

of



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-106509

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMBINACIONES FARMACOLOGICAS QUE CONTIENEN

BENZOXAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

DE LAS VIAS RESPIRATORIAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

55216 INGELHEIM, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 deUsaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

JS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106509- -00000-0000
Fee 2005-10-20 17 44 17 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYI
Eve 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 259

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**

Nombre **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de República Federal de Alemania

Dirección Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
República Federal de Alemania

Domicilio 55216 Ingelheim
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓNC C ☐ NIT ☐C E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre **EMILIO FERRERO**
Dirección Carrera 4ª No 72-35
Teléfono 347 36 11
Fax 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com
Domicilio Bogotá, Colombia

IDENTIFICACIÓNC C ☒ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 438 019 T P 31 929**4****INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Thierry BOUYSSOU**
Berggrubenweg Nr 21
Warthausen 88447
República Federal de Alemania

3. **Sabine PESTEL**
Friedhofstrasse 12
88448 Attenweiler
República Federal de Alemania

5. **Christoph HOENKE**
Turnierstrasse 43
55218 Ingelheim
República Federal de Alemania

7. **Klaus RUDOLF**
Oeschweg 11
88447 Warthausen
República Federal de Alemania

9. **Michel PAIRET**
Obere Str 17
Biberach 88400
República Federal de Alemania

2. **Ingo KONETZKI**
Mullerweg 9
88447 Warthausen
República Federal de Alemania

4. **Andreas SCHNAPP**
Esterbuch 5
88400 Biberach
República Federal de Alemania

6. **Philipp LUSTENBERGER**
Im finsteren Boden 17
Riehen 4125
Suiza

8. **Michael P. PIEPER**
Geschwister-Scholl-Str 45
88400 Biberach
República Federal de Alemania

5**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/004073Fecha: 18 de abril de 2005Publicación Internacional No WO 2005/102349 A1Fecha: 3 de noviembre de 2005**6****Título (54)****COMBINACIONES FARMACOLOGICAS QUE CONTIENEN BENZOXAZINA PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LAS VIAS RESPIRATORIAS**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/538

8

Prioridad
SI ☒ NO ☐**(33) País de Origen**DE
DE
EP**(32) Fecha**22 de abril de 2004
3 de noviembre de 2004
7 de febrero de 2005**(31) Número de Solicitud**102004019540.4
102004052987.6
05002496 7

9

Comprobante de pago No.: 06-77.855**Fecha: 9 de octubre de 2006**

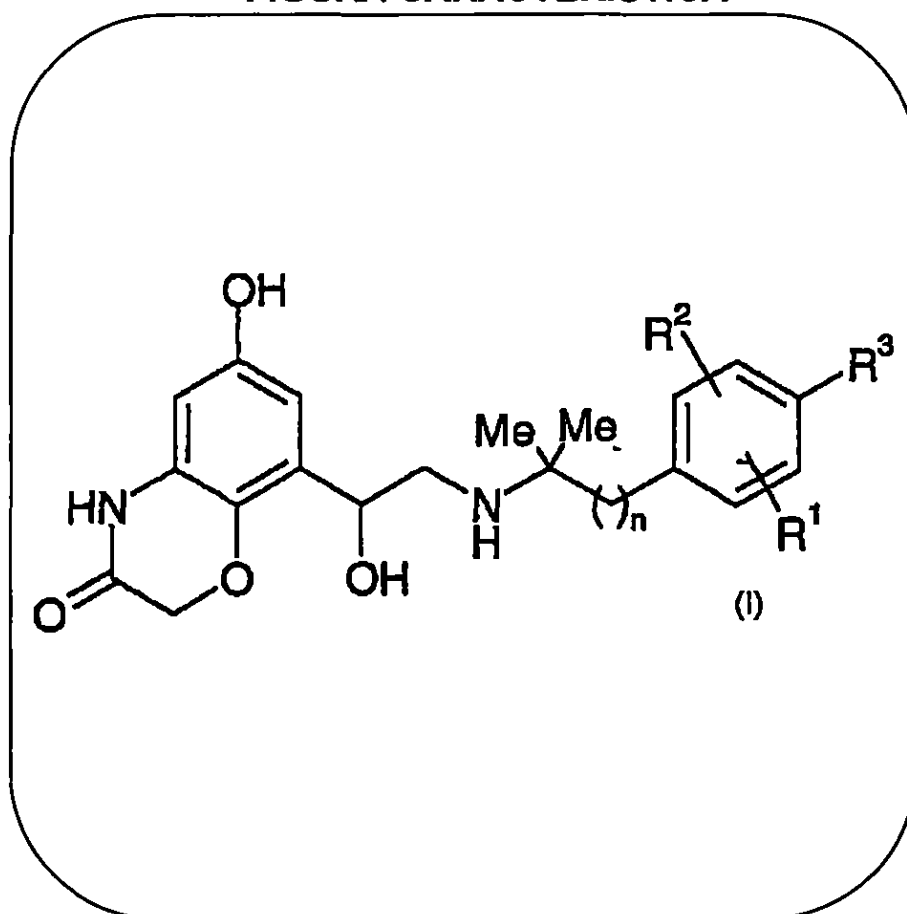
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ 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 efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del 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 12x12
- ☐ 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
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C C 438 019 de Usaquén T.P 31 929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/102349 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns-Paul Tüttenberg ----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz. -----

