



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

04-86713

54. **TÍTULO**

Composiciones farmacéuticas de un inhibidor de pde4 o PDE3/4 y un agonista de receptores de histamina.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

A61K 31/4425

71. **SOLICITANTE**

Starna pharma AG

DOMICILIO

KONSTANZ, Alemania

74. **APODERADO**

Simence Escobar Uribe

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

A. Septiembre 3-2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04006713 00000000 Folios: 164
Fecha (Año): 2004-09-03 14:26:02
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ALTANA PHARMA AG.**
Dirección: **Byk-Gulden-Strasse 2, 78467**
Konstanz, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: **Konstanz,**
Alemania
Lugar de Constitución: **Alemania**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**
Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**
E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número **39.779.452 T.P.68.228**

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXO**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (88)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP03/01876** Fecha **Febrero 25, 2003**
Publicación Internacional No. **WO 03/074055 A1** Fecha **Septiembre 12, 2003**

6 **TÍTULO (54)** **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN INHIBIDOR DE PDE4 O PDE3/4 Y UN ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE HISTAMINA.**

7 **Clasificación Internacional (51)** **A61K 31/4425**

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Oficina de Patentes Europea

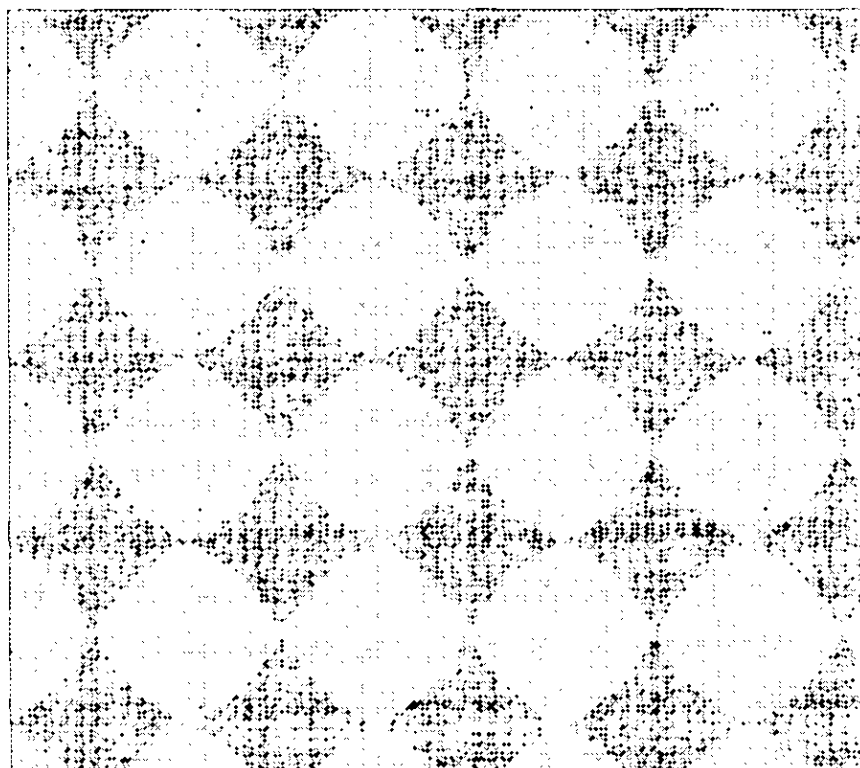
(32) Fecha
Marzo 6, 2002

(31) Número de Solicitud
02004987.0

9 **Comprobante de pago No.** **04-61769** **Fecha** **Agosto 3, 2004**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros "Opinión escrita"

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



112 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2721/PCT

2721

NIT : 900174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 84886713 00000000

Folios: 164

Fecha (AMD): 2004-09-03 14:26:02

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 61,769
FECHA : AGOSTO 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23207646	02/08/2004	7,466,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

BEUME, Rolf

(Bohlstrasse 13, 78465 Konstanz, Alemania);

2.)

BUNDSCHUH, Daniela

(Rheingutstrasse 17, 78462 Konstanz, Alemania);

● 3.)

WEIMAR, Christian

(Eichhornstr. 51, 78464 Konstanz, Alemania);

4.)

WOLLIN, Stefan-Lutz

(Lehrenweg 15/4, 88709 Meersburg, Alemania).

Solicito expresamente a nombre de ALTANA PHARMA AG., sociedad constituida de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Alemania, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN INHIBIDOR DE PDE4 O PDE3/4 Y UN ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE HISTAMINA".

Clase: A61K 31/4425



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen.

T.P. 68.228

**POWER OF ATTORNEY
DOCUMENTO DE PODER**

The undersigned

acting on behalf of and representing
ALTANA PHARMA AG
domiciled at
K NSTANZ, ALEMANIA
hereby appoints
JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciled at Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties' rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at 18.10.2002
on D-78462 Konstanz

Dr. U. Sorger

El suscito

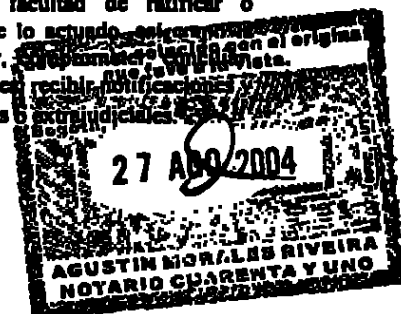
**operando en nombre y representación de
ALTANA PHARMA AG
con domicilio en
KONSTANZ, ALEMANIA
nombrada a
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306**

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseñanza comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, ~~de ratificar o confirmar~~ la facultad de desistir, transigir, ~~de transigir o transigir~~ recibir notificaciones, nombrar apoderados judiciales o ~~de nombrar apoderados judiciales~~ apoderados judiciales.

Firmado en

ppa. A. Mächler



Notariat I K nstanz
I UR 1222 /2002

This is to certify that before me, Volker Tamm, Notary Public in and for Konstanz, Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day

1. Dr. Ulrich Sorger, board of director,
2. Alexander Mächler, officer with statutory authority,

personally known to me, the Notary,

address: Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz,

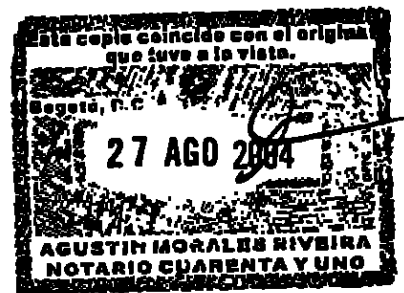
acting in their capacities of board of director and officer with statutory authority respectively of the public limited company named ALTANA Pharma AG, Konstanz, and as such authorized to represent said company jointly with full legal effect, identified in their said capacities by my examination of the commercial register files of the District-Court of Konstanz - file number: HR B 1925 -, and acknowledged their foregoing signatures as their free act and deed.

Witness my hand and seal.

Tamm, Notary public
Notariat I Konstanz



D-78462 Konstanz, 21 oktober 2002



Unterschriftsbeglaubigung

Vorstehende Unterschriften für die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz wurden heute eigenhändig vor mir vollzogen von den persönlich bekannten Herren:

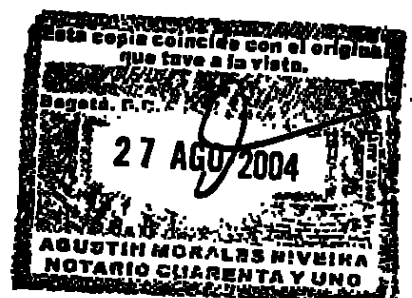
1. Dr. Ulrich Sorger, Vorstandsmitglied,
2. Alexander Mächler, Prokurist

beide geschäftsansässig Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, und werden als echt öffentlich beglaubigt.

Aufgrund heutiger Einsicht in das Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz HR B 1925 bescheinige ich als Notar, dass die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz im Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz unter HR B 1925 eingetragen ist und dass Herr Dr. Ulrich Sorger als Vorstand und Herr Alexander Mächler als Prokurist zur gemeinsamen Vertretung dieser Firma befugt sind.

78462 Konstanz, den 21.10.2002
Notariat I Konstanz

Tamr
Notar



Apostille

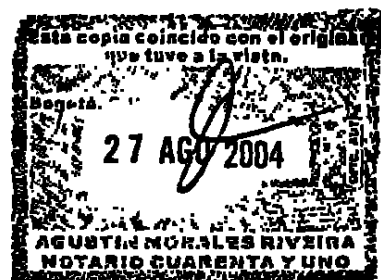
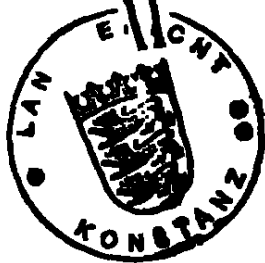
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
Notariatsdirektor Tamm
3. in seiner Eigenschaft als
Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel
des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. in Konstanz
6. am 24.10.2002
7. durch Vorsitzenden Richter am Landgericht Basel
beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 483/02)
9. Siegel/Stampel
10. Unterschrift

[Handwritten Signature]



Traducción Oficial del Alemán de la Autenticación de Firmas y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz, Alemania, otorga a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe

Notariado de Konstanz

I Registro Notarial 1222/2002

Autenticación de Firmas

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, que fueron ejecutadas el día de hoy en mi presencia en nombre de la compañía ALTANA Pharma AG por los Señores:

1. Dr. Ulrich Sorger, Presidente de la Junta Directiva,
2. Alexander Mächler, Apoderado,

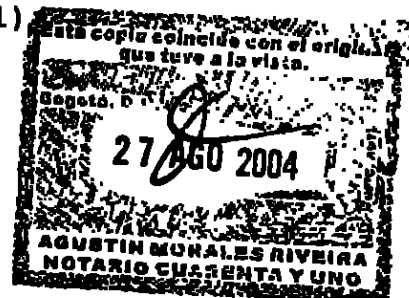
quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario y quienes tienen ambos su domicilio comercial en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz.

Al mismo tiempo, luego la revisión llevada a cabo el día de hoy en el Registro Comercial HRB 1925 del Juzgado Municipal de Konstanz, certifico en mi calidad de Notario que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz está registrada ante el Juzgado Municipal de Konstanz bajo el número HRB 1925, y que el Señor Dr. Ulrich Sorger en su calidad de Presidente de la Junta Directiva y el Señor Alexander Mächler en su calidad de Apoderado se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

78467 Konstanz, 21.10.2002

Notariado I de Konstanz

Tamm, Notario en Konstanz (Firma y Sello Oficial)



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

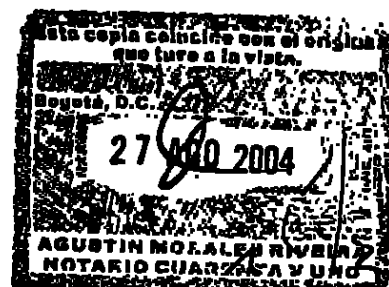
1. Pais: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: El Director de Notariado Tamm
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello oficial: Del Notariado de Konstanz

Confirmado

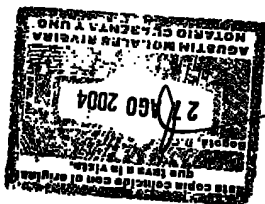
5. En: Konstanz
6. El día: 24.10.2002
7. Por: El Juez Presidente en el Tribunal Regional de Basilea en el Tribunal Regional de Konstanz
8. Bajo el No.: E 910 a (AR 483/02)
9. Sello: TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
10. Firma: (firma ilegible)

24.10.2002
14:54:54
Tribunal Regional de Konstanz

24.10.2002
12:58:50
Tribunal Regional de Konstanz



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2492 Minjusticia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

MINISTERIO VENEZUELA
028251

COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 19 12:45

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

RESUMEN

La invención se refiere a la administración combinada de inhibidores de PDE4 o PDE3/4 y antagonistas de receptor de histamina para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN INHIBIDOR DE PDE4 O PDE3/4 Y UN ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE HISTAMINA

CAMPO DE APLICACIÓN DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a combinaciones de sustancias farmacéuticamente activas para utilizarse en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

 Las sustancias utilizadas en las combinaciones de acuerdo a la invención son compuestos activos conocidos de los inhibidores de PDE4
10 y PDE3/4 y compuestos activos de la clase de los antagonistas de receptor de histamina.

ANTECEDENTES TÉCNICOS CONOCIDOS

 En la solicitud internacional WO03/000289 se describen
15 composiciones que comprenden un inhibidor de PDE4E y un antagonista de receptor H1 y el uso de estas composiciones para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20 El asma es una enfermedad inflamatoria común del tracto respiratorio, considerando 1-3% de todas las visitas de oficina, 500,000 admisiones de hospital por año y más admisiones de hospital pediátricas que cualquier otra enfermedad única en los Estados Unidos, más de 5000 niños y adultos mueren de ataques asma en los Estados Unidos (William
25 E.S; Goodman Gilmann A: The pharmacological Basis of Therapeutics, 9th

Edition, pp. 152 & 659-682, Mc Graw Hill, New York 1996).

El asma no puede verse más simplemente como una obstrucción reversible de las vías respiratorias. Debe en su lugar considerarse principalmente como una enfermedad inflamatoria que tiene
5 hiperactividad bronquial y broncoespasmo como sus resultados. La inmunoglobulina E específica de 'alérgeno' (IgE) se enlaza a las células germinales a través de receptores Fc. Es un fragmento obtenido por digestión de papaina de moléculas de inmunoglobulina y contiene la mayoría de los determinantes antigénicos. Cuando un alérgeno entra en
10 contacto con IgE, las células germinales se activan y liberan un número de mediadores inflamatorios, que incluyen contenidos de gránulo como histamina, proteasas, heparina y factor de necrosis de tumor (TNF), una variedad de moléculas derivadas de membrana de lípido como prostaglandinas, leucotrienos y factor de activación de plaqueta (PAF), y
15 un número de citoquinas como interleucina (IL)-1, 3, 4, 5, 6 y 8 y quimoquinas. Una enorme variedad de mediadores se liberan, los cuales tienen más de un efecto potente en la inflamación de las vías respiratorias.

Como un resultado de vasodilatación, la vasopermeabilidad incrementada y adhesión endotelial incrementada hacia leucocitos además
20 conduce a un influjo de células inflamatorias como linfocitos, eosinófilos y macrófagos de la circulación sanguínea en los tejidos. Esto a su vez conduce a la liberación de mediadores que tienen más efectos inflamatorios (Rao A. R. *et al.*, Recent Perspectives in the design of antiasthmatic agents, Pharmazie 55, 7, 475-482, 2000).

25 De esta manera puede entenderse que es improbable que los

fármacos que afectan un mediador único puedan tratar satisfactoriamente la enfermedad sola. Como el asma es una de las principales enfermedades que afectan a la humanidad, existe una necesidad de desarrollar fármacos que pueden afectar una amplia variedad de mediadores.

Por lo tanto, es el objeto de la presente invención hacer terapéuticos del tracto respiratorio disponibles que cumplen con las siguientes condiciones:

- Influencia simultánea favorable en varios de los mediadores inflamatorios
- Broncorelajación y dilatación marcada
- Buena disponibilidad oral
- Efectos secundarios menores
- Buena estabilidad para terapia a largo plazo
- Influencia favorable en hiperreactividad bronquial

Se ha encontrado ahora que el uso combinado de un inhibidor de PDE4 y/o PDE3/4 y un antagonista de receptor de histamina cumple con las condiciones arriba mencionadas.

De esta manera, la invención se refiere al uso combinado de un inhibidor de PDE4 y/o PDE3/4 y un antagonista de receptor de histamina en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Por la expresión "inhibidor de PDE4" se entiende un inhibidor de fosfodiesterasa selectivo, que inhibe preferentemente la fosfodiesterasa tipo 4 cuando se compara con otros tipos conocidos de fosfodiesterasa, por ejemplo, tipo 1, 2, 3, 5, etc., mediante lo cual el compuesto tiene IC_{50}

inferior (más potente) para la fosfodiesterasa tipo 4, tal como donde IC_{50} para inhibición de PDE4 es aproximadamente factor 10 inferior en comparación a IC_{50} para inhibición de otro tipo conocido de fosfodiesterasa, por ejemplo, tipo 1, 2, 3, 5, etc.

