.16**; **1.7** y **2b.17**; **1.7** y **2b.18**; **1.7** y **2b.19**; **1.7** y **2b.20**; **1.7** y **2b.21**; **1.9** y **2b.1**; **1.9** y **2b.2**; **1.9** y **2b.3**; **1.9** y **2b.4**; **1.9** y **2b.5**; **1.9** y **2b.6**; **1.9** y **2b.7**; **1.9** y **2b.8**; **1.9** y **2b.9**; **1.9** y **2b.10**; **1.9** y **2b.11**; **1.9** y **2b.12**; **1.9** y **2b.13**; **1.9** y **2b.14**; **1.9** y **2b.15**; **1.9** y **2b.16**; **1.9** y **2b.17**; **1.9** y **2b.18**; **1.9** y **2b.19**; **1.9** y **2b.20**; **1.9** y **2b.21**; respectivamente, dado el caso, en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles. De las combinaciones anteriores también se prefieren según la presente invención las que contienen como compuesto **2b** uno de los compuestos **2b.2**, **2b.3**, **2b.4**, **2b.8**, **2b.10**, **2b.11**, **2b.13**, **2b.19**, **2b.20** o **2b.21**, siendo de especial importancia según la presente invención cualquier combinación que contenga uno de los compuestos **2b.2**, **2b.4** o **2b.19**.
- Según la presente invención otras combinaciones de fármacos preferidas, además de uno o más compuestos de la fórmula **1**, preferiblemente uno, llevan uno o más principios activos adicionales, preferiblemente un esteroide **2c**, si es preciso en combinación con aditivos farmacéuticamente compatibles.
- En estas combinaciones de fármacos el esteroide **2c** está elegido preferentemente del grupo formado por prednisolona (**2c.1**), prednisona (**2c.2**), propionato de butixocort (**2c.3**), RPR-106541 (**2c.4**), flunisolida (**2c.5**), beclometasona (**2c.6**), triamcinolona (**2c.7**), budesonida (**2c.8**), fluticasona (**2c.9**), mometasona (**2c.10**), ciclesonida (**2c.11**), rofleponida (**2c.12**), ST-126 (**2c.13**), dexametasona (**2c.14**), 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotionato de (S)-fluorometilo (**2c.15**), 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotionato de (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ilo) (**2c.16**) y dicloroacetato de etiprednol (BNP-166, **2c.17**), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales y derivados, solvatos y/o hidratos.
- En combinaciones de fármacos especialmente preferidas el esteroide **2c** está escogido del grupo formado por flunisolida (**2c.5**), beclometasona (**2c.6**), triamcinolona (**2c.7**), budesonida (**2c.8**), fluticasona (**2c.9**), mometasona (**2c.10**), ciclesonida (**2c.11**), rofleponida (**2c.12**), ST-126 (**2c.13**), dexametasona (**2c.14**), 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotionato de (S)-fluorometilo (**2c.15**), 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotionato de (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-ilo) (**2c.16**) y dicloroacetato de etiprednol (BNP-166, **2c.17**), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales y derivados, solvatos y/o hidratos.
- En combinaciones de fármacos especialmente preferidas el esteroide **2c** está seleccionado del grupo formado por budesonida (**2c.8**), fluticasona (**2c.9**), mometasona (**2c.10**), ciclesonida (**2c.11**), 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotionato de (S)-fluorometilo (**2c.15**) y dicloroacetato de etiprednol (BNP-166, **2c.17**), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales y derivados, solvatos y/o hidratos.
- Cada mención de los esteroides **2c** incluye la referencia a sus posibles sales o derivados, solvatos y/o hidratos. Posibles ejemplos de sales y derivados de los esteroides **2c** son: sales alcalinas, como por ejemplo las de sodio y potasio, sulfobencatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógenofosfatos, palmitatos, pivalatos o incluso furoatos.

Como ejemplos de combinaciones de fármacos preferidas según la presente invención, que llevan los compuestos preferidos de fórmula 1 con los esteroides 2c antes mencionados, cabe citar las que contienen los compuestos 1.2 y 2c.1; 1.2 y 2c.2; 1.2 y 2c.3; 1.2 y 2c.4; 1.2 y 2c.5; 1.2 y 2c.6; 1.2 y 2c.7; 1.2 y 2c.8; 1.2 y 2c.9; 1.2 y 2c.10; 1.2 y 2c.11; 1.2 y 2c.12; 1.2 y 2c.13; 1.2 y 2c.14; 1.2 y 2c.15; 1.2 y 2c.16; 1.2 y 2c.17; 1.3 y 2c.1; 1.3 y 2c.2; 1.3 y 2c.3; 1.3 y 2c.4; 1.3 y 2c.5; 1.3 y 2c.6; 1.3 y 2c.7; 1.3 y 2c.8; 1.3 y 2c.9; 1.3 y 2c.10; 1.3 y 2c.11; 1.3 y 2c.12; 1.3 y 2c.13; 1.3 y 2c.14; 1.3 y 2c.15; 1.3 y 2c.16; 1.3 y 2c.17; 1.6 y 2c.1; 1.6 y 2c.2; 1.6 y 2c.3; 1.6 y 2c.4; 1.6 y 2c.5; 1.6 y 2c.6; 1.6 y 2c.7; 1.6 y 2c.8; 1.6 y 2c.9; 1.6 y 2c.10; 1.6 y 2c.11; 1.6 y 2c.12; 1.6 y 2c.13; 1.6 y 2c.14; 1.6 y 2c.15; 1.6 y 2c.16; 1.6 y 2c.17; 1.7 y 2c.1; 1.7 y 2c.2; 1.7 y 2c.3; 1.7 y 2c.4; 1.7 y 2c.5; 1.7 y 2c.6; 1.7 y 2c.7; 1.7 y 2c.8; 1.7 y 2c.9; 1.7 y 2c.10; 1.7 y 2c.11; 1.7 y 2c.12; 1.7 y 2c.13; 1.7 y 2c.14; 1.7 y 2c.15; 1.7 y 2c.16; 1.7 y 2c.17; 1.9 y 2c.1; 1.9 y 2c.2; 1.9 y 2c.3; 1.9 y 2c.4; 1.9 y 2c.5; 1.9 y 2c.6; 1.9 y 2c.7; 1.9 y 2c.8; 1.9 y 2c.9; 1.9 y 2c.10; 1.9 y 2c.11; 1.9 y 2c.12; 1.9 y 2c.13; 1.9 y 2c.14; 1.9 y 2c.15; 1.9 y 2c.16; 1.9 y 2c.17; respectivamente, dado el caso, en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles. De las combinaciones anteriores también se prefieren según la presente invención las que contienen como compuesto 2c uno de los compuestos 2c.5, 2c.6, 2c.7, 2c.8, 2c.9, 2c.10, 2c.11, 2c.12, 2c.13, 2c.14, 2c.15, 2c.16 o 2c.17, siendo de especial importancia según la presente invención cualquier combinación que contenga uno de los compuestos 2c.8, 2c.9, 2c.10, 2c.11, 2c.15 o 2c.17.

Según la presente invención otras combinaciones de fármacos preferidas, además de uno o más compuestos de la fórmula 1, preferiblemente uno, llevan uno o más principios activos adicionales, preferiblemente un antagonista de LTD4 2d, si es preciso en combinación con aditivos farmacológicamente compatibles.

En estas combinaciones de fármacos el antagonista de LTD4 2d está escogido preferentemente del grupo formado por montelukast (2d.1), ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metil)ciclopropanacético (2d.2), ácido 1-(((1(R)-3-(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanacético (2d.3), pranlukast (2d.4), zafirlukast (2d.5), ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético (2d.6), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8), MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), VUF-5078 (2d.10), VUF-K-8707 (2d.11) y L733321 (2d.12), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, así como, dado el caso, en forma de sus sales y derivados, solvatos y/o hidratos.

En combinaciones de fármacos preferidas el antagonista de LTD4 2d está seleccionado del grupo formado por montelukast (2d.1), pranlukast (2d.4), zafirlukast (2d.5), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8), MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), VUF-5078 (2d.10), VUF-K-8707 (2d.11) y L733321 (2d.12), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, así como, dado el caso, en forma de sus sales y derivados, solvatos y/o hidratos.

En combinaciones de fármacos especialmente preferidas el antagonista de LTD4 2d está seleccionado del grupo formado por montelukast (2d.1), pranlukast (2d.4), zafirlukast (2d.5), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8) y MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), sobre todo por montelukast (2d.1), pranlukast (2d.4) y zafirlukast (2d.5), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, así como, dado el caso, en forma de sus sales y derivados, solvatos y/o hidratos.

Como sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, a cuya formación pueden contribuir los compuestos 2d, se entienden, por ejemplo, las escogidas del grupo formado por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato e hidro-p-toluensulfonato, preferiblemente hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

Como sales o derivados a cuya formación pueden contribuir los compuestos 2d, se entienden, por ejemplo: sales alcalinas, como por ejemplo las de sodio y potasio, sales alcalinotérricas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógenofosfatos, palmitatos, pivalatos o incluso furoatos.

Como ejemplos de combinaciones de fármacos preferidas según la presente invención, que llevan los compuestos preferidos de fórmula 1 con los antagonistas de LTD4 2d antes mencionados, cabe citar las que contienen los compuestos 1.2 y 2d.1; 1.2 y 2d.2; 1.2 y 2d.3; 1.2 y 2d.4; 1.2 y 2d.5; 1.2 y 2d.6; 1.2 y 2d.7; 1.2 y 2d.8; 1.2 y 2d.9; 1.2 y 2d.10; 1.2 y 2d.11; 1.2 y 2d.12; 1.3 y 2d.1; 1.3 y 2d.2; 1.3 y 2d.3; 1.3 y 2d.4; 1.3 y 2d.5; 1.3 y 2d.6; 1.3 y 2d.7; 1.3 y 2d.8; 1.3 y 2d.9; 1.3 y 2d.10; 1.3 y 2d.11; 1.3 y 2d.12; 1.6 y 2d.1; 1.6 y 2d.2; 1.6 y 2d.3; 1.6 y 2d.4; 1.6 y 2d.5; 1.6 y 2d.6; 1.6 y 2d.7; 1.6 y 2d.8; 1.6 y 2d.9; 1.6 y 2d.10; 1.6 y 2d.11; 1.6 y 2d.12; 1.7 y 2d.1; 1.7 y 2d.2; 1.7 y 2d.3; 1.7 y 2d.4; 1.7 y 2d.5; 1.7 y 2d.6; 1.7 y 2d.7; 1.7 y 2d.8; 1.7 y 2d.9; 1.7 y 2d.10; 1.7 y 2d.11; 1.7 y 2d.12; 1.9 y 2d.1; 1.9 y 2d.2; 1.9 y 2d.3; 1.9 y 2d.4; 1.9 y 2d.5; 1.9 y 2d.6; 1.9 y 2d.7; 1.9 y 2d.8; 1.9 y 2d.9; 1.9 y 2d.10; 1.9 y 2d.11; 1.9 y 2d.12; dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, solvatos y/o hidratos. De las combinaciones anteriores también se prefieren según la presente invención las que contienen como compuesto 2d uno de los compuestos 2d.1, 2d.4, 2d.5, 2d.7, 2d.8, 2d.9, 2d.10, 2d.11 o 2d.12, siendo de especial importancia según la presente invención cualquier combinación que contenga uno de los compuestos 2d.1, 2d.4, 2d.5, 2d.7, 2d.8 o 2d.9.

y cualquier combinación que contenga uno de los compuestos **2d.1**, **2d.4** **2d.5** tiene un valor destacado.