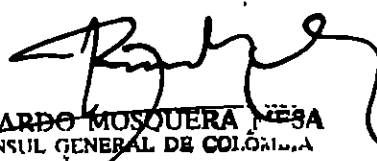
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----- está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

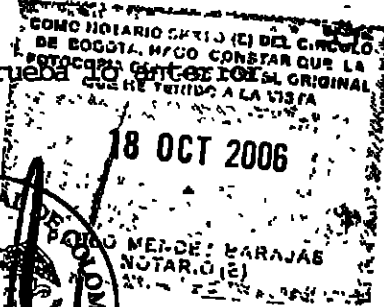
Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD HUBER -----

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación
Fondo Rotatorio
Tasa consular

US \$ 6.-
US \$ 100.-
US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, DEBO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA VISTA

18 OCT 2006

PABLO MENDEZ BARRAL
NOTARIO

[Handwritten signature]

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

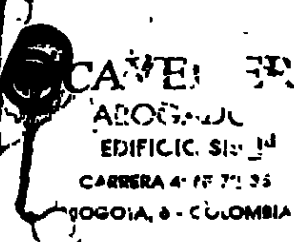
[Handwritten signature]

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

18 OCT 2006 - 11 A.M. - 44

DELEGACIONES
BOGOTÁ D.C.

1-2451334 Oct



CAVELIER ABOGADOS
EDIFICIO SIO IN
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos. b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second in such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate, ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law, so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights, actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

Given and signed this / Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM

In/en INTERNATIONAL GMBH
ppq.

Dr. Dieter Laudien
Signature

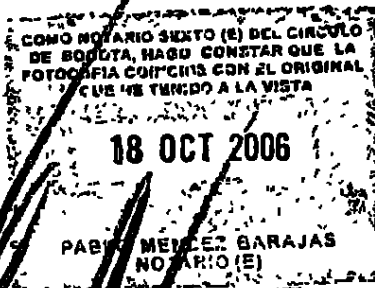
Dr. Gerhard Huber
Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 56127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

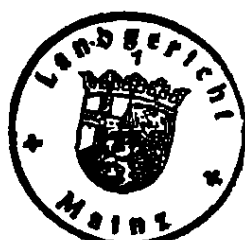
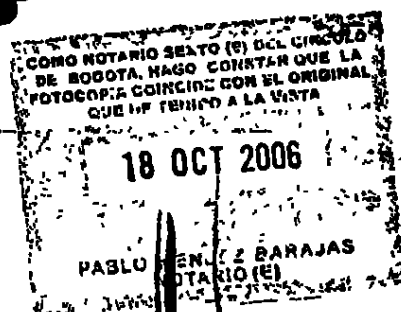
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1987
BGBl. I S. 861
DM 20,-