5 Análogamente, la expresión "inhibidor de PDE3/4" se define. Los métodos para determinar la actividad y selectividad de un inhibidor de fosfodiesterasa se conocen por la persona experta en la materia. En esta conexión puede mencionarse, por ejemplo, los métodos descritos por Thompson *et al.*, (Adv Cycl Nucl Res 10:69-92, 1679), Giembycz *et al.*, (Br
10 J Pharmacol 118: 1945-1996) y el análisis de proximidad de centelleo de fosfodiesterasa de Amersham Pharmacia Biotech.

 Por la expresión "antagonista de receptor de histamina" se entienden antagonistas de receptor H_1 , particularmente los así llamados antagonistas de receptor H_1 de la segunda generación (Mutschler,
15 Arzneimittelwirkungen, 8. Edition, 2001, páginas 456-461).

 Como posibles inhibidores de PDE4 y/o PDE3/4 dentro del significado de la presente invención pueden mencionarse, a manera de ejemplo, aquellos inhibidores de PDE4 y/o PDE3/4, que se nombran expresamente como un ejemplo, o describen o reivindican genéricamente
20 en las siguientes patentes y solicitudes de patente: DE 1545687, DE 2028869, DE 2123328, DE 2315801, DE 2402908, DE 2413935, DE 3900233, EP 0103497, EP 0139464, EP 0158380, EP 0163965, EP 0335386, EP 0389282, EP 0393500, EP 0428302, EP 0435811, EP 0449216, EP 0459505, EP 0470805, EP 0490823, EP 0506194, EP
25 0510562, EP 0511865, EP 0527117, EP 0553174, EP 0557016, EP

0626939, EP 0664289, EP 0671389, EP 0685474, EP 0685475, EP
0685479, EP 0731099, EP 0736532, EP 0738715, EP 0748805, EP
0763534, EP 0816357, EP 0819688, EP 0819689, EP 0832886, EP
0834508, EP 0848000, JP 92234389, JP 94329652, JP 95010875, JP
5 98072415, JP 98147585, US 5703098, US 5739144, WO 9117991, WO
9200968, WO 9212961, WO 9307146, WO 9315044, WO 9315045, WO
9318024, WO 9319068, WO 9319720, WO 9319747, WO 9319749, WO
9319751, WO 9325517, WO 9402465, WO 9412461, WO 9420455, WO
9422852, WO 9427947, WO 9500516, WO 9501338, WO 9501980, WO
10 9503794, WO 9504045, WO 9504046, WO 9505386, WO 9508534, WO
9509623, WO 9509624, WO 9509627, WO 9509836, WO 9514667, WO
9514680, WO 9514681, WO 9517392, WO 9517399, WO 9519362, WO
9520578, WO 9522520, WO 9524381, WO 9527692, WO 9535281, WO
9535283, WO 9535284, WO 9600218, WO 9601825, WO 9606843, WO
15 9603399, WO 9611690, WO 9611917, WO 9612720, WO 9631486, WO
9631487, WO 9635683, WO 9636595, WO 9636596, WO 9636611, WO
9636625, WO 9636626, WO 9636638, WO 9638150, WO 9639408, WO
9640636, WO 9703967, WO 9704779, WO 9705105, WO 9708143, WO
9709345, WO 9712895, WO 9718208, WO 9719078, WO 9720833, WO
20 9722585, WO 9722586, WO 9723457, WO 9723460, WO 9723461, WO
9724117, WO 9724355, WO 9725312, WO 9728131, WO 9730999, WO
9731000, WO 9732853, WO 9735854, WO 9736905, WO 9740032, WO
9743288, WO 9744036, WO 9744322, WO 9747604, WO 9748697, WO
9804534, WO 9805327, WO 9806692, WO 9806704, WO 9807715, WO
25 9808828, WO 9808830, WO 9808841, WO 9808844, WO 9809946, WO

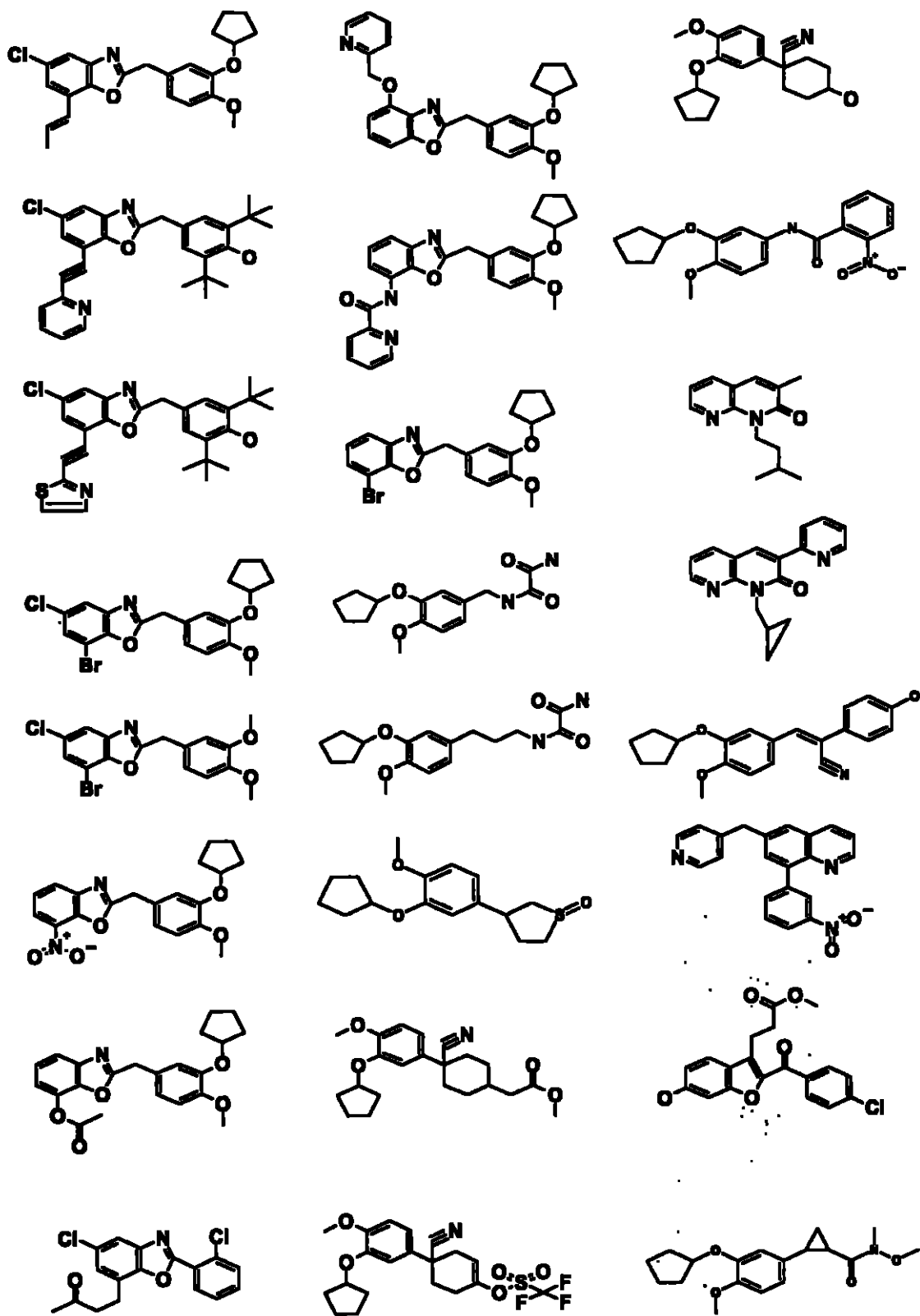
9809961, WO 9811113, WO 9814448, WO 9818796, WO 9821207, WO
9821208, WO 9821209, WO 9822453, WO 9831674, WO 9840382, WO
9845268, WO 9855481, WO 9856756, WO 9905111, WO 9905112, WO
9505113, WO 9906404, WO 9918095, WO 9931071, WO 9931090, WO
5 9947505, WO 9957115, WO 9957118, WO 9964414, WO 0001695, WO
0012501, WO 0026208, WO 0042017, WO 0042018, WO 0042019, WO
0042020, WO 0042034, WO 0119818, WO 0130766, WO 0130777, WO
0151470, WO 02006270, WO 02066476, WO 02064584 y WO 02085885.

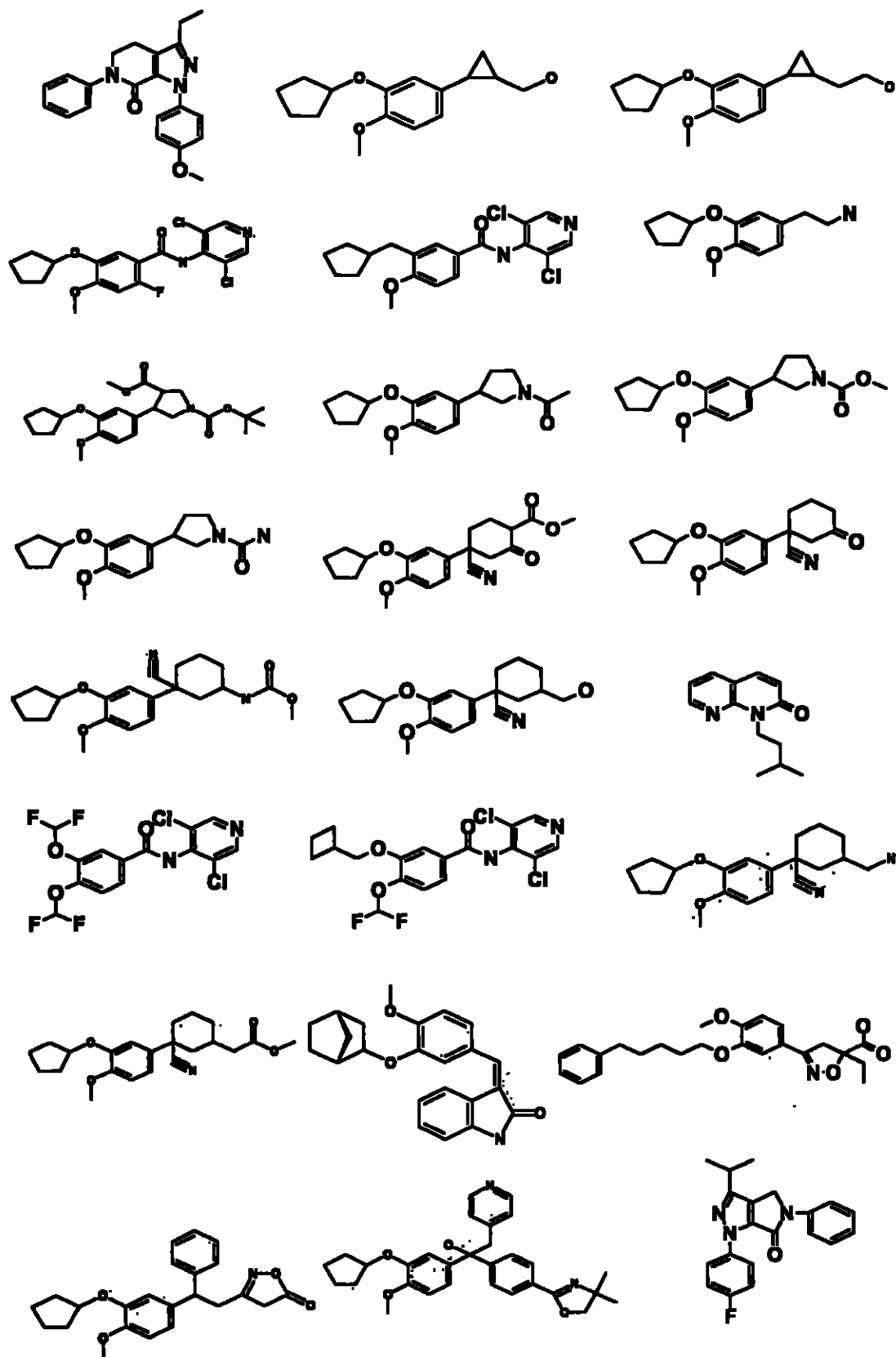
Inhibidores de PDE ejemplificativos se muestran en las
10 siguientes páginas con la ayuda de sus fórmulas:

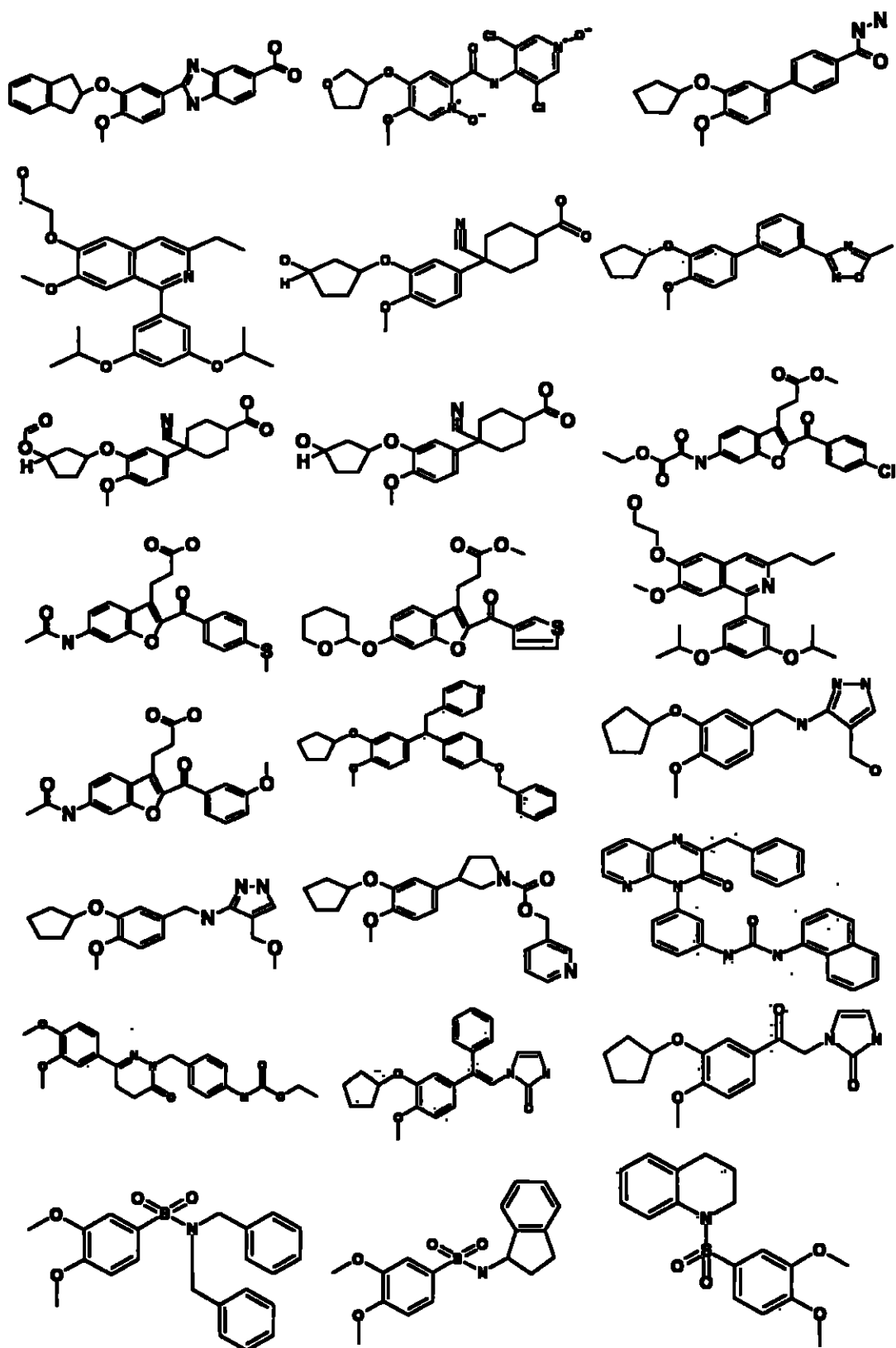
15

20

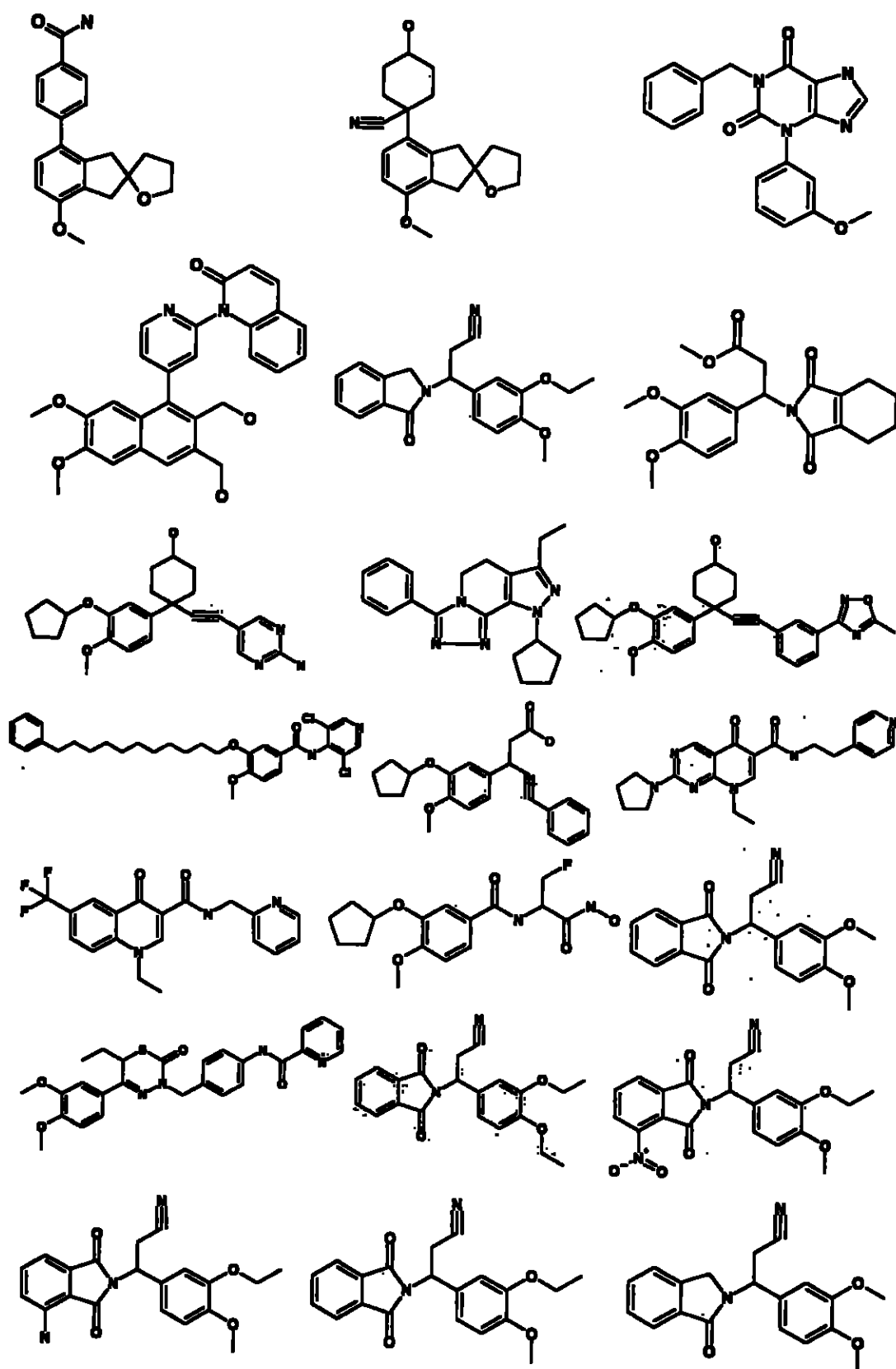
25



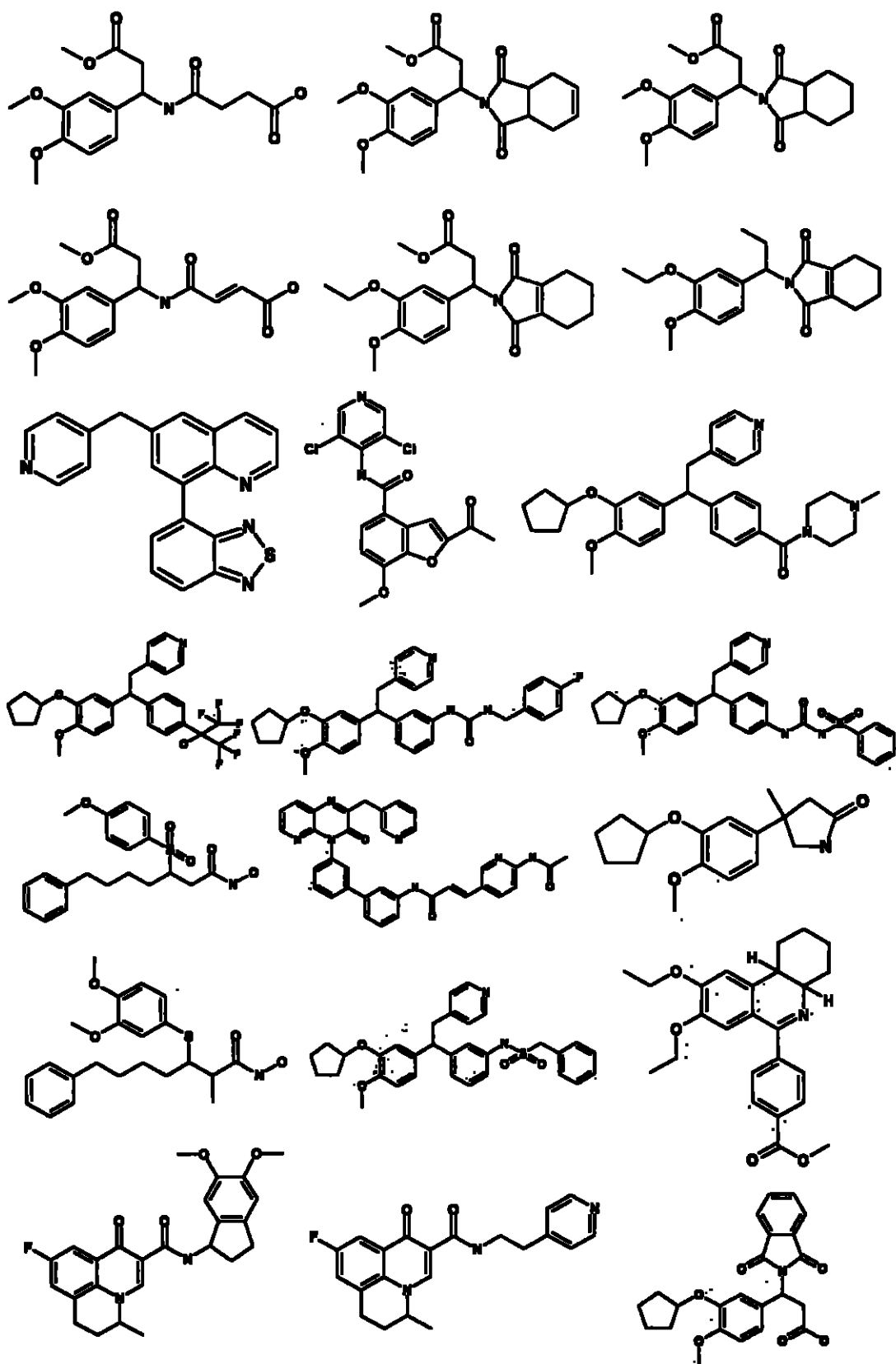




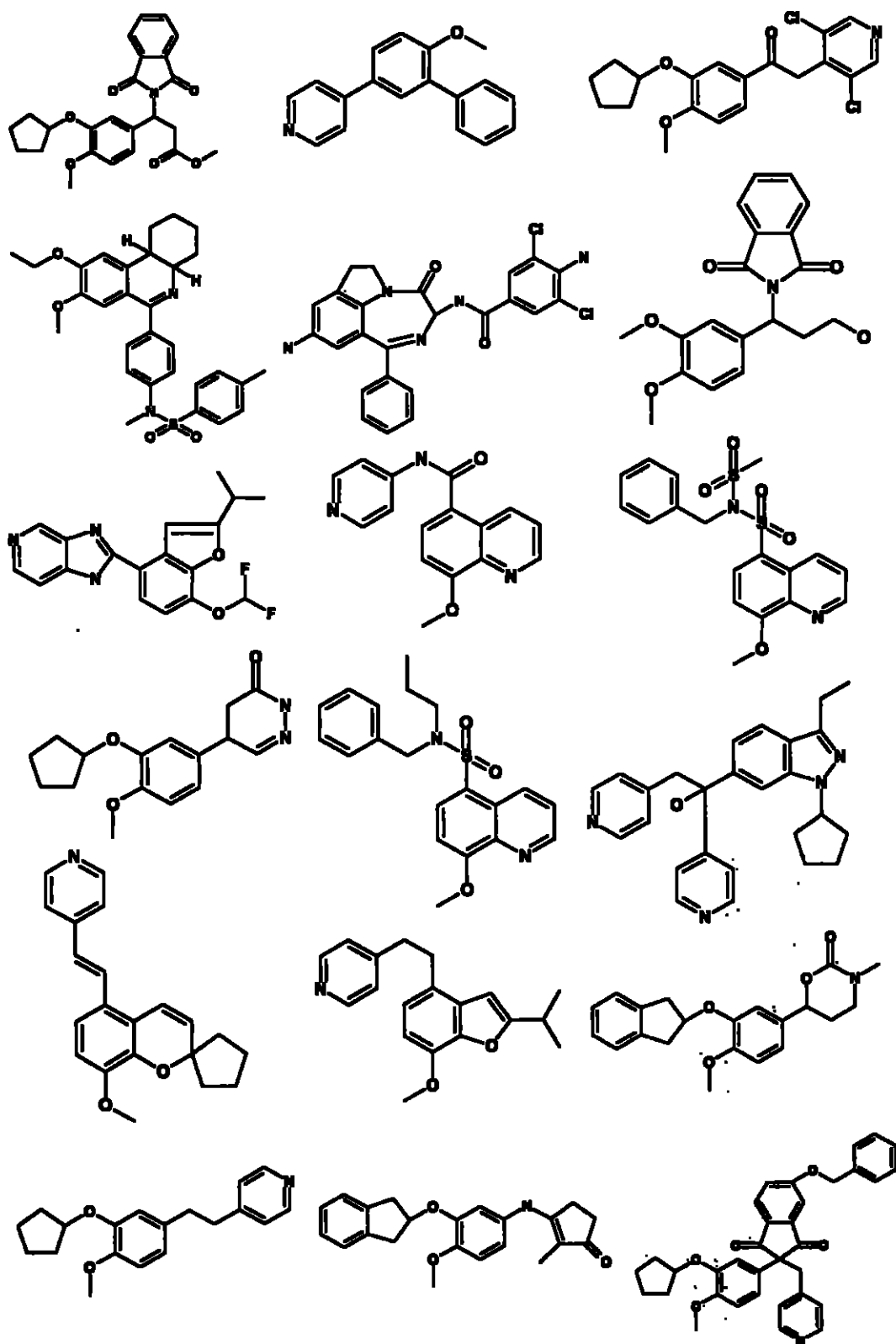
- 10 -



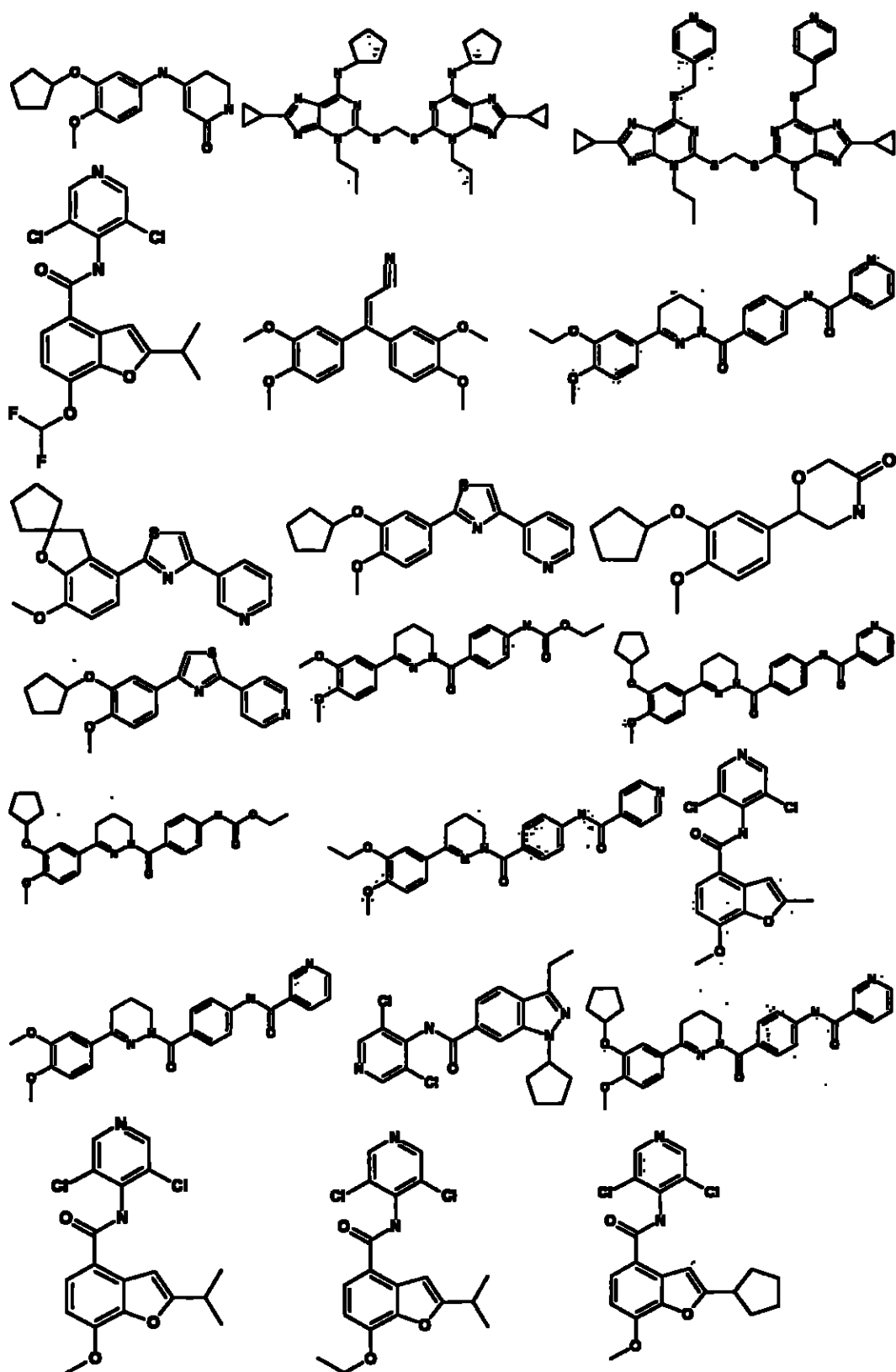
- 11 -



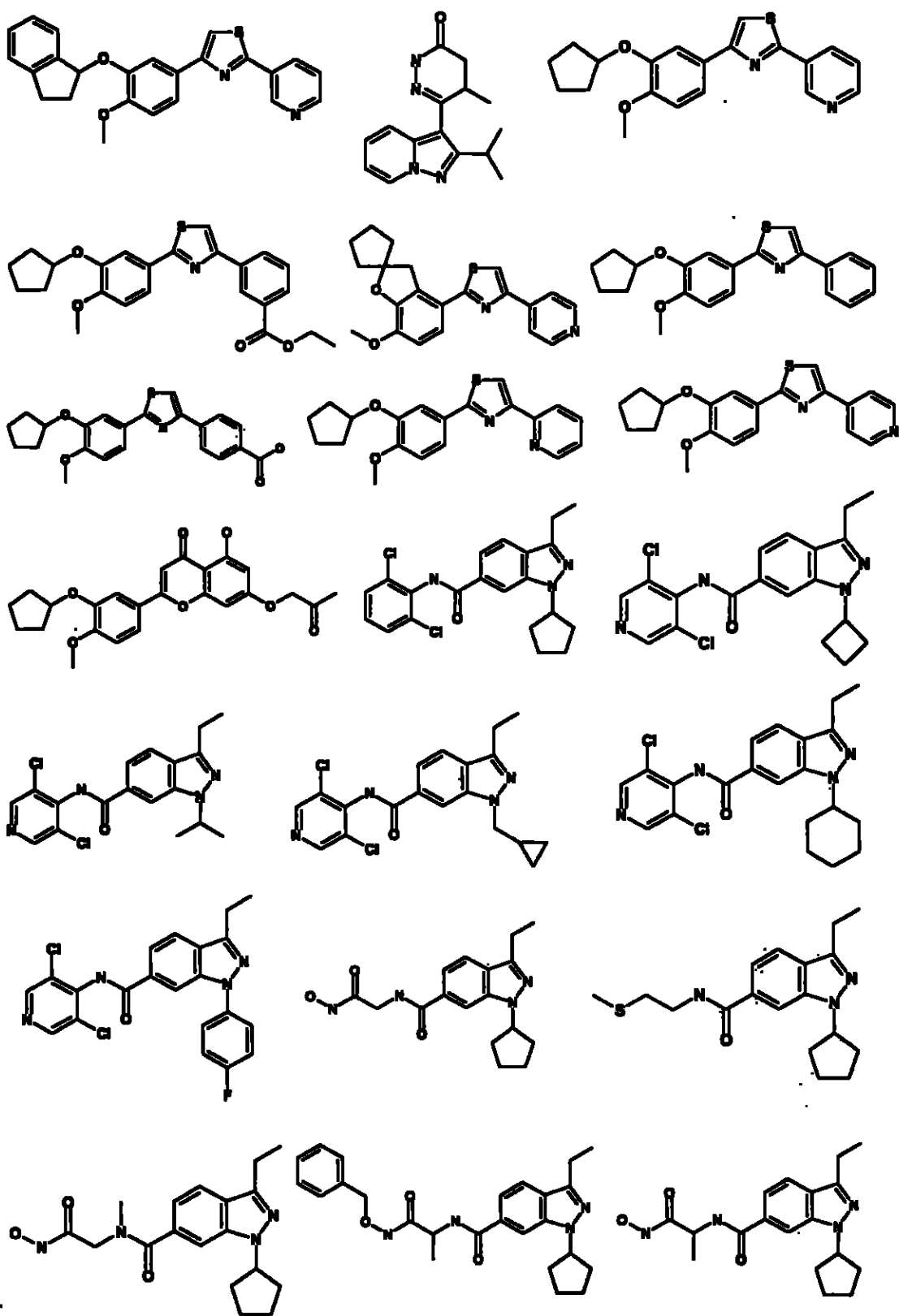
- 12 -

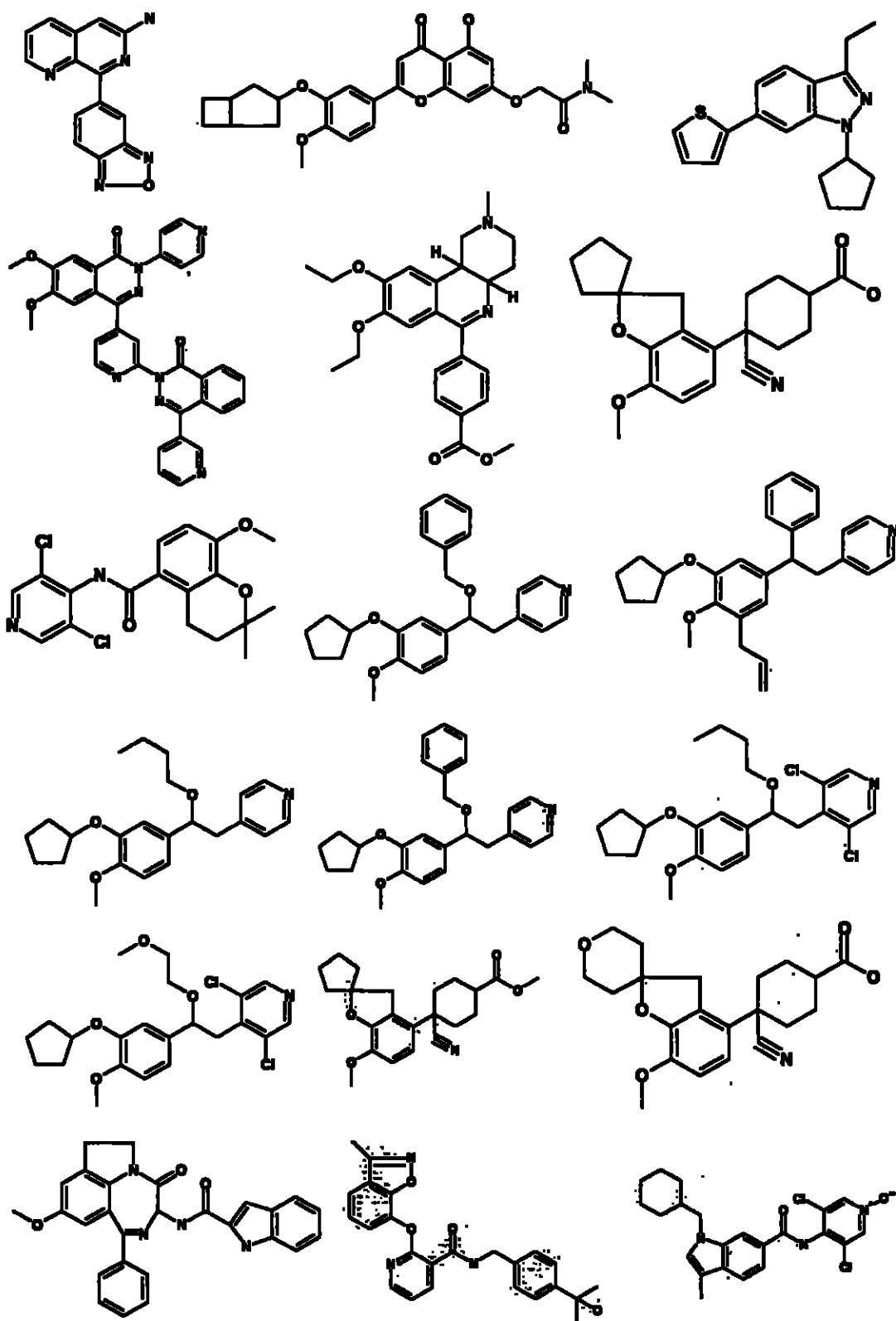


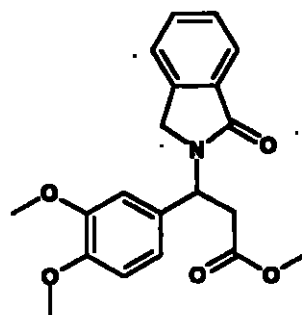
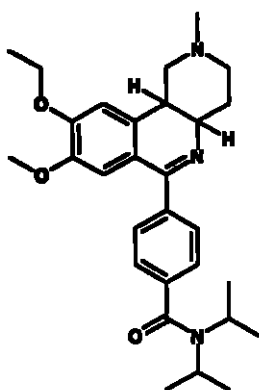
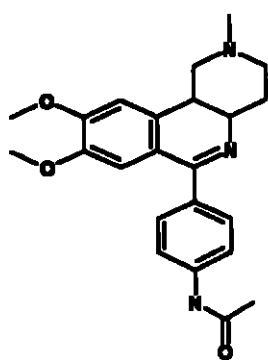
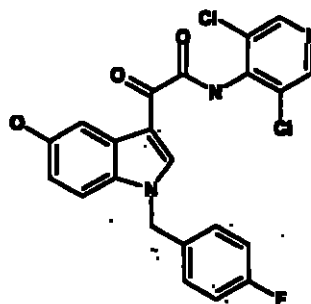