Según la presente invención otras combinaciones de fármacos preferidas, además de uno o más compuestos de la fórmula **1**, preferiblemente uno, llevan uno o más principios activos adicionales, preferiblemente un inhibidor de EGFR **2e**, si es preciso en combinación con aditivos farmacéuticamente compatibles.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

En estas combinaciones de fármacos el inhibidor de EGFR **2e** está seleccionado por ejemplo del grupo formado por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxietil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(*terc*-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-[(metoximetil)-carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(2-metoxiacetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilaminociclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[1-(*terc*-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)-

na, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metilamino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)aminol-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-(2-metoxiacetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)aminol-6-[1-(*terc*-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinilfenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinilfenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxiacetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietilamino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-i-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, y cetuximab, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, de sus solvatos y/o hidratos.

En el marco de las combinaciones de fármacos de la presente invención encuentran aplicación con especial preferencia los inhibidores de EGFR **2e** escogidos del grupo formado por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-

- [(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonil-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetil-amino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonilpiperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinilfenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinilfenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(N-metil-N-2-metoxietilamino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-etil-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metilamino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, de sus solvatos y/o hidratos.
- Las combinaciones de fármacos especialmente preferidas según la presente invención contienen como inhibidores de EGFR **2e** aquellos compuestos que están escogidos del grupo formado por
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina (**2e.1**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina (**2e.2**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.3**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina (**2e.4**),
 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina (**2e.5**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina (**2e.6**),
 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina (**2e.7**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.8**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.9**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.10**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.11**),
 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.12**),
 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.13**),
 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.14**),
 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.15**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.16**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.17**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.18**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.19**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.20**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.21**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-

- metoxi-quinazolina (**2e.22**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina (**2e.23**),
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina (**2e.24**) y
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.25**),
- dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, de sus solvatos y/o hidratos.

Como sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, a cuya formación pueden contribuir los compuestos **2e**, se entienden, por ejemplo, las escogidas del grupo formado por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato e hidro-p-toluensulfonato, preferiblemente hidrocloreuro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

Como ejemplos de combinaciones de fármacos preferidas según la presente invención, que llevan los compuestos preferidos de fórmula **1** con los inhibidores de EGFR **2e** antes mencionados, cabe citar las que contienen los compuestos **1.2 y 2e.1** ; **1.2 y 2e.2**; **1.2 y 2e.3**; **1.2 y 2e.4**; **1.2 y 2e.5**; **1.2 y 2e.6**; **1.2 y 2e.7**; **1.2 y 2e.8**; **1.2 y 2e.9**; **1.2 y 2e.10**; **1.2 y 2e.11** ; **1.2 y 2e.12**; **1.2 y 2e.13**; **1.2 y 2e.14**; **1.2 y 2e.15**; **1.2 y 2e.16**; **1.2 y 2e.17**; **1.2 y 2e.18**; **1.2 y 2e.19**; **1.2 y 2e.20**; **1.2 y 2e.21** ; **1.2 y 2e.22**; **1.2 y 2e.23**; **1.2 y 2e.24**; **1.2 y 2e.25**; **1.3 y 2e.1** ; **1.3 y 2e.2**; **1.3 y 2e.3**; **1.3 y 2e.4**; **1.3 y 2e.5**; **1.3 y 2e.6**; **1.3 y 2e.7**; **1.3 y 2e.8**; **1.3 y 2e.9**; **1.3 y 2e.10**; **1.3 y 2e.11** ; **1.3 y 2e.12**; **1.3 y 2e.13**; **1.3 y 2e.14**; **1.3 y 2e.15**; **1.3 y 2e.16**; **1.3 y 2e.17**; **1.3 y 2e.18**; **1.3 y 2e.19**; **1.3 y 2e.20**; **1.3 y 2e.21** ; **1.3 y 2e.22**; **1.3 y 2e.23**; **1.3 y 2e.24**; **1.3 y 2e.25**; **1.6 y 2e.1** ; **1.6 y 2e.2**; **1.6 y 2e.3**; **1.6 y 2e.4**; **1.6 y 2e.5**; **1.6 y 2e.6**; **1.6 y 2e.7**; **1.6 y 2e.8**; **1.6 y 2e.9**; **1.6 y 2e.10**; **1.6 y 2e.11** ; **1.6 y 2e.12**; **1.6 y 2e.13**; **1.6 y 2e.14**; **1.6 y 2e.15**; **1.6 y 2e.16**; **1.6 y 2e.17**; **1.6 y 2e.18**; **1.6 y 2e.19**; **1.6 y 2e.20**; **1.6 y 2e.21** ; **1.6 y 2e.22**; **1.6 y 2e.23**; **1.6 y 2e.24**; **1.6 y 2e.25**; **1.7 y 2e.1** ; **1.7 y 2e.2**; **1.7 y 2e.3**; **1.7 y 2e.4**; **1.7 y 2e.5**; **1.7 y 2e.6**; **1.7 y 2e.7**; **1.7 y 2e.8**; **1.7 y 2e.9**; **1.7 y 2e.10**; **1.7 y 2e.11** ; **1.7 y 2e.12**; **1.7 y 2e.13**; **1.7 y 2e.14**; **1.7 y 2e.15**; **1.7 y 2e.16**; **1.7 y 2e.17**; **1.7 y 2e.18**; **1.7 y 2e.19**; **1.7 y 2e.20**; **1.7 y 2e.21** ; **1.7 y 2e.22**; **1.7 y 2e.23**; **1.7 y 2e.24**; **1.7 y 2e.25**; **1.9 y 2e.1** ; **1.9 y 2e.2**; **1.9 y 2e.3**; **1.9 y 2e.4**; **1.9 y 2e.5**; **1.9 y 2e.6**; **1.9 y 2e.7**; **1.9 y 2e.8**; **1.9 y 2e.9**; **1.9 y 2e.10**; **1.9 y 2e.11** ; **1.9 y 2e.12**; **1.9 y 2e.13**; **1.9 y 2e.14**; **1.9 y 2e.15**; **1.9 y 2e.16**; **1.9 y 2e.17**; **1.9 y 2e.18**; **1.9 y 2e.19**; **1.9 y 2e.20**; **1.9 y 2e.21** ; **1.9 y 2e.22**; **1.9 y 2e.23**; **1.9 y 2e.24**; **1.9 y 2e.25**; dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, dado el caso, en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles. De las combinaciones anteriores también se prefieren según la presente invención las que contienen como compuesto **2e** uno de los compuestos **2e.1, 2e.2, 2e.3, 2e.4, 2e.10, 2e.11, 2e.14, 2e.16, 2e.17, 2e.18, 2e.19, 2e.20, 2e.21, 2e.22, 2e.23, 2e.24** o **2e.25**, siendo de especial importancia según la presente invención cualquier combinación que contenga uno de los compuestos **2e.2, 2e.3** o **2e.4**.

Las combinaciones de fármacos de la presente invención formadas por compuestos de fórmula **1** con al menos otro principio activo **2** no están limitadas a mezclas binarias de principios activos. Las anteriores combinaciones citadas en parte como ejemplo, que además de un compuesto de fórmula **1** llevan otro principio activo **2**, también pueden contener un tercer o cuarto, preferiblemente un tercer principio activo, escogido asimismo del grupo antes mencionado de anticolinérgicos (**2a**), inhibidores de PDEIV (**2b**), esteroides (**2c**), antagonistas de LTD4 (**2d**) e inhibidores de EGFR (**2e**).

De la siguiente lista de mezclas de principios activos pueden elegirse combinaciones especialmente preferidas, que además de un compuesto de las fórmulas **1 2** contienen otros principios activos. Son combinaciones de fármacos que pueden llevar, por ejemplo:

- un compuesto de fórmula **1**, un anticolinérgico (**2a**), un inhibidor de PDEIV (**2b**);
- un compuesto de fórmula **1**, un anticolinérgico (**2a**), un esteroide (**2c**);
- un compuesto de fórmula **1**, un anticolinérgico (**2a**), un antagonista de LTD4 (**2d**);
- un compuesto de fórmula **1**, un anticolinérgico (**2a**), un inhibidor de EGFR (**2e**);
- un compuesto de fórmula **1**, un inhibidor de PDEIV (**2b**), un esteroide (**2c**);
- un compuesto de fórmula **1**, un inhibidor de PDEIV (**2b**), un antagonista de LTD4 (**2d**);
- un compuesto de fórmula **1**, un inhibidor de PDEIV (**2b**), un inhibidor de EGFR (**2e**);
- un compuesto de fórmula **1**, un esteroide (**2c**), un antagonista de LTD4 (**2d**);
- un compuesto de fórmula **1**, un esteroide (**2c**), un inhibidor de EGFR (**2e**);
- un compuesto de fórmula **1**, un antagonista de LTD4 (**2d**), un inhibidor de EGFR (**2e**).

Según la presente invención son de gran importancia todas las combinaciones reveladas en el ámbito de la misma que contienen los compuestos de fórmula **1** en forma de sus enantiómeros R.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES EMPLEADOS

En el marco de la presente invención se entiende como combinación de fármacos de los componentes **1** y **2** la aplicación conjunta de ambos principios activos en una forma de administración única o la aplicación por separado de ambos principios activos en formas de administración independientes. La aplicación por separado de los

principios activos **1** y **2** puede ser simultánea o escalonada, es decir uno tras otro. Un aspecto de la presente invención se refiere a combinaciones de fármacos anteriormente citadas que además de cantidades terapéuticamente efectivas de **1** y **2** llevan una sustancia soporte farmacéuticamente compatible. Un aspecto de la presente invención se refiere a fármacos anteriormente citados que además de cantidades terapéuticamente efectivas de **1** y **2** no llevan ninguna sustancia soporte farmacéuticamente compatible.

Bajo el término "alquilo C₁₋₆" (también formando parte de otros radicales) se entiende grupos alquilo ramificados y lineales de 1 hasta 6 átomos de carbono y bajo el término "alquilo C₁₋₄" grupos alquilo ramificados y lineales de 1 hasta 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquilo de 1 hasta 4 átomos de carbono. Aquí cabe citar, por ejemplo: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo o hexilo. Dado el caso también se usan para los grupos antes citados las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. A no ser que se indique otra cosa, las definiciones propilo, butilo, pentilo y hexilo comprenden todas las posibles formas isómeras de los correspondientes radicales. Así, por ejemplo, propilo incluye *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo incluye *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, etc.