Mainz, den 13. DEZ. 1995

Amtenspektor



Mainz, den dreizehnen Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hans Paul Tillerberg

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

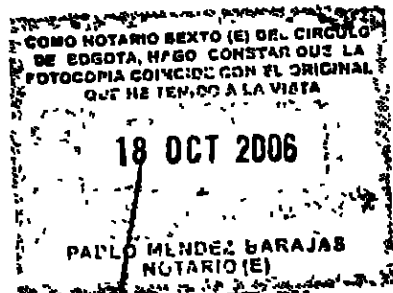
(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL (SMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
 2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen
- a quienes conozco en persona.



9

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

COPIA DE LA
FOLIO 1063
DEL LIBRO DE
REGISTRO DE
COMERCIO
DE BINGEN
DEL 12 DE
DICIEMBRE DE
1995

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hun

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y obla roja en relieve:)

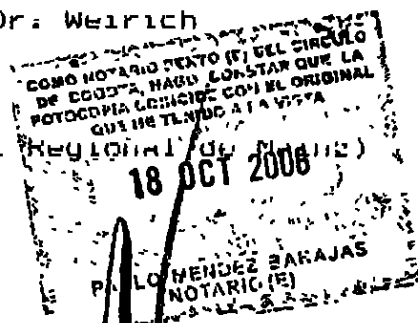
El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)



910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

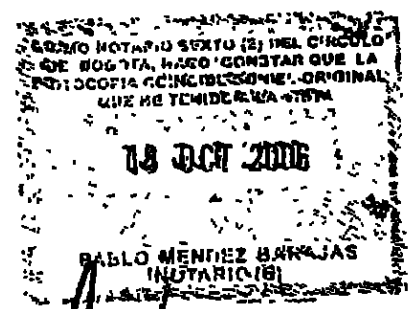
Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Luttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,--)
JVLSTU del 26 de julio 1995/
Gacetas Oficial 1 Pag. 861
DM 20;--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector



EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 15 del 11 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

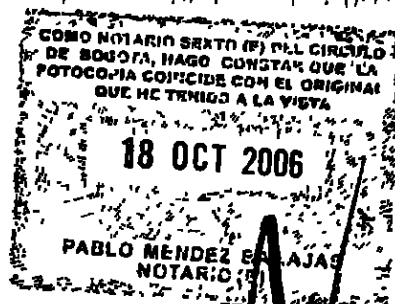
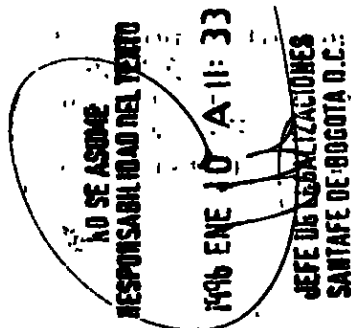
Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ APARACA DE HERNANDEZ
Traductora FIEL Y COMPLETA
[Signature]
Ministerio de Relaciones Exteriores

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. [Firma]
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE
EXTERIORES

001911
Cuya firma
corrobora
las funciones

11

TELEFAX (57) (1) 212 9850
TELEX 45479 CAVE CO
12317407375 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 166 del Código de Procedimiento Civil ya que los poderes sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

BOGOTÁ, D.C. 18 OCT 2006
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO(E)

Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

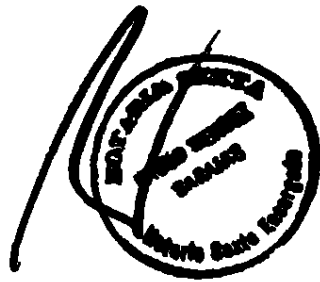
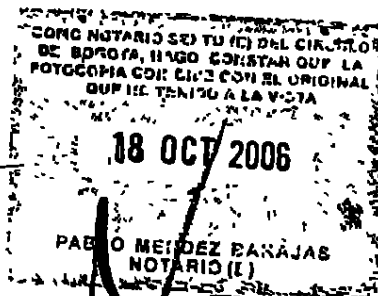
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(ron) (a, s) C.

y la(s) Libreta(s) Militar(es).