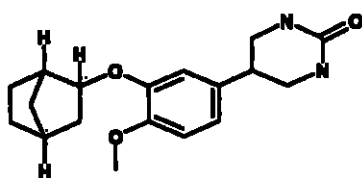
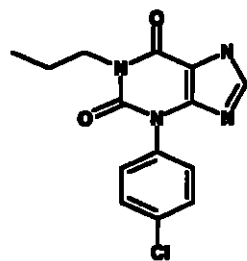
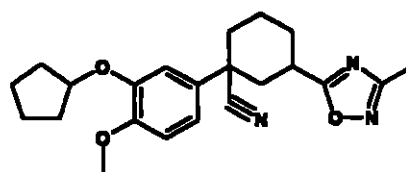
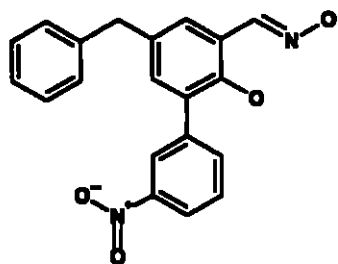
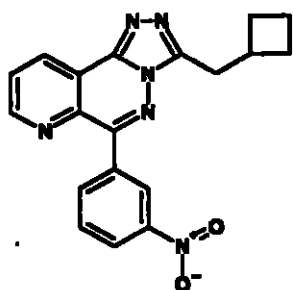
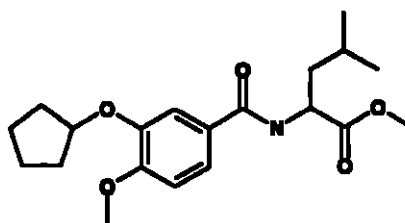
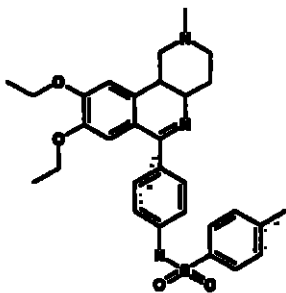
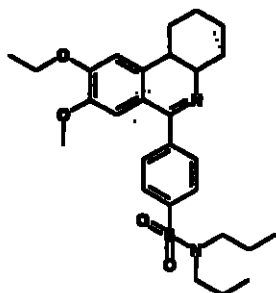
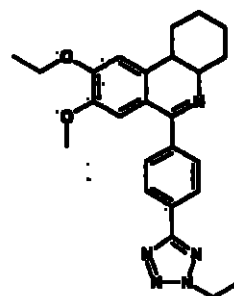
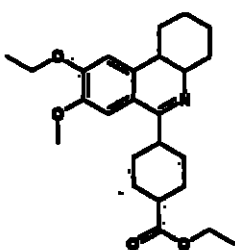
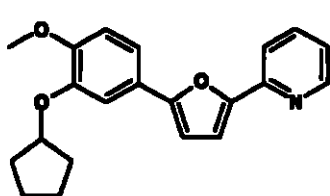
- 13 -