Bajo el término "alqueno C₂₋₆" (también formando parte de otros radicales) se entiende grupos alqueno ramificados y lineales de 2 hasta 6 átomos de carbono y bajo el término "alqueno C₂₋₄" grupos alqueno ramificados y lineales de 2 hasta 4 átomos de carbono, siempre que posean al menos un doble enlace. Se prefieren los grupos alqueno de 2 hasta 4 átomos de carbono. Aquí cabe citar, por ejemplo: etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. A no ser que se indique otra cosa, las definiciones propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo incluyen todas las posibles formas isómeras de los correspondientes radicales. Así, por ejemplo, propenilo comprende 1-propenilo y 2-propenilo, butenilo comprende 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

Bajo el término "alquino C₂₋₆" (también formando parte de otros radicales) se entiende grupos alquino ramificados y lineales de 2 hasta 6 átomos de carbono y bajo el término "alquino C₂₋₄" grupos alquino ramificados y lineales de 2 hasta 4 átomos de carbono, siempre que posean al menos un triple enlace. Se prefieren los grupos alquino de 2 hasta 4 átomos de carbono. Aquí cabe citar, por ejemplo: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo. A no ser que se indique otra cosa, las definiciones propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo comprenden todas las posibles formas isómeras de los correspondientes radicales. Así, por ejemplo, propinilo comprende 1-propinilo y 2-propinilo, butinilo comprende 1-, 2- y 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, etc.

Bajo el término "cicloalquilo C₅₋₆" (también formando parte de otros radicales) se entiende grupos alquilo cíclicos de 5 o 6 átomos de carbono. Aquí cabe citar, por ejemplo: ciclopentilo o ciclohexilo. A no ser que se indique otra cosa, los grupos alquilo cíclicos pueden estar sustituidos con uno o más radicales escogidos del grupo formado por metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

Bajo el término "haloalquilo C₁₋₆" (también formando parte de otros radicales) se entiende grupos alquilo ramificados y lineales de 1 hasta 6 átomos de carbono, sustituidos con uno o varios átomos de halógeno. Bajo el término "haloalquilo C₁₋₄" se entiende grupos alquilo ramificados y lineales de 1 hasta 4 átomos de carbono, sustituidos con uno o varios átomos de halógeno. Se prefieren grupos alquilo de 1 hasta 4 átomos de carbono. Los átomos de halógeno preferidos son flúor y cloro, sobre todo flúor. Aquí cabe citar, por ejemplo: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃.

En el ámbito de la presente invención halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo. A no ser que se indique lo contrario el flúor, el cloro y el bromo son los halógenos preferidos.

Los compuestos de la fórmula general **1** pueden tener grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos básicos, p.ej. grupos amino. Por tanto los compuestos de la fórmula general **1** pueden encontrarse en forma de sales internas, en forma de sales con ácidos inorgánicos como el clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, sulfónico u orgánicos (como por ejemplo el maleico, fumárico, cítrico, tartárico o acético) farmacéuticamente utilizables, o en forma de sales con bases farmacéuticamente utilizables como los hidróxidos o los carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, los hidróxidos de cinc o de amonio o aminas orgánicas como p.ej. dietilamina, trietilamina, trietanolamina, entre otras.

Como sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas de los compuestos **1** se entienden, por ejemplo, las sales elegidas del grupo formado por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidro-oxalato, hidrosuccinato e hidro-p-toluensulfonato, preferiblemente hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato. De dichas sales de adición de ácido se prefieren especialmente en la presente invención las sales de los ácidos clorhídrico, metanosulfónico, benzoico y acético.

INDICACIONES

La presente invención también se refiere al uso de cantidades terapéuticamente efectivas de los principios activos **1** en la elaboración de un medicamento que contenga uno o más principios activos **2**, preferiblemente uno, para tratar enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, para inhibir el inicio prematuro de las contracciones en obstetricia (tocólisis), para restablecer el ritmo sinusal del corazón en caso de bloqueo

atrioventricular, para eliminar alteraciones bradicárdicas del ritmo cardíaco (antiarrítmico), para tratar el choque circulatorio (vasodilatación y aumento del rendimiento cardíaco) y para tratar el prurito y las inflamaciones de la piel.

5 Un aspecto preferente de la presente invención se refiere al uso de cantidades terapéuticamente efectivas de los principios activos **1** en la elaboración de un medicamento que contenga uno o más principios activos **2**, preferiblemente uno, para tratar afecciones de las vías respiratorias del grupo constituido por enfermedades pulmonares obstructivas de diverso origen, enfisemas pulmonares de diverso origen, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de diverso origen, bronquiectasias, SDRA (síndrome del distrés respiratorio del adulto) y todas las formas de edema pulmonar.

10 Se prefiere el uso antes citado de las combinaciones de fármacos de la presente invención para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas del grupo formado por asma bronquial, asma infantil, asma severa, ataque asmático agudo, bronquitis crónica y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), con especial preferencia, según la presente invención, el uso para elaborar un medicamento destinado al tratamiento del asma bronquial y de la EPOC.

15 También se prefiere el uso antes citado de las combinaciones de fármacos de la presente invención para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de los enfisemas pulmonares cuyo origen está en la EPOC o en la carencia de inhibidores de proteinasa $\alpha 1$.

20 También se prefiere el uso antes citado de las combinaciones de fármacos de la presente invención para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades pulmonares restrictivas del grupo formado por alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas provocadas por noxas profesionales como asbestosis o silicosis y restricción debida a tumores pulmonares como, por ejemplo, linfangiosis carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar y linfomas.

25 También se prefiere el uso antes citado de las combinaciones de fármacos de la presente invención para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales del grupo formado por neumonías de tipo infeccioso como, por ejemplo, a causa de una infección por virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros agentes patógenos, neumonitis de diverso origen como, por ejemplo, de aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis o fibrosis inducida por irradiación, colagenosis como, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica o sarcoidosis, granulomatosis como, por ejemplo, la enfermedad de Boeck, neumonías intersticiales idiopáticas o fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

30 También se prefiere el uso antes citado de las combinaciones de fármacos de la presente invención para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de la fibrosis quística o mucoviscidosis.

35 También se prefiere el uso antes citado de las combinaciones de fármacos de la presente invención para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de las bronquitis, como por ejemplo las debidas a infecciones bacterianas o víricas, la bronquitis alérgica y la bronquitis tóxica.

También se prefiere el uso antes citado de las combinaciones de fármacos de la presente invención para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de bronquiectasias.

40 También se prefiere el uso antes citado de las combinaciones de fármacos de la presente invención para elaborar un medicamento destinado al tratamiento del SDRA (síndrome del distrés respiratorio del adulto).

45 También se prefiere el uso antes citado de las combinaciones de fármacos de la presente invención para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de edemas pulmonares, por ejemplo los de tipo tóxico después de aspirar o inhalar sustancias tóxicas y materias extrañas.

50 Se prefiere especialmente el uso antes citado de las combinaciones de fármacos de la presente invención para elaborar un medicamento destinado al tratamiento del asma o de la EPOC. También es de especial importancia el uso antes citado de las combinaciones de fármacos de la presente invención para elaborar un medicamento destinado al tratamiento único diario de afecciones inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, sobre todo al tratamiento único diario del asma o de la EPOC.

FORMULACIÓN

55 La presente invención se refiere además al uso de cantidades terapéuticamente efectivas de un principio activo de la fórmula **1** en combinación con cantidades terapéuticamente efectivas de un principio activo de la fórmula **2** para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de una de las enfermedades antes mencionadas.

60 La presente invención también se refiere a un método para tratar una de las enfermedades antes mencionadas, el cual se caracteriza porque se aplican cantidades terapéuticamente efectivas de un principio activo de la fórmula **1** en combinación con cantidades terapéuticamente efectivas de un principio activo de la fórmula **2**.

En el marco de las combinaciones de fármacos según la presente invención se pueden administrar con cada dosis simple, por ejemplo, 0,1 – 1000 µg de un compuesto de la fórmula 1. Por cada dosis simple se administran preferiblemente 1 - 500 µg, sobre todo 3 - 100 µg del compuesto de fórmula 1, siendo el margen de dosificación preferido según la presente invención de 5 - 75 µg, sobre todo de 7 - 50 µg. Los fármacos de la presente invención se administran con especial preferencia en una cantidad correspondiente a 9 - 40 µg, con mayor preferencia 11 - 30 µg, sobre todo 12 - 25 µg del compuesto de fórmula 1 por dosis simple. Por ejemplo, sin limitar el objeto de la presente invención a las siguientes cantidades, se pueden administrar por dosis simple 5 µg, 7,5 µg, 10 µg, 12,5 µg, 15 µg, 17,5 µg, 20 µg, 22,5 µg, 25 µg, 27,5 µg, 30 µg, 32,5 µg, 35 µg, 37,5 µg, 40 µg, 42,5 µg, 45 µg, 47,5 µg, 50 µg, 52,5 µg, 55 µg, 57,5 µg, 60 µg, 62,5 µg, 65 µg, 67,5 µg, 70 µg, 72,5 µg o 75 µg de un compuesto de la fórmula 1.

Las dosificaciones antes citadas se refieren a los compuestos de la fórmula 1 en forma de sus bases libres. Si los compuestos de la fórmula 1 se administran en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles, el especialista puede calcular fácilmente los márgenes de dosificación correspondientes a las sales de adición de ácido partiendo de las dosis arriba indicadas y teniendo en cuenta el peso molecular de los ácidos empleados. Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula 1 dentro de los márgenes de dosificación arriba señalados y en forma enantiómera, sobre todo en forma de sus enantiómeros R.

Cuando los compuestos de la fórmula 1 se administran con un anticolinérgico 2a, la cantidad del anticolinérgico empleado varía mucho según la elección del principio activo.

Sin pretender limitar el alcance de la presente invención a las dosificaciones señaladas a continuación, en el caso del tiotropio 2a.1' se administran las cantidades de anticolinérgico (2a.1') adecuadas para que cada dosis simple contenga 0,1 - 80 µg, preferiblemente 0,5 - 60 µg, con especial preferencia unos 1 - 50 µg de 2a.1'. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención, se pueden administrar por dosis simple 2, 5 µg, 5 µg, 10 µg, 18 µg, 20 µg, 36 µg o 40 µg de 2a.1'. La correspondiente cantidad utilizable de la sal 2a.1 o, dado el caso, de los hidratos o solvatos puede ser calculada fácilmente por el especialista según el anión elegido. Si como sal de tiotropio 2a.1' preferida según la presente invención se usa bromuro de tiotropio, por ejemplo, las cantidades de principio activo 2a.1' administradas por dosis simple e indicadas arriba como ejemplo corresponden a las siguientes cantidades de 2a.1 administradas por dosis simple: 3 µg, 6 µg, 12 µg, 21,7 µg, 24,1 µg, 43,3 µg y 48,1 de 2a.1. En el caso del tiotropio 2a.1' la administración de dichas dosis tiene lugar preferiblemente una o dos veces diarias, con especial preferencia una vez al día, según la presente invención.