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma bajo diligencia.



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/102349 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/538,
A61P 11/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/004073

(22) Internationales Anmeldedatum:
18 April 2005 (18 04 2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 019 540 4 22. April 2004 (22 04 2004) DE
10 2004 052 987 6
3 November 2004 (03.11 2004) DE
05002496.7 7 Februar 2005 (07 02 2005) EP

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE], Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE)

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE], Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOUYSSOU, Thierry [FR/DE], Ulrich-Schmid-Str. 7, 88487 Mühlingen (DE)

KONETZKI, Ingo [DE/DE], Müllerweg 9, 88447 Warthausen (DE) PESTEL, Sabine [DE/DE], Friedhofstrasse 12, 88448 Attenweiler (DE) SCHNAPP, Andreas [DE/DE], Esterbuch 5, 88400 Biberach (DE) HOENKE, Christóph [DE/DE], Turnierstrasse 43, 55218 Ingelheim (DE). LUSTENBERGER, Philipp [CH/DE], Maelzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). RUDOLF, Klaus [DE/DE], Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE) PIEPER, Michael, P. [DE/DE], Geschwister-Scholl-Str 45, 88400 Biberach (DE) PAIRET, Michel [FR/DE], Birkenharderstrasse 6, 88400 Biberach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

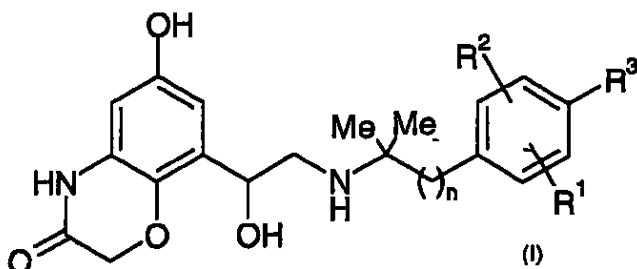
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATIONS CONTAINING BENZOXAZINE FOR TREATING RESPIRATORY DISEASES

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELKOMBINATIONEN ENTHALTEND BENZOXAZINE ZUR BEHANDLUNG VON ATEMWEGSERKRANKUNGEN



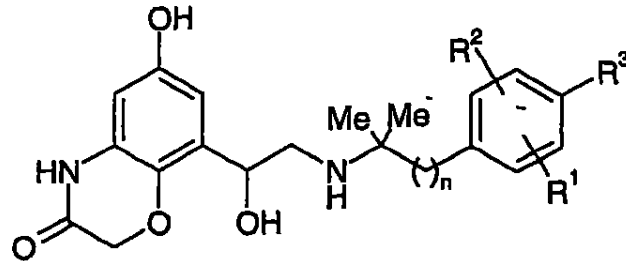
Formel 1 worin die Reste R1, R2 und R3 die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel

(57) Abstract: The invention relates to novel pharmaceutical combinations containing at least one active ingredient (2) in addition to at least one, preferably one, compound of general formula (1) wherein the radicals R1, R2 and R3 have the designations cited in the patent claims and in the description. The invention also relates to a method for producing said combinations and to the use thereof as medicaments

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen

ARZNEIMITTELKOMBINATIONEN ENTHALTEND BENZOXAZINE ZUR BEHANDLUNG VON ATEMWEGSERKRANKUNGEN

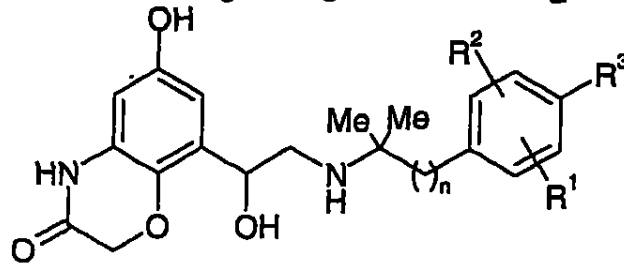
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder
5 mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1