- 14 -

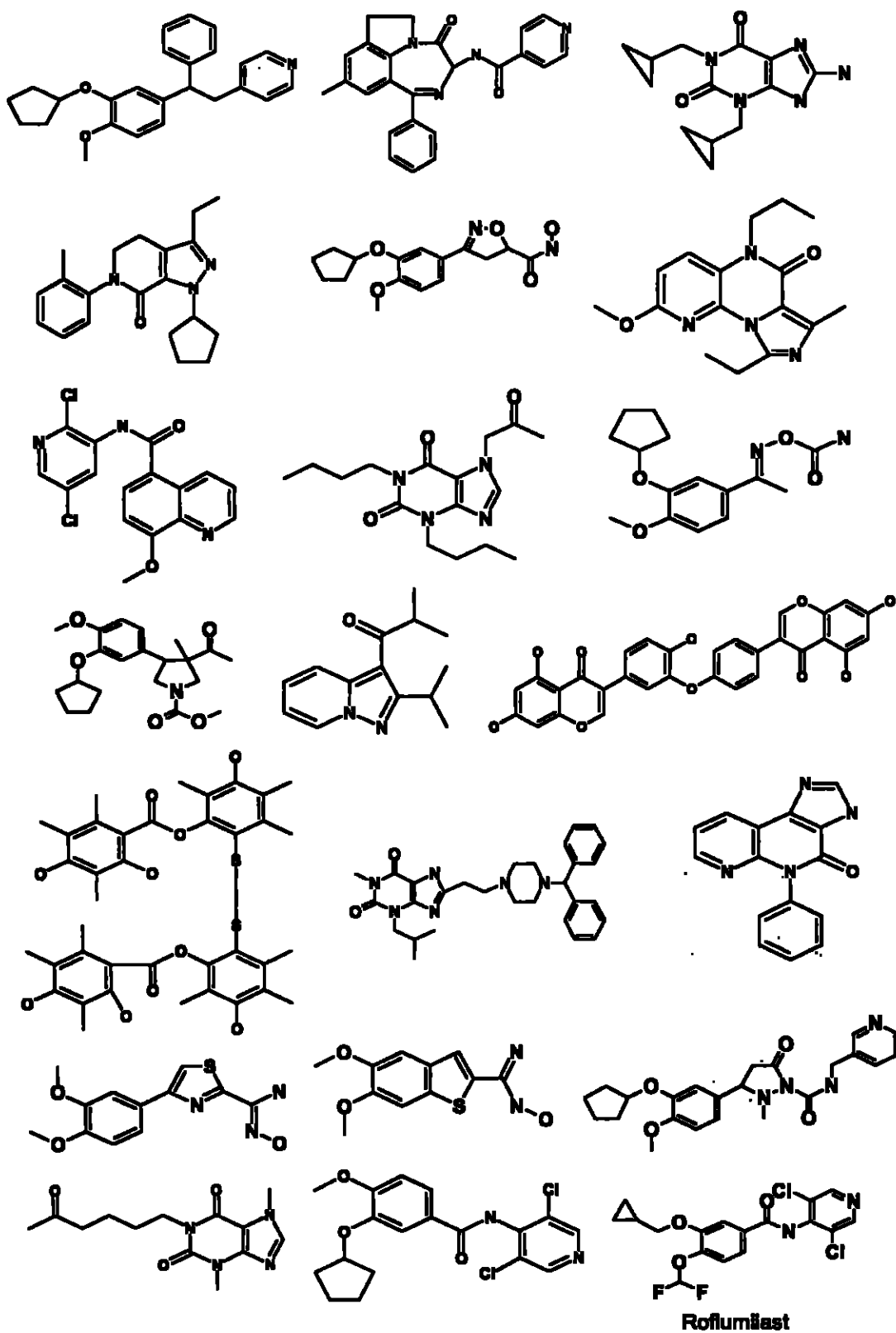


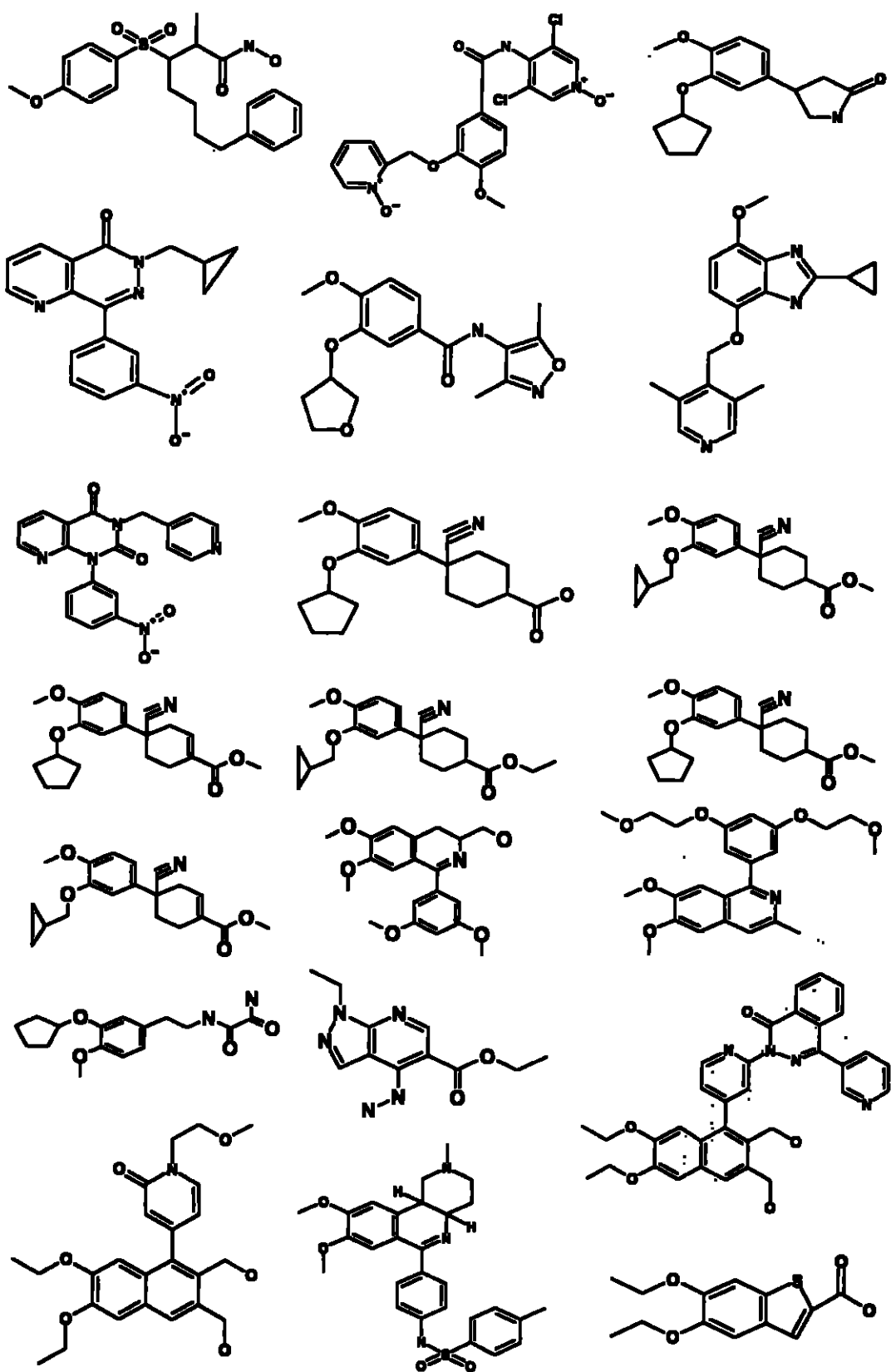


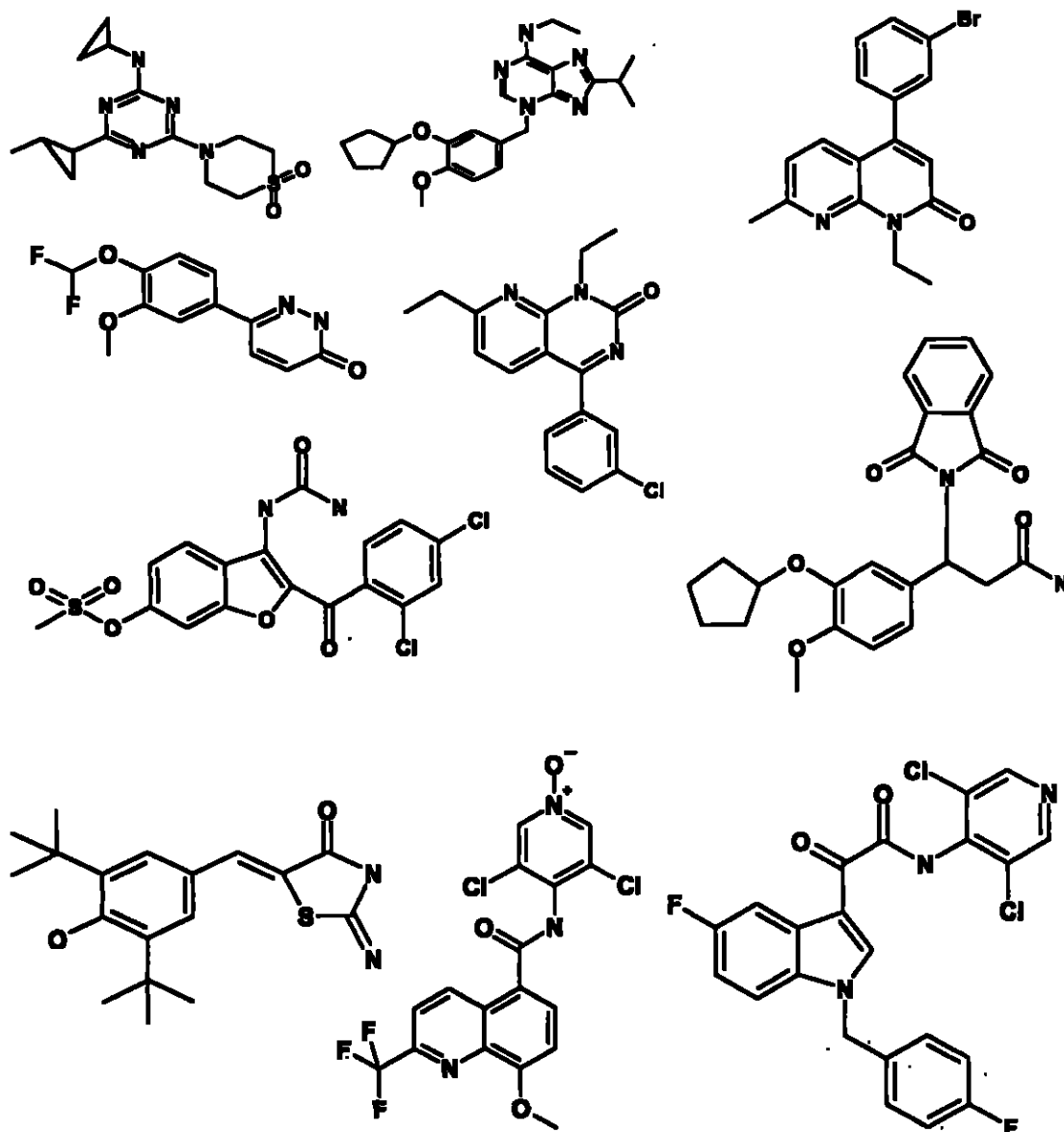


(Pumafentrin)

- 17 -







En las fórmulas anteriores no se da ninguna información estereoquímica ni son átomos de hidrógeno indicados [-O es de acuerdo con lo anterior -OH, >N es >NH o -N es NH₂]. Los grupos metilo, por ejemplo, en los átomos de oxígeno se indican por líneas].

Aquellos inhibidores de PDE4 o PDE3/4 están por enfatizarse, los cuales se nombran expresamente como un ejemplo y/o reivindica

genéricamente en las solicitudes de patente o patentes EP 0163965, EP 0389282, EP 0393500, EP 0435811, EP 0482302, EP 0499216, EP 0506194, EP 0510562, EP 0528922, EP 0553174, EP 0731099, WO 9319749, WO 9500516, WO 9501338, WO 9600218, WO 9603399, WO 9611690, WO 9636625, WO 9636626, WO 9723457, WO 9728131, WO 9735854, WO 9740032, WO 9743288, WO 9809946, WO 9807715, WO 9808841, WO 9821207, WO 9821208, WO 9821209, WO 9822453, WO 9831674, WO 9840382, WO 9855481, WO 9905111, WO 9905112, WO 9905113, WO 9931071, WO 9931090, WO 9947505, WO 9957115, WO 9957118, WO 9964414, WO 0001695, WO 0012501, WO 0042017, WO 0042018, WO 0042019, WO 0042020, WO 0042034, WO 0119818, WO 0130766, WO 0130777, WO 0151470 WO 02006270, WO 02066476, WO 02064584 y WO 02085885 y los compuestos con los siguientes códigos de búsqueda: CDC-998, D-4396, SCH-351591, IC-485, CC-1088 y KW-4490.

Las sustancias teniendo buena disponibilidad oral se prefieren en la presente.

Los Inhibidores de PDE4 o PDE3/4 preferidos son 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina [Código de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-4-

carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-tiazola-
 2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-dihidro-3-(4-
 clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-[3-
 (Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-
 5 dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-
 oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-
 il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de
 Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina
 [INN:CIPAMFILINA], Tetrahidro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-
 10 norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β-[3-(Ciclopentiloxi)-
 4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindola-2-propanamida [Código
 de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-
 diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-
 5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN:
 15 DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-
 metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST] y los
 compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4396, IC-
 485, CC-1088 y KW-4490.

Los inhibidores de PDE4 preferidos adicionales se seleccionan
 20 del grupo que consiste de
 (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-
 (tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-
 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 25 (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-

- tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-
 5 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-
 dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 10 (4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-
 il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-
 il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-
 15 il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-
 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-
 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 20 (4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-
 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-
 2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-
 25 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
- 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
- 5 (cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-2-{1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,
- 20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25

- 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-
- 10 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-etanol}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-
- 20 piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
- 4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanoilamino)-ácido benzóico etil éster y
- 25 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-

ftalazin-2-il]-piperidin-1-il)-2H-acetamida.

Los inhibidores de PDE4 o PDE3/4 particularmente preferidos son 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILASTI y (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-dilsopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA].

Como antagonistas de receptor de histamina dentro el significado de la presente invención pueden mencionarse, a manera de ejemplo,

(E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-etil}-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-

- (hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenz[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609], (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido
- 5 fenilisonipeecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-benzil]-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN:
- 10 MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-
- 15 benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA], S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN: SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-
- 20 etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA] y 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA].

Los antagonistas receptores de histamina preferidos son 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)ftalazinona [INN: AZELASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-benzil)-1-

25 piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-

(4-piperidil-ideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-tertbutilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA].

10 Los antagonistas de receptor de histamina particularmente preferidos son 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA] y etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA].

15 En el contexto de la presente invención, al menos que se establezca de otra manera, un derivado farmacéuticamente aceptable de un ingrediente activo significa una sal farmacéuticamente aceptable o solvato (por ejemplo, hidrato), un solvato farmacéuticamente aceptable de tal sal, un N-óxido farmacéuticamente aceptable o una sal
20 farmacéuticamente aceptable o solvato de la última.

Las sales farmacológicamente tolerables, adecuadas aquí se encuentran por un lado en sales de adición ácida insolubles en agua y solubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido
25 acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-

hidroxibenzoil)-benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido laurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 1-hidroxi-2-naftóico, los
5 ácidos empleándose en preparación de sal, dependiendo de si es un ácido mono o polibásico y dependiendo en que sal se desea, en una proporción cuantitativa equimolar o una diferente de la misma. Además, los compuestos activos mencionados también pueden estar presentes como enantiómeros puros o como mezclas de enantiómeros en cualquier
10 proporción de mezclado.

Por el otro lado, las sales con bases también son adecuadas. Ejemplos de sales con bases que pueden mencionarse son sales de metal alcali (litio, sodio, potasio) o calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, donde aquí también se utilizan las bases en la
15 preparación de sal en una proporción cuantitativa equimolar o una diferente de la misma.

Ciertos de los ingredientes activos utilizados en la presente invención son capaces de existir en formas estereoisoméricas. La invención comprende todos los estereoisómeros de los ingredientes activos
20 y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de los mismos de los ingredientes activos también son parte de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona en un primer aspecto una composición farmacéutica que comprende, en mezcla,
25 un primer ingrediente activo que se selecciona de un Inhibidor de PDE4, un

Inhibidor de PDE3/4 y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo que se selecciona de un antagonista de receptor de histamina y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En un segundo aspecto, que es una modalidad del primer aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, en mezcla, un primer ingrediente activo que se selecciona de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina [Código de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-tiazola-2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-dihidro-3-(4-clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina [INN:CIPAMFILINA], Tetrahidro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β -[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindola-2-propanamida [Código

de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN: DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST], los

5 compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4396, IC-485, CC-1088, KW-4490 y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo que se selecciona de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrílico [INN: ACRIVASTINA],

10 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-etil}-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-

20 (difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-

25 (hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN:

FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenz[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609], (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido fenilisonlpecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA], S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN: SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En un tercer aspecto, que es otra modalidad del primer aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, en mezcla, un primer ingrediente activo que se selecciona de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN:

ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina [Código de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-tiazola-2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-dihidro-3-(4-clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina [INN:CIPAMFILINA], Tetrahidro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-Isoindola-2-propanamida [Código de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN: DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST], los compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4396, IC-485, CC-1088 y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un

segundo ingrediente activo que se selecciona de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxi]-etil)-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido proplónico [Código de Búsqueda: HSR-609], (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido fenilisonipecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-

benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA], S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN: SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En un cuarto aspecto, que aún es otra modalidad del primer aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, en mezcla, un primer ingrediente activo que se selecciona de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo que se selecciona de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA],

(más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-Ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En un quinto aspecto, que es una modalidad adicional del primer aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, en mezcla, un primer ingrediente activo que se selecciona de

(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-11⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-11⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-11⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-11⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-dioxohexahidro-11⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-11⁶-tiopiran-4-

- il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 (4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
- 20 (cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-

- tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-
5 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-2-{1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il}-4-
(3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-
piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,
10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-
il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-
15 4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-
ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-
il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-
25 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-
il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-
10 piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanoilamino)-ácido benzóico etil éster y
- 15 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-acetamida y sus derivados
farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo que se
selecciona de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido
piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-
20 piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-
[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona
[INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-
piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA],
(más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido
25 acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-

- etil)-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-
- 5 (difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-
- 10 (hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609], (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido fenilisonlpecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-
- 15 benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
- 20 [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-
- 25 benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxietil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA],

S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN: SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En un sexto aspecto, que es aún una modalidad adicional del primer aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, en mezcla, un primer ingrediente activo que se selecciona de

10 (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
15 (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
20 (cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
25

- (4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-
- 10 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
(cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-
- 20 4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-
- 25 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aS,8aR)-2-{1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il}-4-
(3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-
piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-
10 il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-
4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-
ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-
il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-
20 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-

- 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-
5 il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-
piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
10 1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanoilamino)-ácido benzóico etil éster y
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
15 ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-acetamida y sus derivados
farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo que se
selecciona de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-
1(2H)ftalazinona [INN: AZELASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-
benzil)-1-piperazini]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-
20 dihidro-11-(4-piperidil-ideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN:
DESLORATADINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-
(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico
[INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-
benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN:
25 LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-

54
85

N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En un séptimo aspecto la invención proporciona un producto
5 farmacéutico que comprende, en combinación, una preparación de un primer ingrediente activo que se selecciona de un inhibidor de PDE4, un inhibidor de PDE3/4 y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y una preparación de un segundo ingrediente activo que se selecciona de un antagonista de receptor de histamina y sus derivados farmacéuticamente
10 aceptables, para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia.

En un octavo aspecto, que es una modalidad del séptimo aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, una preparación de un primer ingrediente activo que se selecciona de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-
15 dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-
20 8-isopropil-3H-purina [Código de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-tiazola-2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-dihidro-3-(4-clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-
25 [3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-

895

dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-
 oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-
 il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-Indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de
 Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina
 5 [INN:CIPAMFILINA], Tetrahidro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-
 norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β-[3-(Ciclopentiloxi)-
 4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindola-2-propanamida [Código
 de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-
 diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-
 10 5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN:
 DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-
 metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST], los
 compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4396, IC-
 485, CC-1088, KW-4490 y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y
 15 una preparación de un segundo ingrediente activo que se selecciona de
 (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrílico [INN:
 ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-
 benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-
 clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona
 20 [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-
 piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA],
 (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido
 acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-[2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-
 etil]-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-
 25 piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN:

DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN:
 DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-
 (difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-
 fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-
 5 (2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN:
 EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina
 [INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-
 (hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN:
 FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-
 10 11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609],
 (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido
 fenilisonlpecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-
 benzil]-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-
 cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
 15 piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-
 benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN:
 MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
 [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-
 ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-
 20 tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-
 11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-
 benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-
 alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxietil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA],
 S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN:
 25 SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-

piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-
etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-
ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA] y sus derivados
farmacéuticamente aceptables, para uso simultáneo, secuencia o separado
5 en terapia.

En un noveno aspecto, que es otra modalidad del séptimo
aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico que
comprende, en combinación, una preparación de un primer ingrediente
activo que se selecciona de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-
10 dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-
2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-
[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-
(trifluorometil)quinolin-5-ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de
Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-
15 8-isopropil-3H-purina [Código de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-
fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-
4-carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-
tiazola-2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-
dihidro-3-(4-clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-
20 [3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-
dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-
oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-
il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de
Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina
25 [INN:CIPAMFILINA], Tetrahidro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-

norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β -[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindola-2-propanamida [Código de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN: DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST], los compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4398, IC-485, CC-1088 y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y una preparación de un segundo ingrediente activo que se selecciona de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrílico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]etil}-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN:

EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina
[INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-
(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN:
FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-
5 11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609],
(-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido
fenilisonipecóico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-
benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-
cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
10 piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-
benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN:
MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
[INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-
ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-
15 tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-
11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-
benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-
alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA],
S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN:
20 SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-
piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-
etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA] y sus derivados farmacéuticamente
aceptables, para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia.