Sin pretender limitar el alcance de la presente invención a las dosificaciones señaladas a continuación, en el caso del catión 2a.2' se administran las cantidades de anticolinérgico (2a.2') adecuadas para que cada dosis simple contenga 1-500 µg, preferiblemente 5-300 µg, con especial preferencia 15-200 µg de 2a.2'. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención pueden administrarse por dosis simple 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg o 200 µg de 2a.2'. La correspondiente cantidad utilizable de la sal 2a.2 o, dado el caso, de los hidratos o solvatos puede ser calculada fácilmente por el especialista según el anión elegido. En el caso del oxitropio 2a.2' la administración de dichas dosis tiene lugar preferiblemente una hasta cuatro veces diarias, con especial preferencia dos hasta tres veces al día, según la presente invención.

Sin pretender limitar el alcance de la presente invención a las dosificaciones señaladas a continuación, en el caso del catión 2a.3' se administran las cantidades de anticolinérgico (2a.3') adecuadas para que cada dosis simple contenga 1-500 µg, preferiblemente 5-300 µg, con especial preferencia 15-200 µg de 2a.3'. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención pueden administrarse por dosis simple 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg o 200 µg de 2a.3'. La correspondiente cantidad utilizable de la sal 2a.3 o, dado el caso, de los hidratos o solvatos puede ser calculada fácilmente por el especialista según el anión elegido. En el caso del flutropio 2a.3' la administración de dichas dosis tiene lugar preferiblemente una hasta cuatro veces diarias, con especial preferencia dos hasta tres veces al día, según la presente invención.

Sin pretender limitar el alcance de la presente invención a las dosificaciones señaladas a continuación, en el caso del catión 2a.4' se administran las cantidades de anticolinérgico (2a.4') adecuadas para que cada dosis simple contenga 1 - 500 µg, preferiblemente 5 - 300 µg, con especial preferencia 20 - 200 µg de 2a.4'. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención, se pueden administrar por dosis simple 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg o 200 µg de 2a.4'. La correspondiente cantidad utilizable de la sal 2a.4 o, dado el caso, de los hidratos o solvatos puede ser calculada fácilmente por el especialista según el anión elegido. En el caso del ipratropio 2a.4' la administración de dichas dosis tiene lugar preferiblemente una hasta cuatro veces diarias, con especial preferencia una hasta tres veces al día y sobre todo tres veces al día, según la presente invención.

Sin pretender limitar el alcance de la presente invención a las dosificaciones señaladas a continuación, en el caso del catión **2a.5'** se administran las cantidades de anticolinérgico (**2a.5'**) adecuadas para que cada dosis simple contenga 1-500 µg, preferiblemente 5-300 µg, con especial preferencia 15-200 µg de **2a.5'**. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención pueden administrarse por dosis simple 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg o 200 µg de **2a.5'**. La correspondiente cantidad utilizable de la sal **2a.5** o, dado el caso, de los hidratos o solvatos puede ser calculada fácilmente por el especialista según el anión elegido. En el caso del glicopirronio **2a.5'** la administración de dichas dosis tiene lugar preferiblemente una hasta cuatro veces diarias, con especial preferencia dos hasta tres veces al día, según la presente invención.

Sin pretender limitar el alcance de la presente invención a las dosificaciones señaladas a continuación, en el caso del catión **2a.6'** se administran las cantidades de anticolinérgico (**2a.6'**) adecuadas para que cada dosis simple contenga 1000 - 6500 µg, preferiblemente 2000 - 6000 µg, con especial preferencia 3000 - 5500 µg, sobre todo 4000 - 5000 µg de **2a.6'**. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención pueden administrarse por dosis simple 3500 µg, 3750 µg, 4000 µg, 4250 µg, 4500 µg, 4750 µg o 5000 µg de **2a.6'**. La correspondiente cantidad utilizable de la sal **2a.6** o, dado el caso, de los hidratos o solvatos puede ser calculada fácilmente por el especialista según el anión elegido. En el caso del tropio **2a.6'** la administración de dichas dosis tiene lugar preferiblemente una hasta cuatro veces diarias, con especial preferencia dos hasta tres veces al día, según la presente invención.

Sin pretender limitar el alcance de la presente invención a las dosificaciones señaladas a continuación, en el caso del catión **2a.7'** se administran las cantidades de anticolinérgico (**2a.7'**) adecuadas para que cada dosis simple contenga 50 - 1000 µg, preferiblemente 100 - 800 µg, con especial preferencia 200 - 700 µg, sobre todo 300 - 600 µg de **2a.7'**. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención pueden administrarse por dosis simple 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg, 500 µg, 550 µg o 600 µg de **2a.7'**. La correspondiente cantidad utilizable de la sal **2a.7** o, dado el caso, de los hidratos o solvatos puede ser calculada fácilmente por el especialista según el anión elegido. En el caso del catión **2a.7'** la administración de dichas dosis tiene lugar preferiblemente una hasta tres veces diarias, con especial preferencia una hasta dos veces al día y sobre todo una vez al día, según la presente invención.

Sin pretender limitar el alcance de la presente invención a las dosificaciones señaladas a continuación, en el caso de los cationes **2a.9'** y **2a.10'** se administran las cantidades de anticolinérgico (**2a.9'** o **2a.10'**) adecuadas para que cada dosis simple contenga 1 - 500 µg, preferiblemente 5 - 300 µg, con especial preferencia 15 - 200 µg de **2a.9'** o **2a.10'**. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención, se pueden administrar por dosis simple 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg o 200 µg de **2a.9'** o **2a.10'**. La correspondiente cantidad utilizable de la sal **2a.9** o **2a.10** o, dado el caso, de los hidratos o solvatos puede ser calculada fácilmente por el especialista según el anión elegido. En el caso de los cationes **2a.9'** y **2a.10'** la administración de dichas dosis tiene lugar preferiblemente una hasta tres veces diarias, con especial preferencia una hasta dos veces al día y sobre todo una vez al día, según la presente invención.

Sin pretender limitar el alcance de la presente invención a las dosificaciones señaladas a continuación, en el caso de los cationes **2a.11'** a **2a.13'** se administran las cantidades de anticolinérgico (**2a.11'**, **2a.12'** o **2a.13'**) adecuadas para que cada dosis simple contenga 1 - 500 µg, preferiblemente 5 - 300 µg, con especial preferencia 10 - 200 µg de **2a.11'**, **2a.12'** o **2a.13'**. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención, se pueden administrar por dosis simple 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg o 200 µg de **2a.11'**, **2a.12'** o **2a.13'**. La correspondiente cantidad utilizable de la sal **2a.11**, **2a.12** o **2a.13** o, dado el caso, de los hidratos o solvatos puede ser calculada fácilmente por el especialista según el anión elegido. En el caso de los cationes **2a.11'**, **2a.12'** o **2a.13'** la administración de dichas dosis tiene lugar preferiblemente una hasta tres veces diarias, con especial preferencia una hasta dos veces al día y sobre todo una vez al día, según la presente invención.

Cuando los compuestos de la fórmula **1** se administran en combinación con un inhibidor de PDE IV **2b**, se usan preferiblemente 1 - 10000 µg de **2b** por dosis simple. Preferentemente se administran las cantidades de **2b** adecuadas para que cada dosis simple contenga 10 - 5000 µg, preferiblemente 50 - 2500 µg, con especial preferencia 100 - 1000 µg de **2b**. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención, se pueden administrar por dosis simple 100 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg, 200 µg, 205 µg, 210 µg, 215 µg, 220 µg, 225 µg, 230 µg, 235 µg, 240 µg, 245 µg, 250 µg, 255 µg, 260 µg, 265 µg, 270 µg, 275 µg, 280 µg, 285 µg, 290 µg, 295 µg, 300 µg, 305 µg, 310 µg, 315 µg, 320 µg, 325 µg, 330 µg, 335 µg, 340 µg, 345 µg, 350 µg, 355 µg, 360 µg, 365 µg, 370 µg, 375 µg, 380 µg, 385 µg, 390 µg, 395 µg, 400 µg, 405 µg, 410 µg, 415 µg, 420 µg, 425 µg, 430 µg, 435 µg, 440 µg, 445 µg, 450 µg, 455 µg, 460 µg, 465 µg, 470 µg, 475 µg, 480 µg, 485 µg, 490 µg, 495 µg, 500 µg, 505 µg, 510 µg, 515 µg, 520 µg, 525 µg, 530 µg, 535 µg, 540 µg, 545 µg, 550 µg, 555 µg, 560 µg, 565 µg, 570 µg, 575 µg, 580 µg, 585 µg, 590 µg, 595 µg, 600 µg, 605 µg, 610 µg, 615 µg, 620 µg, 625 µg, 630 µg, 635 µg, 640 µg, 645 µg, 650 µg.

5 μg , 655 μg , 660 μg , 665 μg , 670 μg , 675 μg , 680 μg , 685 μg , 690 μg , 695 μg , 700 μg , 705 μg , 710 μg , 715 μg , 720 μg , 725 μg , 730 μg , 735 μg , 740 μg , 745 μg , 750 μg , 755 μg , 760 μg , 765 μg , 770 μg , 775 μg , 780 μg , 785 μg , 790 μg , 795 μg , 800 μg , 805 μg , 810 μg , 815 μg , 820 μg , 825 μg , 830 μg , 835 μg , 840 μg , 845 μg , 850 μg , 855 μg , 860 μg , 865 μg , 870 μg , 875 μg , 880 μg , 885 μg , 890 μg , 895 μg , 900 μg , 905 μg , 910 μg , 915 μg , 920 μg , 925 μg , 930 μg , 935 μg , 940 μg , 945 μg , 950 μg , 955 μg , 960 μg , 965 μg , 970 μg , 975 μg , 980 μg , 985 μg , 990 μg , 995 μg o 1000 μg de **2b**. En caso de usar sales de adición de ácido de **2b** el especialista puede calcular fácilmente la cantidad correspondiente de las mismas a partir de los valores anteriores, según el ácido elegido.