1

worin die Reste R^1 , R^2 und R^3 die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten
Bedeutungen haben können, wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten, Verfahren
10 zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder
mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1

1

worin

n 1 oder 2, bevorzugt 1;

R^1 Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder -O- C_1 - C_4 -Alkyl;

20 R^2 Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder -O- C_1 - C_4 -Alkyl;

R^3 C_1 - C_4 -Alkyl, OH, Halogen, -O- C_1 - C_4 -Alkyl, -O- C_1 - C_4 -Alkyl-COOH,
-O- C_1 - C_4 -Alkyl-CO-O- C_1 - C_4 -Alkyl,

bedeuten, wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrere, bevorzugt einer Verbindung der Formel 1 als weiteren Wirkstoff 2 einen oder mehrere Verbindungen enthalten, die ausgewählt sind aus den Klassen der Anticholinergika (2a), PDEIV-Inhibitoren (2b), Steroide (2c), LTD4-Antagonisten (2d) und EGFR-Hemmer (2e).

Bevorzugt sind Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin

n	1 oder 2, bevorzugt 1;
10 R ¹	Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;
R ²	Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;
R ³	C ₁ -C ₄ -Alkyl, OH, Fluor, Chlor, Brom, -O-C ₁ -C ₄ -Alkyl, -O-C ₁ -C ₄ -Alkylen-COOH, -O-C ₁ -C ₄ -Alkylen-CO-O-C ₁ -C ₄ -Alkyl,

bedeuten, wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

15 Bevorzugt sind ferner Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin

n	1;
R ¹	Wasserstoff oder C ₁ -C ₄ -Alkyl;
20 R ²	Wasserstoff oder C ₁ -C ₄ -Alkyl;
R ³	C ₁ -C ₄ -Alkyl, OH, -O-C ₁ -C ₄ -Alkyl, -O-C ₁ -C ₄ -Alkylen-COOH oder -O-C ₁ -C ₄ -Alkylen-CO-O-C ₁ -C ₄ -Alkyl,

bedeuten, wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

25 Bevorzugt sind ferner Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin

n	1;
R ¹	Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
R ²	Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
30 R ³	Methyl, Ethyl, OH, Methoxy, Ethoxy, -O-CH ₂ -COOH, -O-CH ₂ -COOMethyl oder -O-CH ₂ -COOEthyl,

bedeuten, wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

Bevorzugt sind ferner Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin

n 1;
R¹ Wasserstoff oder Methyl;
R² Wasserstoff oder Methyl;
R³ Methyl, OH, Methoxy, -O-CH₂-COOH oder -O-CH₂-COOethyl,
5 bedeuten, wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder
mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin
R³ Methoxy, Ethoxy, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOMethyl oder
10 -O-CH₂-COOethyl,
bedeuten und R¹, R² und n die vorstehend genannten Bedeutungen haben können,
wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder
15 mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin
n 1;
R¹ Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl;
R² Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl;
R³ Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten, wenigstens einen
20 weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder
mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin
n 1;
25 R¹ Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;
R² Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;
R³ Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy bedeuten
wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

30 Ein weiterer bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung sind
Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung
der allgemeinen Formel 1, worin

n 1;
R¹ Wasserstoff;
35 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl;

R³ Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, OH, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, Ethoxy, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOMethyl, -O-CH₂-COOethyl, -O-CH₂-CH₂-COOMethyl, -O-CH₂-CH₂-COOethyl, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOMethyl, 5 -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOethyl, bedeuten, wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

Besonders bevorzugt sind Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin

10 n 1;
R¹ Wasserstoff;
R² Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl;
R³ OH, Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy oder -O-CH₂-COOH, bedeuten, wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

15 Ferner sind solche Arzneimittelkombinationen bevorzugt, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin

n 1;
R¹ Wasserstoff;
20 R² Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Fluor, Chlor, Methoxy oder Methyl;
R³ Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Fluor, Chlor, Methoxy oder Methyl, bedeuten, wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

25 Ein weiterer bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin n = 1, R¹ und R² Wasserstoff und der Rest R³ die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 30 enthalten.