En un décimo aspecto, que es aún otra modalidad del séptimo
25 aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico que

comprende, en combinación una preparación de un primer ingrediente activo que se selecciona de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-
5 [c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo que se selecciona de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-
10 6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-
15 (4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia.

20 En el onceavo aspecto, que es una modalidad adicional del séptimo aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, una preparación de un primer ingrediente activo que se selecciona de
(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-
25 (tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
10 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-
dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-
il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-
il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-
il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-
20 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25 5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-

- 2-il]-piperidin-1-il)-5-oxo-ácido pentanólico,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-
5 il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-
il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
(cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-
4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-
10 butilamida,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-
piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-2-[1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il]-4-
20 (3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-
piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-
il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
25 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-

- tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
5
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
10
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
15
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
20
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
25

4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanolamino)-ácido benzóico etil éster y
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-acetamida y sus derivados
5 farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo que se selecciona de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona
10 [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-etil}-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN:
15 DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidin]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN:
20 EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenz[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609],
25

- (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido
fenilisonipécótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-
benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-
cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
5 piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-
benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN:
MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
[INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-
ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-
10 tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-
11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-
benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-
alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA],
S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN:
15 SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-
piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-
etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-
ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA] y sus derivados
farmacéuticamente aceptables, para uso simultáneo, secuencial o
20 separado en terapia.

En el duodécimo aspecto, que es aún una modalidad adicional
del séptimo aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico
que comprende, en combinación, una preparación de un primer ingrediente
activo que se selecciona de

- 25 (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-

- (tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
5 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
10 (cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-
dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-
15 il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-
il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-
il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-
25 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- 5-[(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1*H*-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il)-5-oxo-ácido pentanóico,
(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2*H*-ftalazin-1-ona,
- 5 4-[(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1*H*-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
4-[(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1*H*-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
(*cis*)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1*H*-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
- 10 (4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2*H*-ftalazin-1-ona,
(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2*H*-ftalazin-1-ona,
- 15 (4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2*H*-ftalazin-1-ona,
(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2*H*-ftalazin-1-ona,
- 20 (4a*S*,8a*R*)-2-[1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il]-4-(3,4-dietoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2*H*-ftalazin-1-ona,
4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2*H*-naftalen-1-ona,
(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2*H*-ftalazin-1-ona,
- 25

- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-
- 10 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 20 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25 1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-

69
70

ftalazin-2-il]-piperidin-1-il)-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il)-etanoilamino)-ácido benzóico etil éster y
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-

5 ftalazin-2-il]-piperidin-1-il)-2H-acetamida y una preparación de un segundo
ingrediente que se selecciona de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-
metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)ftalazinona [INN: AZELASTINA], (más/menos)-
[2-{4-(p-cloro-alfa-fenil-benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN:
CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidil-ideno)-5H-
10 benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA],
(más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-
ácido metilhidratrópico [INN:.FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-
11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato
[INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-
15 piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-
tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN:
TERFENADINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables para uso
simultáneo, secuencial o separado en terapia.

En un treceavo aspecto, la invención proporciona un equipo
20 que comprende una preparación de un primer ingrediente activo que se
selecciona de un inhibidor de PDE4, un inhibidor de PDE3/4 y sus
derivados farmacéuticamente aceptables, una preparación de un segundo
ingrediente activo que se selecciona de un antagonista de receptor de
histamina y sus derivados farmacéuticamente aceptables, e instrucciones
25 para la administración simultánea, secuencial o separada de las

preparaciones a un paciente en necesidad de las mismas.

En un catorceavo aspecto, que es una modalidad del treceavo aspecto, la invención proporciona un equipo que comprende una preparación de un primer ingrediente activo que se selecciona de 3-
5 Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-
10 (ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina [Código de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-tiazola-2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-dihidro-3-(4-
15 clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de
20 Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina [INN:CIPAMFILINA], Tetrahidro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isolindola-2-propanamida [Código de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-
25 diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-

5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN: DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST], los compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4396, IC-485, CC-1088, KW-4490 y sus derivados farmacéuticamente aceptables, una preparación de un segundo ingrediente activo que se selecciona de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-[2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-etil]-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-

11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609],
(-)-(3S,4R)-1-[cis-4-clano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido
fenilisonipeecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-
benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-
5 cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-
benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN:
MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
[INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-
10 ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-
tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-
11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-
benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-
alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA],
15 S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN:
SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxi-difenilmetil)-1'-
piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-
etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-
ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA] y sus derivados
20 farmacéuticamente aceptables, e instrucciones para la administración
simultánea, secuencial o separada de las preparaciones en un paciente en
necesidad de las mismas.

En un quinceavo aspecto, que es otra modalidad del treceavo
aspecto, la invención proporciona un equipo que comprende una
25 preparación de un primer ingrediente activo que se selecciona de 3-

Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina [Código de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-tiazola-2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-dihidro-3-(4-clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina [INN:CIPAMFILINA], Tetrahidro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindola-2-propanamida [Código de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN: DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST], los compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4396, IC-

- 485, CC-1088 y sus derivados farmacéuticamente aceptables, una preparación de un segundo ingrediente activo que se selecciona de (E)-6-
[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrílico [INN:
ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-
5 benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-
clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona
[INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-
piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA],
(más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido
10 acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-
etil}-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-
piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN:
DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN:
DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-
15 (difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-
fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-
(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN:
EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina
[INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-
20 (hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN:
FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-
11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609],
(-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido
fenilisonipeecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-
25 benzil]-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-

cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-
benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN:
MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
5 [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-
ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-
tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-
11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-
benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-
10 alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA],
S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN:
SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxi-difenilmetil)-1'-
piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-
etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA] y sus derivados farmacéuticamente
15 aceptables e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o
separada de las preparaciones a un paciente en necesidad de las mismas.

En un dieciseisavo aspecto, que es aún otra modalidad del
treceavo aspecto, la invención proporciona un equipo que comprende una
preparación de un primer ingrediente activo que se selecciona de 3-
20 Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN:
ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-
6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN:
PUMAFENTRINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un
segundo ingrediente activo que se selecciona de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-
25 (hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA],

(más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido
acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-
benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA],
(más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-
5 ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-
11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato
[INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-
piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-
tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN:
10 TERFENADINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, e
instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de
las preparaciones a un paciente en necesidad de las mismas.

En un diecisieteavo aspecto, que es una modalidad adicional
del treceavo aspecto, la invención proporciona un equipo que comprende
15 una preparación de un primer ingrediente activo que se selecciona de
(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-
(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-11⁶-tiopiran-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
20 (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-11⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-11⁴-tiopiran-4-il)-
25 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- (cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 20 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
- 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
- 25 (cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-

4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-

4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-

10 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-2-{1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il}-4-

(3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-

piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,

15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-

20 4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-

il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

25 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-

- tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-
 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-
 5 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-
 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-
 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-
 il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
 ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-
 15 piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
 ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
 4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
 ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanolamino)-ácido benzoico etil éster y
 20 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
 ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-acetamida y sus derivados
 farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo que se
 selecciona de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido
 piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-
 25 piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-

- [(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona
[INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-
piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA],
(más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido
5 acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-
etil}-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-
piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN:
DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN:
DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-
10 (difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-
fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-
(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN:
EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina
[INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-
15 (hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN:
FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-
11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609],
(-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido
fenilisonipecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-
20 benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-
cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-
benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN:
MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
25 [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-

ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-5 alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA], S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN: SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-10 ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las preparaciones a un paciente en necesidad de las mismas.

En un decimoctavo aspecto, que es aún una modalidad
15 adicional del treceavo aspecto, la invención proporciona un equipo que comprende una preparación del ingrediente activo que se selecciona de (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona, (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-20 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona, (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona, (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona, 25 (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1H-tiopiran-4-il)-

- 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 (cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,
- 20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoll)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
- 25

- (cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-2-{1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25

- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-
- 10 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
- 15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
- 4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanoilamino)-ácido benzóico etil éster y
- 20 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-acetamida y una preparación de un segundo ingrediente que se selecciona de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)ftalazinona [INN: AZELASTINA], (más/menos)-
- 25 [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN:

CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidil-ideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN:.FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-
5 11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, e
10 instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las preparaciones a un paciente en necesidad de las mismas.

Se ha encontrado que la administración de ingredientes activos de acuerdo a la invención es ventajosa debido a que resulta, en comparación con la administración de un ingrediente activo único de los
15 inhibidores de PDE4 y PDE3/4 o la clase de antagonistas de receptor de histamina – en una respuesta alérgica temprana reducida y/o en una respuesta de las vías respiratorias inflamatoria posterior, reducida,

La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse al mezclar el primer ingrediente activo con el segundo
20 ingrediente activo. Por lo tanto, en un decimonoveno aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un primer ingrediente activo que se selecciona de un inhibidor de PDE4, un inhibidor de PDE3/4 y sus derivados farmacológicamente aceptables, con un segundo
25 ingrediente activo que se selecciona de un antagonista de receptor de

86
87

histamina y sus derivados farmacológicamente aceptables.

En un vigésimo aspecto, que es una modalidad del decimonoveno aspecto, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un primer
5 ingrediente activo que se selecciona de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina [Código de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-tiazola-
15 2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-dihidro-3-(4-clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina [INN:CIPAMFILINA], Tetrahidro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindola-2-propanamida [Código de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-

20
25

diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-
5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN:
DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi)-4-
metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST], los
5 compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4396, IC-
485, CC-1088, KW-4490 y sus derivados farmacológicamente aceptables,
con un segundo ingrediente activo que se selecciona de (E)-6-[(E)-3-(1-
pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA],
6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-
10 piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-
azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-
clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN:
BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-
il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-[2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa
15 fenilbenzil)oxi]-etil]-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-
dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN:
DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN:
DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-
(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-
20 fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-
(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN:
EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina
[INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-
(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN:
25 FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-

11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609],
 (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido
 fenilisonipeecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-
 benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-
 5 cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
 piperidilnacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-
 benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN:
 MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
 [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-
 10 ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-
 tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-
 11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-
 benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-
 alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA],
 15 S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN:
 SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-
 piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-
 etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-
 ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA] y sus derivados
 20 farmacológicamente aceptables.

En un vigésimo primer aspecto, que es otra modalidad del
 decimonoveno aspecto, se proporciona un proceso para la preparación de
 una composición farmacéutica que comprende mezclar un primer
 ingrediente activo que se selecciona de 3-Ciclopropilmetoxi-4-
 25 difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-

)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina [Código de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-tiazola-2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-dihidro-3-(4-clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina [INN:CIPAMFILINA], Tetrahidro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindola-2-propanamida [Código de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN: DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST], los compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4396, IC-485, CC-1088 y sus derivados farmacológicamente aceptables, con un

segundo ingrediente activo que se selecciona de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxi]-etil}-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazolá [INN: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609], (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido fenilisonipecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-

benzimidazol-2-il]-4-piperidini]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA], S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN: SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA] y sus derivados farmacológicamente aceptables.

En un vigésimo segundo aspecto, que es aún otra modalidad del decimonoveno aspecto, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un primer ingrediente activo que se selecciona de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo que se selecciona de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-

benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA],
(más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-
ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-
11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato
5 [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-
piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-
tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN:
TERFENADINA] y sus derivados farmacológicamente aceptables.

En un vigésimo tercer aspecto, que es aún otra modalidad del
10 decimonoveno aspecto, se proporciona un proceso para la preparación de
una composición farmacéutica que comprende mezclar un primer
ingrediente activo que se selecciona de
(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-
(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
15 (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
20 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1H-tiopiran-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
25 (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-

- dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
5 (cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,
15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
20 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
(cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
25 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-

- piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-
5 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-2-{1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
10 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-
25 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-
il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
- 10 ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-
piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
- 15 4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanoilamino)-ácido benzóico etil éster y
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-acetamida y sus derivados
farmacológicamente aceptables, con segundo ingrediente activo que se
- 20 selecciona de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido
piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-
piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-
[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona
[INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-
- 25 piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA],

- (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido
acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-
etil}-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-
piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN:
5 DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN:
DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-
(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-
fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-
(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN:
10 EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina
[INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-
(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN:
FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-
11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609],
15 (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-clano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido
fenilisonipeecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-
benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-
cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-
20 benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN:
MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
[INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-
ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-
tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-
25 11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-

benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-
alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA],
S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN:
SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-
5 piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-
etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-
ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA] y sus derivados
farmacológicamente aceptables.

En un vigésimo cuarto aspecto, que es aún otra modalidad del
10 decimonoveno aspecto, se proporciona un proceso para la preparación de
una .composición farmacéutica que comprende mezclar un primer
ingrediente activo que se selecciona de

- (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-
(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
20 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25 (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-

- dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
5 (cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,
15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
20 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
(cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
25 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-

- piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-
- 5 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-2-{1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-
- 25 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-
il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
10 ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-
piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
- 15 4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanoilamino)-ácido benzóico etil éster y
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-acetamida y sus derivados
farmacológicamente aceptables, con un segundo ingrediente activo que se
20 selecciona de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-
1(2H)ftalazinona [INN: AZELASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-
benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-
dihidro-11-(4-piperidil-ideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN:
DESLORATADINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-
25 (hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico

101
102

[INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA] y sus derivados farmacológicamente aceptables.

El primer y segundo ingrediente activo puede alternativamente (diferente en mezcla como se describe arriba) administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado para tratar enfermedades respiratorias. Por secuencial se entiende que el primer y segundo ingrediente activo se administran uno inmediatamente después del otro. Por separado significa una diferencia de tiempo de administración de hasta 24 h, preferentemente hasta 12 h.

La presente invención proporciona además el uso de una composición farmacéutica, o producto farmacéutico de acuerdo a la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad respiratoria.

Un aspecto adicional de la presente invención es un método para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo (a) una cantidad efectiva de un inhibidor de PDE4, un inhibidor de PDE3/4 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) una cantidad efectiva de un antagonista de receptor de histamina o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las enfermedades respiratorias que pueden mencionarse son

102
B

en particular desordenes bronquiales inducidos por alérgeno e inflamación (bronquitis, bronquitis obstructiva, bronquitis epástica, bronquitis alérgica, asma alérgico, asma bronquial, COPD, rinitis alérgica, temporal o perenial) que puede tratarse por la combinación de acuerdo con la invención
5 también en el sentido de una terapia a largo plazo (sí se desea con ajuste apropiado de la dosificación de los componentes individuales a las necesidades en el momento, por ejemplo, necesidades sujetas a variaciones relacionadas por temporada).

Los ingredientes activos pueden, por lo tanto, como parte de la
10 composición farmacéutica, el producto farmacéutico o preparación, utilizarse en mezcla con uno o más auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dentro del significado de la presente invención, "uso" se entiende preferentemente como significando la administración oral de
15 ambos ingredientes activos. Los ingredientes activos también pueden administrarse como un rociador nasal, un aerosol, o como un polvo inhalado. Los métodos adicionales de administración, que pueden mencionarse son la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa) y la administración transdérmica de los ingredientes activos.

20 La invención comprende por un lado la co-administración de ambos fármacos en una forma de suministro tal como una combinación oral fija (colocando ambos ingredientes activos en una tableta), como un inhalador (colocando ambos ingredientes activos en el mismo inhalador) o como una combinación oral libre (colocando ambos ingredientes activos en
25 dos tabletas separadas). Por el otro lado comprende también la

administración de los fármacos en dos formas de suministro diferentes tal como colocar el inhibidor de PDE4 en tabletas y empacarlas con un inhalador que contiene el antagonista de receptor de histamina, o viceversa.