10 Cuando los compuestos de la fórmula **1** se administran en combinación con un esteroide **2c**, se usan preferiblemente 1 – 10000 μg de **2c** por dosis simple. Preferentemente se administran las cantidades de **2b** adecuadas para que cada dosis simple contenga 5 – 5000 μg , preferiblemente 5 – 2500 μg , con especial preferencia 10 – 1000 μg de **2c**. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención, se pueden administrar por dosis simple 10 μg , 15 μg , 20 μg , 25 μg , 30 μg , 35 μg , 40 μg , 45 μg , 50 μg , 55 μg , 60 μg , 65 μg , 70 μg , 75 μg , 80 μg , 85 μg , 90 μg , 95 μg , 100 μg , 115 μg , 120 μg , 125 μg , 130 μg , 135 μg , 140 μg , 145 μg , 150 μg , 155 μg , 160 μg , 165 μg , 170 μg , 175 μg , 180 μg , 185 μg , 190 μg , 195 μg , 200 μg , 205 μg , 210 μg , 215 μg , 220 μg , 225 μg , 230 μg , 235 μg , 240 μg , 245 μg , 250 μg , 255 μg , 260 μg , 265 μg , 270 μg , 275 μg , 280 μg , 285 μg , 290 μg , 295 μg , 300 μg , 305 μg , 310 μg , 315 μg , 320 μg , 325 μg , 330 μg , 335 μg , 340 μg , 345 μg , 350 μg , 355 μg , 360 μg , 365 μg , 370 μg , 375 μg , 380 μg , 385 μg , 390 μg , 395 μg , 400 μg , 405 μg , 410 μg , 415 μg , 420 μg , 425 μg , 430 μg , 435 μg , 440 μg , 445 μg , 450 μg , 455 μg , 460 μg , 465 μg , 470 μg , 475 μg , 480 μg , 485 μg , 490 μg , 495 μg , 500 μg , 505 μg , 510 μg , 515 μg , 520 μg , 525 μg , 530 μg , 535 μg , 540 μg , 545 μg , 550 μg , 555 μg , 560 μg , 565 μg , 570 μg , 575 μg , 580 μg , 585 μg , 590 μg , 595 μg , 600 μg , 605 μg , 610 μg , 615 μg , 620 μg , 625 μg , 630 μg , 635 μg , 640 μg , 645 μg , 650 μg , 655 μg , 660 μg , 665 μg , 670 μg , 675 μg , 680 μg , 685 μg , 690 μg , 695 μg , 700 μg , 705 μg , 710 μg , 715 μg , 720 μg , 725 μg , 730 μg , 735 μg , 740 μg , 745 μg , 750 μg , 755 μg , 760 μg , 765 μg , 770 μg , 775 μg , 780 μg , 785 μg , 790 μg , 795 μg , 800 μg , 805 μg , 810 μg , 815 μg , 820 μg , 825 μg , 830 μg , 835 μg , 840 μg , 845 μg , 850 μg , 855 μg , 860 μg , 865 μg , 870 μg , 875 μg , 880 μg , 885 μg , 890 μg , 895 μg , 900 μg , 905 μg , 910 μg , 915 μg , 920 μg , 925 μg , 930 μg , 935 μg , 940 μg , 945 μg , 950 μg , 955 μg , 960 μg , 965 μg , 970 μg , 975 μg , 980 μg , 985 μg , 990 μg , 995 μg o 1000 μg de **2c**. En caso de usar sales o derivados de **2c** el especialista puede calcular fácilmente la cantidad correspondiente de los mismos a partir de los valores anteriores, según la sal/derivado elegido.

30 Cuando los compuestos de la fórmula **1** se administran en combinación con un antagonista de LTD4 **2d**, se usan preferiblemente 0,01 – 500 mg de **2d** por dosis simple. Preferentemente se administran las cantidades de **2d** adecuadas para que cada dosis simple contenga 0,1 – 250 mg, preferiblemente 0,5 – 100 mg, con especial preferencia 1 – 50 mg de **2d**. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención, se pueden administrar por cada dosis simple 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 5,5 mg, 7 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 32,5 mg, 35 mg, 37,5 mg, 40 mg, 42,5 mg, 45 mg, 47,5 mg o 50 mg de **2d**. En caso de usar sales de adición de ácido, sales o derivados de **2d** el especialista puede calcular fácilmente la cantidad correspondiente de los mismos a partir de los valores anteriores, según la sal/derivado elegido.

40 Cuando los compuestos de la fórmula **1** se administran en combinación con un inhibidor de EGFR **2e**, se usan preferiblemente 100 – 15000 μg de **2e** por dosis simple. Preferentemente se administran las cantidades de **2e** adecuadas para que cada dosis simple contenga 500 – 10000 μg , preferiblemente 750 – 8000 μg , con especial preferencia 1000 – 7000 μg de **2e**. Por ejemplo, sin limitar a ello el objeto de la presente invención, se pueden administrar por dosis simple 1000 μg , 1150 μg , 1200 μg , 1250 μg , 1300 μg , 1350 μg , 1400 μg , 1450 μg , 1500 μg , 1550 μg , 1600 μg , 1650 μg , 1700 μg , 1750 μg , 1800 μg , 1850 μg , 1900 μg , 1950 μg , 2000 μg , 2050 μg , 2100 μg , 2150 μg , 2200 μg , 2250 μg , 2300 μg , 2350 μg , 2400 μg , 2450 μg , 2500 μg , 2550 μg , 2600 μg , 2650 μg , 2700 μg , 2750 μg , 2800 μg , 2850 μg , 2900 μg , 2950 μg , 3000 μg , 3050 μg , 3100 μg , 3150 μg , 3200 μg , 3250 μg , 3300 μg , 3350 μg , 3400 μg , 3450 μg , 3500 μg , 3550 μg , 3600 μg , 3650 μg , 3700 μg , 3750 μg , 3800 μg , 3850 μg , 3900 μg , 3950 μg , 4000 μg , 4050 μg , 4100 μg , 4150 μg , 4200 μg , 4250 μg , 4300 μg , 4350 μg , 4400 μg , 4450 μg , 4500 μg , 4550 μg , 4600 μg , 4650 μg , 4700 μg , 4750 μg , 4800 μg , 4850 μg , 4900 μg , 4950 μg , 5000 μg , 5050 μg , 5100 μg , 5150 μg , 5200 μg , 5250 μg , 5300 μg , 5350 μg , 5400 μg , 5450 μg , 5500 μg , 5550 μg , 5600 μg , 5650 μg , 5700 μg , 5750 μg , 5800 μg , 5850 μg , 5900 μg , 5950 μg , 6000 μg , 6050 μg , 6100 μg , 6150 μg , 6200 μg , 6250 μg , 6300 μg , 6350 μg , 6400 μg , 6450 μg , 6500 μg , 6550 μg , 6600 μg , 6650 μg , 6700 μg , 6750 μg , 6800 μg , 6850 μg , 6900 μg , 6950 μg o 7000 μg de **2e**. En caso de usar sales de adición de ácido de **2e** el especialista puede calcular fácilmente la cantidad correspondiente de las mismas a partir de los valores anteriores, según el ácido elegido.

55 Los dos componentes activos **1** y **2** se pueden administrar – en forma junta o separada – del modo ya conocido, por vía inhalativa, oral, parenteral o por otras vías, mediante formulaciones muy usuales, como por ejemplo tabletas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, polvos y soluciones, empleando excipientes o disolventes inertes y no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.

60 Formas de administración adecuadas de los compuestos de fórmula **1** son por ejemplo las tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, polvos, etc. El contenido del o de los compuestos farmacéuticamente activos debería estar comprendido en el intervalo de 0,05 hasta 90% en peso, con preferencia de 0,1 hasta 50% en peso, respecto al total de la composición. Se pueden obtener tabletas adecuadas, por ejemplo, mezclando el o los principios activos con aditivos conocidos, por ejemplo diluyentes inertes como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, disgregantes como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes como almidón o gelatina, lubricantes como estearato

65

magnésico o talco, y/o agentes para conseguir una liberación controlada como carboximetilcelulosa, acetatoftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Las tabletas también pueden constar de varias capas.

Se pueden obtener adecuadamente grageas recubriendo núcleos elaborados de modo análogo a los de las tabletas con capas de productos usuales para tal fin, por ejemplo con Kollidon® o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir una liberación controlada o para evitar incompatibilidades el núcleo también puede constar de varias capas. La envoltura de la gragea para conseguir una liberación controlada puede constar asimismo de varias capas, y para ello se pueden usar las mismas materias auxiliares mencionadas en el caso de las tabletas. Los jarabes de los principios activos de la presente invención o sus combinaciones pueden contener adicionalmente un edulcorante como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente para mejorar el sabor, p.ej. aromas como vainillina o extracto de naranja. Además pueden llevar aditivos en suspensión o espesantes, como carboximetilcelulosa sódica, humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o agentes protectores como los p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones se preparan de la manera habitual, p.ej. agregando isotonzantes, conservantes como los p-hidroxibenzoatos o estabilizantes como las sales alcalinas del ácido etilendiaminotetracético y usando, si es preciso, emulsionantes y/o dispersantes, y en caso de emplear agua como diluyente, disolventes orgánicos como promotores de disolución o disolventes auxiliares. Luego se envasan en frascos de inyección o ampollas o en botellas de infusión.

Las cápsulas que contienen uno o más principios activos o combinaciones de los mismos se pueden preparar, por ejemplo, mezclándolos con excipientes inertes como lactosa o sorbita y encapsulándolos en cápsulas de gelatina. Se pueden elaborar supositorios adecuados, por ejemplo, mediante mezcla con excipientes previstos para ello como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Como materias auxiliares cabe citar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos como parafinas (p.ej. fracciones de petróleo), aceites de origen vegetal (p.ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (p.ej. etanol o glicerina), sustancias soporte como p.ej. minerales naturales molidos (p.ej. caolines, arcillas, talco, cretas), harinas minerales sintéticas (p.ej. sílices de alta dispersión y silicatos), azúcares (p.ej. sacarosa, lactosa y glucosa), emulsionantes (p.ej. lignina, lejjas residuales de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p.ej. estearato magnésico, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

En caso de administración oral, las tabletas, aparte naturalmente de los citados excipientes, también pueden llevar aditivos, como p.ej. citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico, junto con diferentes cargas, como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatinas y similares. También se pueden agregar lubricantes como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco, para tabletear. En el caso de suspensiones acuosas los principios activos, además de con los aditivos arriba citados, se pueden mezclar con varios potenciadores del sabor o con colorantes.

Incluso en caso de administración de ambos componentes **1** y **2** por separado, al menos el componente **1** se aplica por inhalación. Cuando el componente **1** se aplica por inhalación, en caso de administración de ambos principios activos por separado el componente **2** se puede administrar, por ejemplo, por vía oral o parenteral a base de formulaciones usuales del estado técnico como tabletas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, polvos y soluciones, empleando excipientes o disolventes inertes y no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.

No obstante las combinaciones de fármacos según la presente invención se aplican preferentemente por inhalación mediante una sola forma de administración que contenga ambos principios activos **1** y **2** o mediante unas formas de administración separadas que sean apropiadas para la aplicación inhalativa y contengan solo uno de los principios activos **1** y **2**.