Ein weiterer bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin

35 n 1;

18

R¹ und R² Wasserstoff;

R³ Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, OH, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, Ethoxy, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOMethyl, -O-CH₂-COOethyl, -O-CH₂-CH₂-COOMethyl, -O-CH₂-CH₂-COOethyl, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOMethyl, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOethyl, bedeuten,

wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

Besonders bevorzugt sind Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin

n 1;

R¹ und R² Wasserstoff;

R³ OH, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, -O-CH₂-COOH, bevorzugt OH, Fluor, Chlor, Ethoxy oder Methoxy, bedeuten,

wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

Besonders bevorzugt sind Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin

n 1;

R¹ und R² Wasserstoff;

R³ Fluor, Chlor, Methoxy oder Ethoxy bedeuten,

wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin

n 1;

R¹ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl;

R² Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl;

R³ Wasserstoff, bedeuten,

wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

Bevorzugt sind dabei Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin

n 1;

R¹ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;
 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;
 R³ Wasserstoff, bedeuten,
 wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1, worin

n 1;

R¹ Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;

10 R² Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;

R³ Wasserstoff, bedeuten,

wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

15 In den Verbindungen der Formel 1 können die Reste R¹ und R², sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho oder meta bezüglich der Verknüpfung zur benzyllischen "-CH₂"-Gruppe angeordnet sein. Wenn keiner der Reste R¹ und R² Wasserstoff bedeutet, sind für die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen diejenigen Verbindungen der Formel 1 bevorzugt, in denen beide Reste R¹ und R² entweder ortho oder beide Reste R¹ und R² meta konfiguriert sind, wobei Verbindungen, in 20 denen beide Reste R¹ und R² ortho-konfiguriert sind, besondere Bedeutung zukommt. In den Verbindungen der Formel 1 in denen einer der Reste R¹ und R² nicht Wasserstoff bedeutet, kann dieser ortho oder meta bezüglich der Verknüpfung zur benzyllischen "-CH₂"-Gruppe angeordnet sein. In diesem Fall sind für die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel 1 25 bevorzugt, in denen der Rest R¹ oder R², der nicht Wasserstoff bedeutet, ortho-konfiguriert ist.

Besonders bevorzugt sind ferner Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 ausgewählt aus den 30 Verbindungen

- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.1);
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.2);

- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäure)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.3);
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.4);
- 5 - 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.5);
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.6);
- 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.7);
- 10 - 8-{2-[2-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.8);
- 8-{2-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.9);
- 15 - 8-{2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.10);
- 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.11);
- 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.12);
- 20 - 8-{2-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.13);
- 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure (1.14);
- 25 - 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.15);
- 8-{2-[2-(2-Chlor-4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.16);
- 8-{2-[2-(4-Chlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.17);
- 30 - 8-{2-[2-(4-Brom-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.18);
- 8-{2-[2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.19);

- 8-{2-[2-(4-Fluor-3-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.20);
- 8-{2-[2-(4-Fluor-2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.21);
- 5 - 8-{2-[2-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.22);
- 8-{2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.23);
- 8-{2-[2-(4-Chlor-2-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.24);
- 10 - 8-{2-[2-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.25);
- 8-{2-[2-(2,6-Difluor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.26);
- 15 - 8-{2-[2-(2,5-Difluor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.27);
- 8-{2-[2-(4-Fluor-3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.28);
- 8-{2-[2-(3,5-Dichlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.29);
- 20 - 8-{2-[2-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.30);
- 8-{2-[2-(3,4,5-Trifluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.31);
- 25 - 8-{2-[2-(3-Methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.32) und
- 8-{2-[2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.33)

wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

30

Besonders bevorzugt sind insbesondere Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 ausgewählt aus den Verbindungen

- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.1);