5 La persona experta en la materia está familiarizada en la base de su conocimiento experto con el cual los excipientes o auxiliares son adecuados para la composición farmacéutica deseada, producto o preparación. En adición a los solventes, agentes de formación de gel, excipientes de tableta y otros vehículos de compuesto activo, es posible
10 utilizar, por ejemplo, antioxidantes, dispersadores, emulsificadores, antiespumas, correctores de sabor, conservadores, solubilizadores, colorantes o promotores de permeación y agentes de composición (por ejemplo, ciclodextrinas).

 Las composiciones farmacéuticas o preparaciones de acuerdo
15 a la invención para administración oral se encuentran preferentemente en la forma de tabletas, tabletas revestidas, cápsulas, emulsiones, suspensiones o soluciones, el contenido de ingrediente activo ventajosamente estando entre 0.1 y 95% y por elección apropiada de los excipientes y los auxiliares, siendo posible lograr una forma de
20 administración farmacéutica precisamente proporcionada al(los) ingrediente(s) activo(s) y/o el inicio deseado de acción (por ejemplo, una forma de liberación sostenida o una forma entérica).

 Los ingredientes activos de acuerdo a la invención se administran por inhalación preferentemente en la forma de un aerosol; las
25 partículas de aerosol de composición sólida, líquida o mezclada

preferentemente teniendo un diámetro de 0.5 a 10 μm , ventajosamente de 2 a 6 μm .

La generación de aerosol puede llevarse a cabo, por ejemplo, por atomizadores de chorro accionados por presión o atomizadores ultrasónicos, pero ventajosamente por aerosoles medidos accionados por propulsor o administración libre de propulsor de compuestos activos micronizados de cápsulas de inhalación.

Dependiendo del sistema inhalador utilizado, además de los compuestos activos, las formas de administración adicionalmente contienen los excipientes requeridos, tales como, por ejemplo, propulsores (por ejemplo, Frigen en el caso de aerosoles medidos), sustancias activas de superficie, emulsificadores, estabilizadores, conservadores, saborizantes, rellenos (por ejemplo, lactosa en el caso de inhaladores de polvo), o si es apropiado, compuestos activos adicionales.

Para los propósitos de inhalación, un gran número de aparatos se encuentran disponibles con los cuales los aerosoles del tamaño de partícula óptimo puede generarse y administrarse, utilizando una técnica de inhalación que es tan correcta como sea posible para el paciente. Además del uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y contenedores en forma de pera (por ejemplo, Nebulator®, Volumatic®) y dispositivos automáticos que emiten un rocío erizo (Autohaler®), para aerosoles medidos, en particular en el caso de inhaladores de polvo, un número de soluciones técnicas se encuentran disponibles (por ejemplo, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o el inhalador descrito en la Solicitud de Patente Europea EP 0 505 321), utilizando que una administración

óptima de compuesto activo puede lograrse.

Las composiciones típicas de suministro nasal incluyen aquellas mencionadas arriba para inhalación e incluyen además composiciones no presurizadas en la forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como reguladores, anti-microbiales, agentes que modifican tonicidad y agentes que modifican la viscosidad que pueden administrarse por bomba nasal.

Las formulaciones transdérmicas típicas comprenden un vehículo no acuoso o acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta, o se encuentran en la forma de un plastificador medicado, parche o membrana.

Para los usos terapéuticos mencionados arriba las dosificaciones administradas, por supuesto, variarán con los ingredientes activos, primero y segundo, empleados, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado.

Sin embargo, en general, los resultados satisfactorios se obtendrán cuando la dosificación diaria total del(los) primer(os) ingrediente(s) activo(s), PDE4 respectivamente los inhibidores de PDE3/4, cuando se toman oral en el rango de 1-2000 $\mu\text{g/kg}$ del peso corporal. En el caso del inhibidor de PDE4 particularmente preferidos ROFLUMILAST, la dosificación diaria se encuentra en un rango de 1-20 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal. La dosificación diaria para el inhibidor particularmente preferido de PDE3/4 PUMAFENTRINA se encuentra en el rango de 300-1500 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal.

La dosificación diaria total del(los) segundo(s) ingrediente(s) activo(s), los antagonistas de receptor de histamina también pueden variar dentro de un amplio rango (0.1-1500 µg/kg de peso corporal). En el caso del antagonista de receptor de histamina particularmente preferido

5 LORATADINE, la dosificación diaria cuando se toma oral se encuentra en un rango de 0.1-0.5 µg/kg de peso corporal.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende, en mezcla, un primer ingrediente activo que se selecciona de un inhibidor de PDE4, un inhibidor de PDE3/4 y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo que se selecciona de un antagonista de receptor de histamina y sus derivados farmacéuticamente aceptables.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el primer y/o segundo ingrediente activo se encuentra en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, N-óxido o solvato de una sal o N-óxido.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que es una combinación oral fija.
4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que es un polvo seco para utilizarse en un inhalador de polvo seco.
5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que es una preparación acuosa para administración nasal.
6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la cual el inhibidor de PDE4, el inhibidor de PDE3/4 o sus derivados farmacéuticamente aceptables y el antagonista de receptor de histamina o su derivado farmacéuticamente aceptable se combina con un propulsor para formar una composición que se suministra utilizando in inhalador de dosis medida.
7. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 o

inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: 5 PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina [Código de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-4- 10 carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-tiazola-2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-dihidro-3-(4-clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2- 15 oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina [INN:CIPAMFILINA], Tetrahidro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β-[3-(Ciclopentiloxi)- 20 4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindola-2-propanamida [Código de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN: DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST] y los 25

compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4396, IC-485, CC-1088 y KW-4490, y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazlnona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-etil}-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609], (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido fenilisonipeecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbenzil]-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-

cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-
benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN:
MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
5 [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-
ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-
tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-
11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-
benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-
10 alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA],
S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN:
SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-
piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-
etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA] y 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-
15 ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA].

8. Una composición farmacéutica según cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 o
inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-
Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN:
20 ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-
6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN:
PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-
ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-
(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina [Código
25 de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-

tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-tiazola-2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-dihidro-3-(4-clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina [INN:CIPAMFILINA], Tetrahidro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindola-2-propanamida [Código de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN: DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST], los compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4396, IC-485, CC-1088, y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA],

- (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-etil}-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609], (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido fenilisonipeecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-

benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-
alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA],
S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN:
SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-
5 piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA] y N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-
piridil)-etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA].

9. Una composición farmacéutica según cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 o
inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-
10 Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN:
ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-
6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN:
PUMAFENTRINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un
segundo ingrediente activo que se selecciona de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-
15 (hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA],
(más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido
acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-
benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA],
(más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-
20 ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-
11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato
[INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-
piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-
tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN:
25 TERFENADINA].

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-

5 [c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de una sal o N-óxido del mismo.

11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se
10 selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de una sal o N-óxido del mismo.

12. Una composición farmacéutica según cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de
(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-
(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-
20 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
25 (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-

- 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 (cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,
- 20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
- 25

46
117

- (cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-2-{1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25

- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-
- 10 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
- 15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
- 4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanoilamino)-ácido benzóico etil éster y
- 20 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-acetamida y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA],
- 25 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-

- piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanólico [INN: BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-5 il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-etil}-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-10 (difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-15 (hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609], (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido fenilisonipeecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-20 benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola 25 [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-

ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-5 alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA], S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN: SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-10 ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA].

13. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de

(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-15 (tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

20 (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-25 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-dioxohexahidro-11^o-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-11^o-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
5 (4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-11^o-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-11^o-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-
10 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
15 5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
20 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
(cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-
25 butilamida,

- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-2-{1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il}-4-
- 10 (3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-
- 20 ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-

- 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-
- 5 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
- 15 ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanoilamino)-ácido benzóico etil éster y
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-acetamida y el antagonista de receptor de
- 20 histamina se selecciona del grupo que consiste de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)ftalazinona [INN: AZELASTINA],
(más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidil-ideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA],
- 25 (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-

ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA].

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 o 13, caracterizada porque el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un solvato de una sal del mismo.

15. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

16. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 que comprende mezclar el primer ingrediente activo con el segundo ingrediente activo.

17. Un producto farmacéutico que comprende, en combinación, una preparación de un primer ingrediente activo que se selecciona de un inhibidor de PDE4, un inhibidor de PDE3/4 y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y una preparación de un segundo ingrediente activo que se selecciona de un antagonista de receptor de

histamina y sus derivados farmacéuticamente aceptables, para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia.

18. Un producto farmacéutico según la reivindicación 17, caracterizado porque el primer y/o segundo ingrediente activo se encuentra en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, N-óxido o solvato de una sal o N-óxido.

19. Un producto farmacéutico según la reivindicación 17 o 18, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-dilisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina [Código de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-tiazola-2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-dihidro-3-(4-clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina

[INN: CIPAMFILINA], Tetrahydro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β -[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindola-2-propanamida [Código de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN: DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST], los compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4396, IC-485, CC-1088 y KW-4490 y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-[2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-etil]-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN:

EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina
[INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-{4-
(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN:
FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-
5 11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609],
(-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido
fenilisonipecóico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-
benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-
cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
10 piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-
benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN:
MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
[INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-
ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-
15 tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-
11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-
benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-
alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA],
S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN:
20 SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-
piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-
etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-
ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA].

20. Un producto farmacéutico según la reivindicación 17 o
25 18, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se

- selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN:
- 5 PUMAFENTRINA], 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarbox-amido]piridina-1-óxido [Código de Búsqueda: SCH-351591], 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina [Código de Búsqueda: V-11294A], N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]-benzo-diazepin-3(R)-il]piridina-4-
- 10 carboxamida [Código de Búsqueda: CI-1018], 4-(3,4-dimetoxifenil)-tlazola-2-carboxamida oxima [Código de Búsqueda: ORG-20241], 3,7-dihidro-3-(4-clorofenil)-1-propil-1H-purina-2,6-diona [INN AROFILINA], 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzilamino]-1H-pirazola-4-metanol, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-
- 15 oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-281], N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-[5-fluoro-1-(4-fluorobenzil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida [Código de Búsqueda: AWD-12-343], 8-Amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina [INN:CIPAMFILINA], Tetrahidro-5-[4-metoxi-3-[(1S,2S,4R)-2-norborniloxi]fenil]-2(1H)-pirimidona [INN: ATIZORAM], β-[3-(Ciclopentiloxi)-
- 20 4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindola-2-propanamida [Código de Búsqueda: CDC-801], ácido metanosulfónico 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzo-furan-6-il éster [INN: LIRIMILAST], (Z)-5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-imidazotiazolidin-4-ona [INN: DARBUFELONA], cis-[4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-
- 25 metoxifenil)ciclohexano-1-ácido carboxílico [INN: CILOMILAST], los

compuestos con los Códigos de Búsqueda CDC-998, SH-636, D-4396, IC-485 y CC-1088 y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-piridin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN: BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbenzil)oxi]-etil}-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butiروفenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609], (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido fenilisonipeecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-

- cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
- 5 [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-
- 10 alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA], S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN: SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA].
- 15 21. Un producto farmacéutico según la reivindicación 17 o 18, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-
- 20 diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo que se selecciona de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido
- 25 acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-

benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA],
(más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-
ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-
11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato
5 [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-
piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-
tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN:
TERFENADINA].

22. Un producto farmacéutico según la reivindicación 21,
10 caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se
selecciona del grupo que consiste de (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-
1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-
[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de una sal o
15 N-óxido del mismo.

23. Un producto farmacéutico según la reivindicación 21,
caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se
selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal
20 farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de
una sal o N-óxido de la misma.

24. Un producto farmacéutico según la reivindicación 17 o
18, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se
selecciona del grupo que consiste de
25 (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-

- (tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
5 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
10 (cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-
dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-
15 il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-
il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-
il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-
4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-
tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-
25 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- 5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
(cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-
- 10 4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-
- 15 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 20 (4aS,8aR)-2-[1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il]-4-(3,4-dietoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-
- 25 il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 20 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25 1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-

ftalazin-2-il]-piperidin-1-il]-metanol)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il]-etanolamino)-ácido benzóico etil éster y
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H
5 ftalazin-2-il]-piperidin-1-il]-2H-acetamida y el antagonista de receptor de
histamina se selecciona del grupo que consiste de (E)-6-[(E)-3-(1-
pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-ácido piridinaacrilico [INN: ACRIVASTINA],
6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]-
pirldin [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-
10 azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona [INN: AZELASTINA], (+)-(S)-4-[4-[1-(4-
clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-ácido butanóico [INN:
BEPOTASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-
il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa
fenilbenzil)oxi]-etil)-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-
15 dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN:
DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN:
DEXCLORFENIRAMINA], 4'-tert-butil-4-[4-
(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], [2-[4-[bis(p-
fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]ácido acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-
20 (2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazola [INN:
EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina
[INN: EPINASTINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-
(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN:
FEXOFENADINA], 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-
25 11-ilideno)-piperidin-1-il]ácido propiónico [Código de Búsqueda: HSR-609],

(-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclo-hexil]-3-metil-4-ácido
 fenilisonipeecótico [INN: LEVOCABASTINA], [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-
 benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA], etil 4-(8-
 cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
 5 piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-
 benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN:
 MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazola
 [INN: NORASTEMIZOLA], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-
 ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-
 10 tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-
 11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-
 benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-
 alfa-metil-alfa-fenilbenzil)oxiletil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA],
 S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN:
 15 SUDEXANOX], 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-
 piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-benzil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-
 etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA], 1-(4-fluorobenzil)-2-(piperidin-4-
 ilamino)-1H-benzimidazola [INN: TECASTEMIZOLA].

25. Un producto farmacéutico según la reivindicación 17 o
 20 18, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se
 selecciona del grupo que consiste de
 (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-
 (tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-
 25 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1l⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 (4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1l⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 20 (4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,
- 25 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-

- 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
5 (cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-2-{1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,
20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
25 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-

- 4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanoilamino)-ácido benzóico etil éster y
25

2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-acetamida y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)ftalazinona [INN: AZELASTINA],
5 (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidil-ideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA],
(más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-
10 11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA].

- 15 26. Un producto farmacéutico según la reivindicación 21 o 25, el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
20 piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un solvato de una sal del mismo.

27. Uso de un producto farmacéutico según la reivindicación 19 o 24 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

- 25 28. Un equipo que comprende una preparación de un primer

ingrediente activo que se selecciona de un inhibidor de PDE4, un inhibidor de PDE3/4 y sus derivados farmacéuticamente aceptables, una preparación de un segundo ingrediente activo que se selecciona de un antagonista de receptor de histamina y sus derivados farmacéuticamente aceptables, e instrucciones para administración simultánea, secuencial o separada al paciente en necesidad de los mismos.

29. Un equipo según la reivindicación 28, caracterizado porque el primer y/o segundo ingrediente activo se encuentra en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, N-óxido o solvato de una sal o N-óxido.

30. Un equipo según la reivindicación 28 o 29, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST] y (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA] y el antagonista receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)ftalazinona [INN: AZELASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidil-ideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-

piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA].

31. Un equipo según la reivindicación 30, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-dilisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA], una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato o sal o N-óxido del mismo.

32. Un equipo según la reivindicación 30, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de una sal o N-óxido del mismo.

33. Un equipo según la reivindicación 28 o 29, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de

(cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-

(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-

4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-

tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-1H-tiopiran-4-il)-

4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-

tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

5 (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-

dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-

il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-

10 il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-

il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-

4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-

tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-

tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-

20 2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-

4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-

il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,

25 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-

il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,

(cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-

4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,

5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-

10 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-2-[1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

15 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

25 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-

- il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-
- 5 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
- 15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
- 20 4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanoilamino)-ácido benzóico etil éster y
 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-acetamida y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-
- 25 (hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)ftalazinona [INN: AZELASTINA],

(más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido
acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidil-ideno)-5H-
benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA],
(más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-
5 ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-
11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato
[INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-
piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-
tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN:
10 TERFENADINA].

34. Un equipo según la reivindicación 30 o 33, caracterizado
porque el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo
que consiste de 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-
benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], etil 4-(8-
15 cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-
piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], una sal farmacéuticamente
aceptable o solvato del mismo, o un solvato de una sal del mismo.