Como formas de administración inhalables se pueden utilizar polvos de inhalación, aerosoles dosificadores con gas propelente o soluciones de inhalación sin gas propelente. Los polvos de inhalación según la presente invención que contienen la combinación de los principios activos **1** y **2** pueden constar solo de dichos principios activos o de una mezcla de los mismos con sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles. En el marco de la presente invención el término soluciones de inhalación sin gas propelente también comprende concentrados o soluciones de inhalación estériles listas para el uso. Las formas de administración según la presente invención pueden contener de principios activos **1** y **2** juntos o separados en dos formas de administración aparte. Estas formas de administración utilizables en el marco de la presente invención se describen detalladamente en la siguiente sección.

A) Polvos de inhalación que contienen las combinaciones de principios activos según la presente invención:
Los polvos de inhalación según la presente invención pueden contener **1** y **2** solos o mezclados con sustancias auxiliares adecuadas fisiológicamente inocuas. Cuando los principios activos **1** y **2** van mezclados con sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, para obtener este polvo de inhalación según la presente invención se pueden utilizar las siguientes sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas: monosacáridos (p.ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p.ej. lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligo y polisacáridos (p.ej. dextrano), polialcoholes (p.ej. sorbita, manita, xilita), sales (p.ej. cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de dichas sustancias auxiliares. Se emplean preferiblemente mono- o disacáridos, sobre todo lactosa, trehalosa o glucosa, y de manera especial,

aunque no exclusiva, en forma de sus hidratos.

En el marco de los polvos de inhalación según la presente invención las sustancias auxiliares tienen como máximo un tamaño medio de partícula de hasta 250 μm , preferiblemente entre 10 y 150 μm , con especial preferencia entre 15 y 80 μm . En caso necesario puede ser conveniente incorporar a las sustancias auxiliares arriba citadas fracciones más finas de sustancias auxiliares con un tamaño medio de partícula de 1 hasta 9 μm . Estas sustancias auxiliares más finas mencionadas en último lugar también están escogidas del grupo antes citado de materiales utilizables. Por último, para preparar los polvos de inhalación según la presente invención se incorporan a la sustancia auxiliar o a la mezcla de sustancias auxiliares los principios activos **1** y **2**, preferiblemente con un tamaño medio de partícula de 0,5 hasta 10 μm , con especial preferencia de 1 hasta 6 μm . Los métodos de preparación de los polvos de inhalación según la presente invención, consistentes en moler y micronizar los ingredientes y finalmente mezclarlos, son conocidos del estado técnico. Los polvos de inhalación según la presente invención pueden suministrarse y aplicarse en forma de una única mezcla de polvo que contenga tanto **1** como **2**, o en forma de polvos de inhalación separados que contengan exclusivamente **1** y **2**.

Los polvos de inhalación de la presente invención se pueden administrar mediante inhaladores conocidos del estado técnico. Los polvos de inhalación según la presente invención que además de **1** y **2** contienen una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua se pueden administrar, por ejemplo, mediante inhaladores que dosifican una dosis simple procedente de un depósito a través de una cámara de medición, como los descritos en la patente US 4570630A, o mediante otros dispositivos, como los descritos en la patente DE 36 25 685 A. Los polvos de inhalación según la presente invención que contienen **1** y **2**, si es preciso en combinación con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, pueden administrarse, por ejemplo, mediante el inhalador conocido con la marca Turbohaler[®] o con inhaladores como los revelados, por ejemplo, en la patente EP 237507 A. Preferiblemente, sin embargo, los polvos de inhalación de la presente invención que además de **1** y **2** contienen sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas se envasan en cápsulas (llamadas inhaletas) que se usan en inhaladores como los descritos, por ejemplo, en la patente WO 94/28958.

En la figura 1 se representa un inhalador especialmente preferido para administrar las combinaciones de fármacos de la presente invención en inhaletas. Este inhalador (Handihaler[®]) para aspirar medicamentos en forma de polvo contenidos en cápsulas se caracteriza por una carcasa 1 que tiene dos ventanas 2, una tapa 3 con orificios de entrada provista de un tamiz 5 sujeto en una carcasa 4, una cámara de inhalación 6 unida con la tapa 3 y un pulsador 9 dotado de dos agujas afiladas 7 que puede moverse contra un muelle 8, así como una boquilla 12 abatible mediante un eje 10 junto con la carcasa 1, la tapa 3 y una caperuza 11, y orificios de paso de aire 13 para regular la resistencia al flujo.

Las cantidades de polvos de inhalación según la presente invención que deben envasarse en cápsulas para el modo de administración preferido, anteriormente mencionado, oscilan entre 1 y 30 mg por cápsula. Las cápsulas contienen según la presente invención, juntas o separadas, las dosificaciones ya citadas de **1** y **2** por cada dosis simple.

B) Aerosoles de inhalación con gas propelente que contienen las combinaciones de fármacos de la presente invención: los aerosoles de inhalación de la presente invención que llevan gas propelente pueden contener **1** y **2** disueltos o dispersos en el gas propelente. En este caso **1** y **2** pueden estar contenidos en formas de administración separadas o en una misma forma de administración, de modo que ambos vayan disueltos o dispersos o con un solo componente disuelto y el otro disperso. Los gases propelentes que pueden emplearse para elaborar los aerosoles de inhalación de la presente invención son conocidos del estado técnico. Los gases propelentes idóneos se escogen del grupo formado por hidrocarburos, como n-propano, n-butano o isobutano, e hidrocarburos halogenados como preferiblemente los derivados clorados y fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los mencionados gases propelentes se pueden emplear solos o mezclados entre sí. Como gases propelentes se prefieren especialmente derivados halogenados de alcanos escogidos entre TG11, TG12, TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y mezclas de los mismos, sobre todo TG134a, TG227 y sus mezclas.

Los aerosoles de inhalación según la presente invención que llevan gas propelente también pueden contener otros componentes, como cosolventes, estabilizantes, agentes tensioactivos (emulsionantes), antioxidantes, lubricantes y agentes para ajustar el pH. Todos estos componentes son conocidos del estado técnico.

Los aerosoles de inhalación de la presente invención con gas propelente pueden contener hasta un 5% en peso de principio activo **1** y/o **2**. Los aerosoles según la presente invención contienen, por ejemplo, 0,002 hasta 5% en peso, 0,01 hasta 3% en peso, 0,015 hasta 2% en peso, 0,1 hasta 2% en peso, 0,5 hasta 2% en peso o 0,5 hasta 1% en peso de principio activo **1** y/o **2**.

Si los principios activos **1** y/o **2** están dispersos, su tamaño medio de partícula es preferiblemente de hasta 10 μm , con mayor preferencia de 0,1 hasta 6 μm , sobre todo de 1 hasta 5 μm .

Los aerosoles de inhalación de la presente invención con gas propelente antes mencionados pueden administrarse mediante inhaladores conocidos del estado técnico (MDIs = metered dose inhalers [*inhaladores de dosificación*]

calibrada). Por tanto otro aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de aerosoles con gas propelente, como los descritos anteriormente, en combinación con uno o varios inhaladores adecuados para administrar estos aerosoles. Además la presente invención se refiere a inhaladores caracterizados por contener los aerosoles con gas propelente según la presente invención, anteriormente descritos.

La presente invención también se refiere a cartuchos que van provistos de una válvula adecuada y se pueden utilizar en un inhalador apropiado y que contienen uno de los aerosoles de inhalación con gas propelente según la presente invención, anteriormente descritos. Los cartuchos adecuados y los métodos para rellenarlos con los aerosoles de inhalación con gas propelente según la presente invención son conocidos del estado técnico.

C) Soluciones o suspensiones de inhalación exentas de gas propelente que contienen las combinaciones de fármacos de la presente invención: las soluciones de inhalación sin gas propelente según la presente invención contienen, por ejemplo, disolventes acuosos o alcohólicos, preferiblemente etanólicos mezclados con disolventes acuosos. En el caso de mezclas de disolventes acuoso/etanólicos la proporción de etanol respecto al agua no está limitada, pero se prefiere que como máximo sea del 70 por ciento en volumen, sobre todo del 60 por ciento en volumen de etanol. El porcentaje volumétrico restante se completa con agua. Las soluciones o suspensiones que llevan **1** y **2** separados o juntos se ajustan con ácidos adecuados a un pH de 2 hasta 7, preferiblemente de 2 hasta 5. Para ajustar el pH a este valor se pueden utilizar ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente adecuados cabe citar los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y/o fosfórico. Como ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente adecuados cabe mencionar los ácidos ascórbico, cítrico, málico, tartárico, maleico, succínico, fumárico, acético, fórmico y/o propiónico y otros. Los ácidos inorgánicos preferidos son el clorhídrico y el sulfúrico. También se pueden utilizar los ácidos que ya forman una sal de adición de ácido con uno de los principios activos. Los ácidos orgánicos preferidos son el ascórbico, el fumárico y el cítrico. Si es preciso también se pueden usar mezclas de dichos ácidos, sobre todo en el caso de aquellos que además de sus propiedades ácidas poseen otras características, p.ej. como saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos, como por ejemplo los ácidos cítrico o ascórbico. En la presente invención se prefiere especialmente el ácido clorhídrico para ajustar el valor del pH.

Conforme a la presente invención, en esta formulación se puede prescindir de la adición de ácido edético (EDTA) o de una de sus conocidas sales, edetato sódico, como estabilizante o formador de complejos. Otras formas de ejecución contienen estos compuestos. En una forma de ejecución de este tipo el contenido referido a edetato sódico es inferior a 100 mg/100 ml, preferiblemente inferior a 50 mg/100 ml, sobre todo inferior a 20 mg/100 ml. En general se prefieren aquellas soluciones de inhalación cuyo contenido de edetato sódico es de 0 hasta 10 mg/100 ml.

A las soluciones de inhalación sin gas propelente de la presente invención se les puede agregar codisolventes y/u otras sustancias auxiliares. Los codisolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes – sobre todo isopropanol, glicoles - sobre todo propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléteres, glicerina, polioxietilenoalcoholes y polioxietilenoésteres de ácidos grasos. En este contexto se entienden como sustancias auxiliares y aditivos cualquier material farmacológicamente compatible que no sea un principio activo, pero que permita formular en el disolvente farmacológicamente adecuado junto con el o los principios activos, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principio activo. Preferiblemente estas sustancias no tienen ningún efecto farmacológicamente indeseado o al menos digno de mención en el contexto de la terapia proyectada. Entre las sustancias auxiliares y aditivos cabe mencionar p.ej. materias tensioactivas como p.ej. la lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán como los polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizadores, complejantes, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o alargan el tiempo de uso de la formulación farmacéutica final, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos del estado técnico. Entre los aditivos también cabe citar sales farmacológicamente inocuas, como por ejemplo el cloruro sódico, como isotonzantes.

Entre las sustancias auxiliares preferidas cabe citar los antioxidantes, como por ejemplo el ácido ascórbico, a no ser que ya se haya utilizado para ajustar el pH, la vitamina A, la vitamina E, los tocoferoles y otras vitaminas o provitaminas análogas existentes en el organismo humano.