35. Un método para el tratamiento de una enfermedad
respiratoria que comprende administrar a un paciente en necesidad del
20 mismo (a) una cantidad efectiva de un inhibidor de PDE4, un inhibidor de
PDE3/4 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) una
cantidad efectiva de un antagonista de receptor de histamina o un derivado
farmacéuticamente aceptable del mismo.

36. Un método según la reivindicación 35, caracterizado
25 porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo

- que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST] y (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRINA].

- 5 37. Un método según la reivindicación 35, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de
- (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-11⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-11⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-
- 15 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(1-oxo-hexahidro-11⁴-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-11⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 20 (cis)-4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-il)-2-(1,1-dioxohexahidro-11⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-11⁶-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-11⁶-tiopiran-4-
- 25 il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

147
148

- (cis)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,1-dioxohexahidro-1H-tiopiran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-(3,4-dietoxifenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-5-oxo-ácido pentanóico,
- 10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(1-piridin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
- 15 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico fenilamida,
(cis)-4-[4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butilamida,
- 20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25

- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-2-{1-[2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 5 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-oxo-2H-cromen-7-ilmetil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 15 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-fenetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 20 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etanoil)-piperidin-4-il]-

149
150

4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(1-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-isopropil-acetamida,
5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-1,2,3-tiadiazol-4-il-benzil)-piperidin-4-il]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazina-2,3-diona,
10 4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-etanoilamino)-ácido benzóico etil éster y
2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-2H-acetamida.

38. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 35 a
15 37, caracterizado porque el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)ftalazinona [INN: AZELASTINA], (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidil-ideno)-5H-
20 benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-ácido metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA] y 1-(p-
25

150
181

tert-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA].

39. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 o
5 inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de una sal o N-óxido del mismo, y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de [2-[4-[(R)-p-
10 cloro-alfa-fenil-benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

40. Un producto farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-
15 Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de una sal o N-óxido del mismo, y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN:
20 LEVOCETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

41. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal
25 farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de

151
152

una sal o N-óxido del mismo, y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

5 42. Un producto farmacéutico según la reivindicación 21, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de
10 una sal o N-óxido del mismo, y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

 43. Uso de una composición farmacéutica/producto según
15 cualquiera de las reivindicaciones 39 a 42 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

 44. Un equipo según la reivindicación 28 o 29, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-
20 il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de una sal o N-óxido del mismo, y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente
25 aceptables.

45. Un equipo según la reivindicación 30, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de una sal o N-óxido del mismo, y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

46. Un método según la reivindicación 35, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de una sal o N-óxido del mismo, y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-benzil)-1-piperazinil]etoxi]-ácido acético [INN: LEVOCETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

47. Un método según la reivindicación 35, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 o inhibidor de PDE3/4 se selecciona del grupo que consiste de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido del mismo, o solvato de una sal o N-óxido del mismo, y el antagonista de receptor de histamina se selecciona del grupo que consiste de (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-

~~153~~
154.

- 143 -

il]etoxi]-ácido acético [INN: CETIRIZINA], y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

154
155

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 September 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/074055 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/4425,
31/4523, 31/4375, 45/06, A61P 11/06, 11/08

(21) International Application Number: PCT/EP03/01876

(22) International Filing Date: 25 February 2003 (25.02.2003)

(23) Filing Language: English

(24) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02004967.0 6 March 2002 (06.03.2002) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): ALTANA
PHARMA AG [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Kon-
stanz (DE).

(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): BEUME, Rolf
[DE/DE]; Bohlstrasse 13, 78465 Konstanz (DE). BUND-
SCHUH, Daniela [DE/DE]; Rheingutstrasse 17, 78462
Konstanz (DE). WEIMAR, Christian [DE/DE]; Eich-
hornstr. 51, 78464 Konstanz (DE). WOLLIN, Ste-
fan-Lutz [DE/DE]; Leinweg 15/4, 88709 Meersburg
(DE).

(74) Common Representative: ALTANA PHARMA AG;
Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz (DE).

(81) Designated States (national): AE, AL, AU, BA, BR, CA,
CN, CO, CU, DZ, EC, GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT,
LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN, UA, US, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE,
AL, AU, BA, BR, CA, CN, CO, CU, DZ, EC, GE, HR, ID,
IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL,
SG, TN, UA, VN, YU, ZA, ZW, Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations
- of inventorship (Rule 4.17(iii)) for US only

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/074055 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF A PDE4 OR A PDE3/4 INHIBITOR AND A HISTAMINE RECEPTOR
ANTAGONIST

(57) Abstract: The invention relates to the combined administration of PDE4 or PDE3/4 inhibitors and histamine receptor antago-
nists for the treatment of respiratory diseases.

+55
156

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/01876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4425 A61K31/4523 A61K31/4375 A61K45/06 A61P11/06
A61P11/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 005 865 A (PANACEA BIOTEC LTD) 7 June 2000 (2000-06-07) paragraph '0003! paragraph '0023! - paragraph '0024! Y paragraph '0032! paragraph '0058! examples I,VII	1-6, 15-18,35 1-47
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document not published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 July 2003

Date of mailing of the international search report

24/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Paternoster 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-6240, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-6016

Authorized officer

Sindel, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information Application No.
PCT/EP 03/01876

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANDRI L ET AL: "Combined treatment of allergic rhinitis with terfenadine and nimesulide, a non-steroidal antiinflammatory drug" ALLERGIE ET IMMUNOLOGIE, NOUVELLES EDITIONS MEDICALES FRANCAISES, PARIS, FR, vol. 24, no. 8, October 1992 (1992-10), pages 313-314, 317-319, XP002102388 ISSN: 0397-9148 abstract page 314, column 1, last paragraph	1-3,17, 18,28, 29,35
X,P	WO 03 000289 A (NIALS ANTHONY TERENCE ;GLAXO GROUP LTD (GB); WARD PETER (GB); KNOW) 3 January 2003 (2003-01-03) abstract page 5, line 30 claims 1,2,5-8 example A	1-9,11, 14-21, 23,26, 27,35, 36, 38-43, 46,47
Y	US 5 962 464 A (HANDLEY DEAN A ET AL) 5 October 1999 (1999-10-05) column 1, line 54 - line 63 column 3, line 11 - line 25	1-47
Y	HATZELMANN A ET AL: "ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNOMODULATORY POTENTIAL OF THE NOVEL PDE4 INHIBITOR ROFLUMILAST IN VITRO" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, US, vol. 297, no. 1, 2001, pages 267-279, XP001024814 ISSN: 0022-3565 page 277, paragraph 2 page 277, paragraph 4 page 278, paragraph 2	1-47
Y	WO 01 30777 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK JAN GEERT (NL)) 3 May 2001 (2001-05-03) examples 1-10 page 16 page 17, paragraph 6 page 18, paragraph 1	1-47

+56
152

157
158

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/01876

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 1005865	A	07-06-2000	BR	9804993 A	06-06-2000
			CN	1253776 A	24-05-2000
			EP	1005865 A1	07-06-2000
WO 03000289	A	03-01-2003	WO	03000289 A1	03-01-2003
US 5962464	A	05-10-1999	US	5900421 A	04-05-1999
			US	2003109540 A1	12-06-2003
			US	6054463 A	25-04-2000
			US	2002040034 A1	04-04-2002
			AU	719907 B2	18-05-2000
			AU	6434898 A	26-08-1998
			BR	9807673 A	15-02-2000
			CN	1246793 T	08-03-2000
			EP	1005345 A1	07-06-2000
			JP	2002514202 T	14-05-2002
			NO	993847 A	27-09-1999
			WO	9834611 A1	13-08-1998
WO 0130777	A	03-05-2001	AU	1515101 A	08-05-2001
			BR	0014990 A	18-06-2002
			CA	2388119 A1	03-05-2001
			CN	1382137 T	27-11-2002
			CZ	20021457 A3	17-07-2002
			WO	0130777 A1	03-05-2001
			EP	1244654 A1	02-10-2002
			HU	0203487 A2	28-02-2003
			JP	2003512466 T	02-04-2003
			NO	20021959 A	29-05-2002
			SK	-7232002 A3	10-09-2002
			TR	200201128 T2	21-08-2002
			US	6544993 B1	08-04-2003

PATENT COOPERATION TREATY

RW:

158
189

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

ALTANA PHARMA AG
Byk-Gulden-Strasse 2
D-78467 Konstanz
ALLEMAGNE

RECEIVED

15. Okt. 2003

Gewerblicher
Rechtschutz

Post
15. OKT 2003

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

14.10.2003

Applicant's or agent's file reference
1094WOORD01

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP03/01878

International filing date (day/month/year)
25.02.2003

Priority date (day/month/year)
06.03.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31A425

= 14.01.04 ✓

Applicant

ALTANA PHARMA AG et al.

not. 50

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 68.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 68.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 68.8 and 68.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 68.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 68.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 68.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 68.2 is: 08.07.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80299 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx: 623855 epnu d
Fax: +49 89 2369 - 4466

Authorized Officer

Sindel, U

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Polenzani, S
Telephone No. +49 89 2369-7812



159
160

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP03/01876**

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-57 as originally filed

Claims, Numbers

1-47 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 65.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this opinion.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

160
161

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP03/01876**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

☐ the entire International application,

☒ claims Nos. 35-38

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*Indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-6, 15-18, 28, 29,35 (NO); 7-14, 19-27, 30-34 (YES)
Inventive step (IS)	Claims	1-47 (NO)
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34, 39-47 (YES)

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/01876

Item III

Claims 35-38 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Item V

1. Reference is made to the documents cited in the search report. They are numbered accordingly.

2. Novelty

The subject matter of claims 1-6, 15-18, 28, 29 and 35 is not regarded as new in the sense of Article 33(2) PCT.

D1 already discloses a pharmaceutical composition comprising a PDE4 inhibitor (nimesulide) and a histamine (H1) receptor antagonist (cetirizine dihydrochloride) in a tablet (see page 3, lines 57-58; page 4, lines 16-18 and lines 26-29 as well as example I) which is used for the treatment of allergic disorders like rhinitis, bronchitis and asthma (see page 2, lines 10-11). As first production step of this tablet, the mixing of the active ingredients is mentioned (see example I). Hence, the subject matter of claims 1-6, 15-18 and 35 is not new.

D2 also describes a combination of a histamine (H1) receptor antagonist (here: terfenadine) with nimesulide (PDE4-inhibitor - see D1) for the treatment of allergic rhinitis (see summary). Nimesulide and terfenadine were applied separately by giving two tablets to the group of patients (see page 314, 1st column, last paragraph). Hence, the subject matter of claims 1-3, 17-18, 28-29 and 35 is not new.

3. Inventive step

The present application does not meet the requirements of Article 52(1) EPC, because the subject-matter of claims 1-47 does not involve an inventive step in the sense of Article 56 EPC.

Closest prior art is D1 which discloses a composition comprising a PDE4-inhibitor and a histamine H1 receptor antagonist for the treatment of allergic disorders like rhinitis, bronchitis and asthma (see page 2, lines 5-11).

The problem underlying the present application in view of the prior art is therefore the provision of a superior composition for the same purpose.

The solution presented by the applicant can not be regarded as being inventive since it

162
163

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/01878

is just a combination of well-known active compounds from the classes of PDE4- or PDE3/4-inhibitors and histamine H1 receptor antagonists.

D4: loratadine is a H-1 histamine receptor antagonist which is effective in treating allergic rhinitis and asthma (see column 1, lines 16-22 and lines 54-63).

D5: roflumilast is a selective PDE4-inhibitor which can be used in the manufacture of a medicament for the treatment of chronic inflammatory disorders such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (see abstract).

D6: tetrahydro-2H-phtalazine-1-one derivatives are effective PDE4-inhibitors for the treatment of disorders of the respiratory tract (see examples 1-10, page 17, paragraph 6 and page 18, first paragraph).

Consequently, in the absence of any surprising effect, the subject matter of claims 1-47 does not involve an inventive step.

4. Industrial applicability

For the assessment of the present claims 35-38 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
TCP

OMPI

Oficina Internacional

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL
TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
(TCP)

(51) Clasificación de Patentes Internacional: A61K 31/4425, 31/4523, 31/4375, 48/06, A61P 11/08, 11/08	A1	(10) Número de Publicación Internacional: WO 03/074065 (43) Fecha de Publicación Internacional: 12 de Septiembre de 2003 (12.09.2003)
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/01876		(81) Estados Designados (nacional): AE, AL, AU, BA, BR, CA, CN, CO, CU, DZ, EC, GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN, UA, US, VN, YU, ZA, ZW.
(22) Fecha de Presentación Internacional: 25 de Febrero de 2003 (25.02.2003)		(84) Estados Designados (regional): patente Euroasática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patentes Europeas (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).
(25) Lenguaje de Presentación: Inglés		Declaración bajo Regla 4.17 - en cuanto al derecho del solicitante de solicitar y otorgarse una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones AE, AL, AU, BA, BR, CA, CN, CO, CU, DZ, EC, GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN, UA, US, VN, YU, ZA, ZW, patente Euroasática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patentes Europeas (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR). - en cuanto al derecho del solicitante de reclamar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii)) para todas las designaciones. - de inventoria (Regla 4.17 (iv)) para las siguientes designaciones US
(26) Lenguaje de Publicación: Inglés		Publicada -con reporte de búsquedas internacionales. -antes de la expiración del tiempo límite para enmendar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de recepción de enmiendas.
(30) Información de Prioridad: 02004987.0 09 de Marzo de 2002 (09.03.2002) EP		Con referencia a los códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a "Notas explicativas relativas a los códigos y abreviaciones" que aparece al comienzo de cada número ordinario de la Gaceta de PCT.
(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): ALTANA PHARMA AG [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz (DE).		
(72) Inventores: e (76) Inventores/Solicitantes (para US solamente): BEUME, Rolf [DE/DE]; Bohlestrasse 13, 78465 Konstanz (DE). BUNDSCHUH, Daniela [DE/DE]; Rheingutstrasse 17, 78462 Konstanz (DE). WEIMAR, Christian [DE/DE]; Eichhornstr 51, 78464 Konstanz (DE). WOLLIN, Stefan-Lutz [DE/DE]; Lehrenweg 15/4, 88709 Meersburg (DE).		
(74) Agente: ALTANA PHARMA AG [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz (DE).		
(84) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN INHIBIDOR DE PDE4 O PDE3/4 Y UN ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE HISTAMINA		
(87) Resumen: La invención se refiere a la administración combinada de inhibidores de PDE4 o PDE3/4 y antagonistas de receptor de histamina para el tratamiento de enfermedades respiratorias.		

PARA PROPÓSITOS DE INFORMACIÓN SOLAMENTE

Códigos Utilizados para Identificar los Estados que son parte del TCP en las páginas del frente de los folletos que publican solicitudes internacionales de acuerdo con el TCP.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesoto	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Suazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia-Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldavia	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadzhikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	ExRepública Yugoslava	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia		De Macedonia	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	ML	Mali	TT	Trinidad y Tobago
BJ	Benín	IE	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	MX	México	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NE	Níger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenia	NL	Holanda	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KO	Corea del Sur	NO	Noruega	ZW	Zimbabue
CI	Costa de Marfil	KP	República Democrática Popular de Corea	NZ	Nueva Zelanda		
CM	Camerún			PL	Polonia		
CN	China	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazajistán	RO	Rumania		
CZ	República Checa	LC	Santa Lucía	RU	Federación Rusa		
DE	Alemania	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DK	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()	()
Descripción de la invención		()	()
Dibujos de ser estos pertinentes		()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		()	()
Representación gráfica del esquema de trazado		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable

Fecha

T

Stamp: 2004-09-03 14:26:02

T



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
ALTANA PHARMA AG.

Oficio N° **03857**

ASUNTO:	Radicación N°	04-86713
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/01876
	Fecha inicio fase nacional	06/10/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

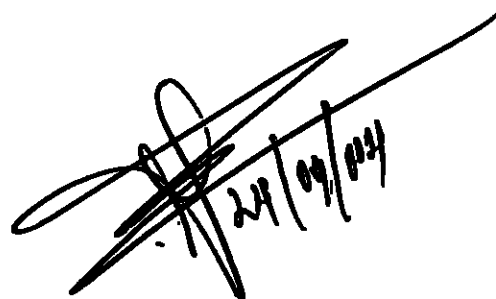
□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 24 SET. 2004

 24/09/24