Se pueden usar conservantes para proteger la formulación de la contaminación con gérmenes. Como conservantes son adecuados los conocidos del estado técnico, sobre todo el cloruro de cetilpiridinio, el cloruro de benzalconio o el ácido benzoico y benzoatos como el benzoato sódico, a la concentración conocida del estado técnico. Los conservantes antes citados están contenidos preferiblemente a concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, con especial preferencia entre 5 y 20 mg/100 ml.

Las formulaciones preferidas, aparte de agua como disolvente y de la combinación de los principios activos **1** y **2**, solo contiene cloruro de benzalconio y edetato sódico. En otra forma de ejecución preferida se prescinde del edetato sódico.

Para administrar las soluciones de inhalación exentas de gas propelente según la presente invención, son especialmente adecuados aquellos inhaladores capaces de atomizar en pocos segundos una pequeña cantidad de

formulación líquida según la dosis terapéuticamente necesaria, creando un aerosol adecuado y terapéuticamente inhalable.

5 En el marco de la presente invención se prefieren aquellos nebulizadores que permiten atomizar una cantidad menor de 100 μl , preferiblemente menor de 50 μl , sobre todo entre 10 y 30 μl de solución de principio activo, si es posible con una sola embolada, produciendo un aerosol con un tamaño medio de partícula inferior a 20 μm , preferiblemente inferior a 10 μm , de manera que la parte inhalable del aerosol corresponda a la cantidad terapéuticamente efectiva.

10 Un dispositivo de este tipo para administrar sin gas propelente una cantidad dosificada de un fármaco líquido de uso inhalativo se describe detalladamente, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO 91/14468 y también en la WO 97/12687 (ahí especialmente en las figuras 6a y 6b). Los nebulizadores (dispositivos) allí descritos también son conocidos por la marca comercial Respi[®]mat.

15 Los ejemplos anteriormente citados del principio activo **2** son conocidos del estado técnico, no en cambio los compuestos de la fórmula 1. Los ejemplos de síntesis descritos a continuación sirven para ilustrar posibles vías de preparación de los nuevos compuestos de la fórmula 1. Sin embargo solo deben interpretarse como ejemplos de procedimientos para explicar globalmente la presente invención, sin limitarla al objeto descrito seguidamente a modo de ejemplo.

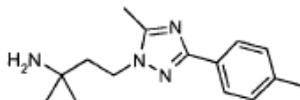
20 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos conocidos del estado técnico. Por ejemplo, se conocen procesos de preparación adecuados a través de las patentes US 4,460,581 y 4,154,829 cuyo contenido se incorpora totalmente aquí como referencia.

EJEMPLOS

25

SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS

Producto intermedio 1: 1,1-dimetil-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamina



30

a) Ácido 4-metil-benzoico-(1-imino-etil)-hidrazida: se disuelven 1,65 g (72 mmoles) de sodio en 80 ml de etanol. Se agregan a temperatura ambiente 8,89 g (72 mmoles) de acetimidato de etilo hidrocloreuro en 160 ml de etanol y el cloruro sódico precipitado se separa por filtración. El filtrado se mezcla con 6,00 g (40 mmoles) de ácido 4-metil-benzoico hidrazida y se agita durante la noche. La mezcla reactiva se concentra y se enfría. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava con etanol y dietiléter frío (5,7 g). Tras destilar el disolvente y recrystallizar con etanol se obtienen del filtrado 1,2 g más de sólido. Rendimiento: 6,93 g (91%); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 192$.

35

b) 5-Metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol: se calientan 7,58 g (40 mmoles) de ácido 4-metil-benzoico-(1-imino-etil)-hidrazida en agitación durante 30 minutos a 180°C. Después de enfriar, el sólido se disuelve en cloroformo. El precipitado formado al enfriar se aspira y se recrystalliza con cloroformo. Rendimiento: 4,82 g (70%); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 174$.

40

c) 1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propil]-carbamato de terc-butilo: a una disolución de 4,87 g (28 mmoles) de 5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol en 40 ml de DMPU se añaden a 0°C 1,35 g (34 mmoles, al 60%) de hidruro sódico. La mezcla reactiva se calienta a temperatura ambiente y luego se agita durante una hora. Se agregan 9,35 g (42 mmoles) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbamato de terc-butilo y 1,87 g (5 mmoles) de yoduro de tetrabutilamonio y se agita a temperatura ambiente por la noche y seguidamente 2 horas más a 80°C. Se mezcla con agua y con acetato de etilo, se separa la fase acuosa y ésta se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1). Aceite. Rendimiento: 2,97 g (30%); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 359$.

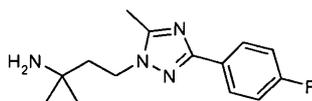
50

d) 1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamina: a una solución de 2,97 g (8,3 mmoles) de 1,1-dimetil-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propil]-carbamato de terc-butilo en 80 ml de diclorometano se añade gota a gota un total de 11 ml de ácido trifluoroacético y se agita por la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación y el residuo se mezcla con dietiléter y se agita. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava. Rendimiento: 2,11 g (68%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 259$.

55

Producto intermedio 2: 2: 3-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetilpropilamina

60



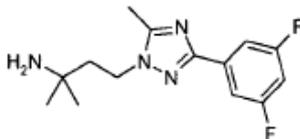
5 a) Ácido 4-fluoro-benzoico-(1-imino-etil)-hidrazida: preparado a partir de 7,2 g (58 mmoles) de acetimidato de etilo hidrocloreto y 5,00 g (32 mmoles) de ácido 4-fluoro-benzoico-hidrazida, de modo análogo al procedimiento descrito para el producto intermedio 1a). Rendimiento: 5,78 g (91%); espectroscopia de masas $[M+H]^+$ = 196.

10 b) 3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol: se prepara de modo análogo al procedimiento descrito para el producto intermedio 1b), partiendo de 5,77 g (30 mmoles) de ácido 4-fluoro-benzoico-(1-imino-etil)-hidrazida. Rendimiento: 4,11 g (78%); espectroscopia de masas $[M+H]^+$ = 178.

15 c) {3-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de terc-butilo: se disuelven 5,88 g (33 mmoles) de 3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol en 40 ml de DMPU y del modo descrito para el producto intermedio 1c) se hacen reaccionar con 11,04 g (50 mmoles) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbamato de terc-butilo, 1,59 g (40 mmoles, al 60%) de hidruro sódico y 2,21 g (6 mmoles) de yoduro de tetrabutilamonio. Rendimiento: 4,22 g (35%); espectroscopia de masas $[M+H]^+$ = 363.

20 d) 3-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina: se obtiene mediante la reacción de 4,22 g (11,6 mmoles) de {3-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de terc-butilo en 100 ml de diclorometano y 15 ml de ácido trifluoroacético. Rendimiento: 4,43 g (trifluoroacetato); espectroscopia de masas $[M+H]^+$ = 263.

Producto intermedio 3: 3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina



25 a) Ácido 3,5-difluoro-benzoico-(1-imino-etil)-hidrazida: obtenido a partir de 4,91 g (40 mmoles) de acetimidato de etilo hidrocloreto y 3,80 g (22 mmoles) de ácido 3,5-difluoro-benzoico, del modo descrito para el producto intermedio 1a). Rendimiento: 4,49 g (95%); espectroscopia de masas $[M+H]^+$ = 214.

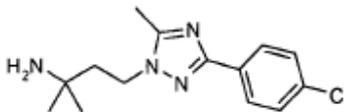
30 b) 3-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol: preparado a partir de 4,61g (22 mmoles) de ácido 3,5-difluoro-benzoico-(1-imino-etil)-hidrazida. Rendimiento: 3,81g (91%); espectroscopia de masas $[M+H]^+$ = 196.

35 c) {3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de terc-butilo: se hacen reaccionar 3,74 g (19 mmoles) de 3-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol en 25 ml de DMPU con 0,92 g (23 mmoles, al 60%) de hidruro sódico, 6,37 g (29 mmoles) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbamato de terc-butilo y 1,27 g (3,5 mmoles) de yoduro de tetrabutilamonio, de modo análogo al producto intermedio 1c). Rendimiento: 2,62 g (36%); espectroscopia de masas $[M+H]^+$ = 381.

40 d) 3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina: se hacen reaccionar 2,62 g (6,9 mmoles) de {3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de terc-butilo en 65 ml de diclorometano con 9 ml de ácido trifluoroacético, del modo descrito para el producto intermedio 1d). Rendimiento: 2,11g (trifluoroacetato); espectroscopia de masas $[M+H]^+$ = 281.

Producto intermedio 6: 3-[1-(3-amino-3-metil-butil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoato de metilo

45 a) Ácido 4-cloro-benzoico N'-(1-imino-etil)-hidrazida: se añaden 1,09 g (20 mmoles) de etilato sódico en 20 ml de etanol a una disolución de 1,91g (20 mmoles) de acetamida hidrocloreto en 30 ml de etanol. Se agita 30 minutos a temperatura ambiente y luego se filtra. El filtrado se mezcla con 2,3 g (13,5 mmoles) de ácido 4-clorobenzoico hidrazida, se agita por la noche a temperatura ambiente, se enfría con un baño de hielo y luego se filtra. El precipitado se lava con etanol frío y se seca. Rendimiento: 1,45 g (51%); espectroscopia de masas $[M+H]^+$ = 212/214.



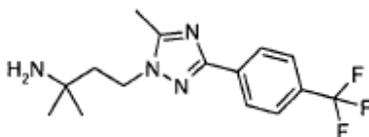
55 b) 3-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol: se calientan 6,10 g (28,8 mmoles) de ácido 4-cloro-benzoico N'-(1-imino-

etil)-hidrazida a 180°C durante 30 minutos. Después de enfriar se obtienen 2,3 g de producto por recristalización del residuo en cloroformo. Por concentración de las aguas madres y subsiguiente purificación del residuo por cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:6) se obtienen 1,22 g más de producto. Rendimiento: 3,51 g (63%); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 194/196$.

5 c) {3-[3-(4-Clorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetilpropil}-carbamato de terc-butilo: se hacen reaccionar 3,48 g (18,0 mmoles) de 3-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol y 5,98 g (27,0 mmoles) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbamato de terc-butilo del modo descrito para el producto intermedio 1c) y luego se purifica. Rendimiento: 3,89 g (57%); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 379/381$.

10 d) 3-[1-(3-Amino-3-metil-butil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoato de metilo: obtenido a partir de {3-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de terc-butilo según el procedimiento descrito para el producto intermedio 1d). Rendimiento: 3,65 g (trifluoroacetato); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 279/281$.

15 **Producto intermedio 7: 1,1-dimetil-3-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propilamina**



20 a) Ácido 4-trifluorometil-benzoico N'-(1-imino-etil)-hidrazida: se hacen reaccionar 4,78 g (23,4 mmoles) de ácido 4-trifluorometil-benzoico y 5,21 g (42,1 mmoles) de acetimidato de etilo hidrocloreto del modo descrito para el producto intermedio 1a). Rendimiento: 6,02 g; espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 246$.

b) 5-Metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol: preparado a partir de 6,02 g (24,6 mmoles) de ácido 4-trifluorometil-benzoico N'-(1-imino-etil)-hidrazida, del modo descrito para el producto intermedio 1b). Rendimiento: 4,76 g (85%); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 228$.

30 c) {1,1-Dimetil-3-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propil}-carbamato de terc-butilo: el compuesto pretendido se obtiene de modo análogo al procedimiento descrito para el producto intermedio 1c), partiendo de 4,90 g (21,6 mmoles) de 5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol y 7,17 g (32,4 mmoles) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbamato de terc-butilo. Rendimiento: 5,06 g (57%); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 413$.

d) 1,1-Dimetil-3-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propilamina: preparación según el procedimiento descrito para el producto intermedio 1d), partiendo de {1,1-dimetil-3-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propil}-carbamato de terc-butilo. Rendimiento: 4,72 g (trifluoroacetato); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 313$.

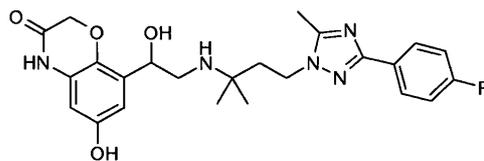
35 **SÍNTESIS DE LOS EJEMPLOS**

Procedimiento general 1: se agita a 60°C durante 15 minutos 1 mmol de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1 mmol de amina en 15 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 0°C y se agregan en atmósfera de argón 1,5 ml de una disolución 2 molar de borohidruro de litio en tetrahidrofurano. Se agita durante 15 minutos a 0°C, se mezcla con 10 ml de diclorometano y 3 ml de agua, se agita durante una hora a temperatura ambiente y luego se filtra a través de tierra de diatomeas, eluyendo con diclorometano. El producto eluido se libera de disolvente y, si es preciso, el residuo se purifica por cromatografía. El benciléter así obtenido se disuelve en metanol y se hidrogena a 2,5 bar y a temperatura ambiente, con paladio sobre carbón (al 10%) como catalizador. A continuación se separa el catalizador y el producto crudo se purifica por cromatografía (fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético).

50 **Procedimiento general 2:** se suspende 1 mmol de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxiacetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1 mmol de amina en 5 ml de etanol y se calienta a 70°C. La solución resultante se agita una hora a 70°C y luego se enfría a temperatura ambiente. Después de agregar 113 mg (3 mmoles) de borohidruro sódico se agita 3 horas a temperatura ambiente, se mezcla con 0,7 ml de solución saturada de carbonato potásico y se agita 30 minutos más. Se filtra a través de óxido de aluminio (básico), se lava varias veces con diclorometano/metanol = 15:1, se concentra y se cromatografía (gel de sílice, diclorometano con 0-10% de metanol/amoniaco = 9:1). El benciléter así obtenido se disuelve en 10 ml de metanol y se hidrogena a 1 bar de presión de hidrógeno, con paladio sobre carbón como catalizador. A continuación el catalizador se separa por filtración y se concentra el filtrado.

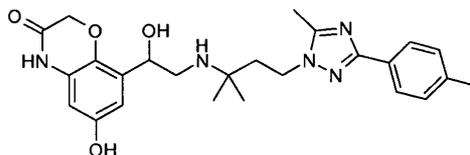
55 **Ejemplo 1: 8-(2-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetilpropilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**

60



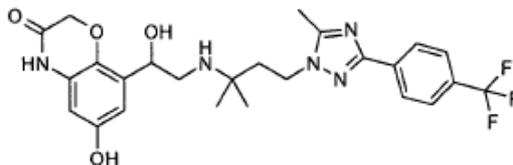
5 Obtenido por reacción de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3ona y 3-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetilpropilamina según el procedimiento general 1. La purificación final se realiza por cromatografía (fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético). Rendimiento: 134 mg (29%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 470$.

10 **Ejemplo 2: 8-(2-{1,1-dimetil-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3ona**



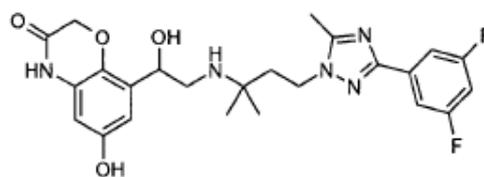
15 Obtenido a partir de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3ona y 1,1-dimetil-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamina según el procedimiento general 1. Rendimiento: 283 mg (49%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 466$.

20 **Ejemplo 3: 8-(2-{1,1-dimetil-3-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3ona**



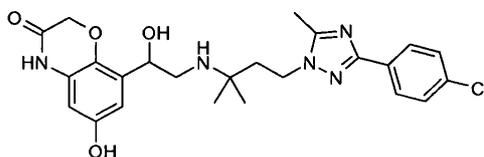
25 Obtenido a partir de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3ona y 1,1-dimetil-3-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propilamina, análogamente al procedimiento general 1. Rendimiento: 234 mg (37%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 520$.

30 **Ejemplo 4: 8-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetilpropilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3ona**



35 Obtenido a partir de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxiacetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3ona y 3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina, según el procedimiento general 1. Rendimiento: 208 mg (35%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 488$.

40 **Ejemplo 6: 8-(2-{3-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetilpropilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3ona**



40 a) 6-Benciloxi-8-(2-{3-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetilpropilamino}-1-hidroxi-etil)-4H-benzo[1,4]-

oxazin-3ona: obtenido a partir de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3ona y 3-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina, análogamente al procedimiento general 1. El producto crudo se purifica por cromatografía (fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético). Rendimiento: 550 mg (80%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 576$.

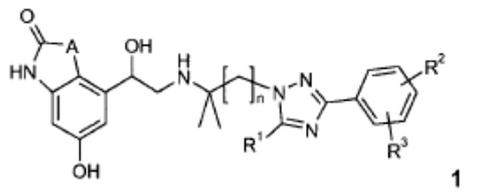
5

b) 8-(2-{3-[3-(4-Cloro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3ona: se disuelven 550 mg (0,80 mmoles) de 6-benciloxi-8-(2-{3-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetilpropilamino}-1-hidroxi-etil)-4H-benzo[1,4]-oxazin-3ona en 3 ml de diclorometano y se enfría a -78°C . Se agregan gota a gota 2 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano y se calienta hasta temperatura ambiente. Se deja 10 minutos en agitación a esta temperatura y luego se mezcla con 10 ml de diclorometano y 3 ml de agua, y se agita durante 30 minutos. Se filtra a través de tierra de diatomeas, eluyendo con diclorometano y metanol. El producto eluido se concentra y el residuo se purifica por cromatografía (fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético). Rendimiento: 29 mg (6%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas $[M+H]^+ = 486/8$.

10
15

REIVINDICACIONES

1. Combinaciones de fármacos que además de uno o varios compuestos de la fórmula general **1**



5

escogidos del grupo formado por:

- 10 **1.1:** 8-(2-{3-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 15 **1.2:** 8-{2-[1,1-dimetil-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 1.3:** 8-(2-{1,1-dimetil-3-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 1.4:** 8-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 20 **1.6:** 8-(2-{3-[3-(4-clorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- que puede hallarse en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de enantiómeros o racematos, o en forma de sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos o en forma de solvatos y/o hidratos;
- 25 contienen al menos otro principio activo **2**.
2. Combinaciones de fármacos según la reivindicación 1, que además de uno o varios compuestos de la fórmula general **1** contienen como principio activo adicional **2** uno o más compuestos escogidos de las clases de los anticolinérgicos (**2a**), inhibidores de PDE-IV (**2b**), esteroides (**2c**), antagonistas de LTD4 (**2d**) e inhibidores de EGFR (**2e**).
- 30 3. Combinaciones de fármacos según una de las reivindicaciones 1 o 2, que además de uno o varios compuestos de la fórmula general **1** contienen como principio activo adicional **2** un anticolinérgico (**2a**).
- 35 4. Combinaciones de fármacos según una de las reivindicaciones 1 o 2, que además de uno o varios compuestos de la fórmula general **1** contienen como principio activo adicional **2** un esteroide (**2c**).
- 40 5. Combinaciones de fármacos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizadas porque además de cantidades terapéuticamente efectivas de **1** también contienen cantidades terapéuticamente efectivas de un anticolinérgico (**2a**) y cantidades terapéuticamente efectivas de un inhibidor de PDE-IV (**2b**).
- 45 6. Combinaciones de fármacos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizadas porque además de cantidades terapéuticamente efectivas de **1** también contienen cantidades terapéuticamente efectivas de un inhibidor de PDE-IV (**2b**) y cantidades terapéuticamente efectivas de un esteroide (**2c**).
- 50 7. Combinaciones de fármacos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizadas porque además de cantidades terapéuticamente efectivas de **1** también contienen cantidades terapéuticamente efectivas de un anticolinérgico (**2a**) y cantidades terapéuticamente efectivas de un esteroide (**2c**).
8. Combinaciones de fármacos según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizadas porque se encuentran en una forma de administración adecuada para la inhalación.
9. Combinaciones de fármacos según la reivindicación 8, caracterizadas porque su forma de administración es una solución o suspensión inhalativa exenta de gas propelente que lleva como disolvente agua, etanol o una mezcla de agua y etanol.
- 55 10. Uso de una combinación de fármacos según una de las reivindicaciones 1 a 9 en la elaboración de un medicamento para tratar enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, para inhibir el inicio prematuro de las contracciones en obstetricia (tocólisis), para restablecer el ritmo sinusal del corazón en caso de bloqueo atrioventricular, para eliminar alteraciones bradicárdicas del ritmo cardíaco (antiarrítmico), para tratar el choque circulatorio (vasodilatación y aumento del rendimiento cardíaco) y para tratar el prurito y las inflamaciones de la piel.
11. Uso de un compuesto de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 9 en la elaboración de un

- 5 medicamento para tratar enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, para inhibir el inicio prematuro de las contracciones en obstetricia (tocólisis), para restablecer el ritmo sinusal del corazón en caso de bloqueo atrioventricular, para eliminar alteraciones bradicárdicas del ritmo cardíaco (antiarrítmico), para tratar el choque circulatorio (vasodilatación y aumento del rendimiento cardíaco) y para tratar el prurito y las inflamaciones de la piel, en combinación con al menos otro principio activo **2**.
- 10 **12.** Uso según la reivindicación 9 o 10 en la elaboración de un medicamento para tratar enfermedades de las vías respiratorias del grupo constituido por enfermedades pulmonares obstructivas de diverso origen, enfisemas pulmonares de diverso origen, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de diverso origen, bronquiectasias, SDRA (síndrome del distrés respiratorio del adulto) y todas las formas de edema pulmonar.