35

- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.2);
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäure)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.3);
- 5 - 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.4);
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.5);
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.6);
- 10 - 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.7);
- 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.12);
- 15 - 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure (1.14) und
- 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (1.15),

wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

20

In den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen können die Verbindungen der Formel 1 in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate enthalten sein. Besonders bevorzugt sind hierbei diejenigen Arzneimittelkombinationen in denen ein oder mehrere, bevorzugt eine Verbindung der Formel 1 in Form der enantiomerenreinen Verbindungen, bevorzugt in Form der R-Enantiomere enthalten ist. Verfahren zur Auftrennung von Racematen in die jeweiligen Enantiomere sind im Stand der Technik bekannt und können zur Darstellung der enantiomerenreinen R- bzw. S-Enantiomere der Verbindungen der Formel 1 in analoger Art und Weise zur Anwendung gelangen.

30

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Arzneimittelkombinationen, die vorstehend genannte Verbindungen der Formel 1 in Form der Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren sowie gegebenenfalls in Form der Solvate und/oder Hydrate enthalten.

35

- Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren der Verbindungen 1 werden dabei beispielsweise Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden. Von den vorstehend genannten Säureadditionssalzen sind die Salze der Chlorwasserstoffsäure, der Methansulfonsäure, der Benzoesäure und der Essigsäure erfindungsgemäß besonders bevorzugt.
- Bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten neben ein oder mehreren, bevorzugt einer Verbindung der Formel 1 als weiteren Wirkstoff ein oder mehrere, bevorzugt ein Anticholinergikum 2a, gegebenenfalls in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen.
- In den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen ist das Anticholinergikum 2a bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalzen (2a.1), Oxitropiumsalzen (2a.2), Flutropiumsalzen (2a.3), Ipratropiumsalzen (2a.4), Glycopyrroniumsalzen (2a.5), Trospiumsalzen (2a.6) und den Verbindungen der Formeln 2a.7 bis 2a.13.
- In den vorstehend genannten Salzen 2a.1 bis 2a.6 stellen die Kationen Tiotropium, Oxitropium, Flutropium, Ipratropium, Glycopyrronium und Trospium die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Eine explizite Bezugnahme auf die vorstehend genannten Kationen erfolgt durch die Bezeichnungen 2a.1' bis 2a.6'. Jede Bezugnahme auf die vorstehend genannten Salze 2a.1 bis 2a.6 schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf die entsprechenden Kationen Tiotropium (2a.1'), Oxitropium (2a.2'), Flutropium (2a.3'), Ipratropium (2a.4'), Glycopyrronium (2a.5'), Trospium (2a.6') mit ein.
- Unter den Salzen 2a.1 bis 2a.6 werden erfindungsgemäß diejenigen Verbindungen verstanden, die neben den Kationen Tiotropium (2a.1'), Oxitropium (2a.2'), Flutropium (2a.3'), Ipratropium (2a.4'), Glycopyrronium (2a.5') und Trospium (2a.6') als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat enthalten, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen

bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt.

Im Fall der Trospiumsalze (2a.6) ist das Chlorid besonders bevorzugt. Bei den anderen Salzen 2a.1 bis 2a.5 sind die Methansulfonate und Bromide von besonderer Bedeutung.

- 5 Von besonderer Bedeutung sind Arzneimittelkombinationen, die Tiotropiums Salze (2a.1), Oxitropiums Salze (2a.2) oder Ipratropiums Salze (2a.4) enthalten, wobei die jeweiligen Bromide erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von besonderer Bedeutung ist das Tiotropiumbromid (2a.1). Die vorstehend genannten Salze können in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder
- 10 Hydrate, bevorzugt in Form ihrer Hydrate vorliegen. Im Falle des Tiotropiumbromids enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen dieses bevorzugt in Form des kristallinen Tiotropiumbromid Monohydrats, welches aus der WO 02/30928 bekannt ist. Wird das Tiotropiumbromid in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen in wasserfreier Form eingesetzt, so gelangt bevorzugt das wasserfreie kristalline
- 15 Tiotropiumbromid zur Anwendung, welches aus der WO 03/000265 bekannt ist.

Beispiele für erfindungsgemäße bevorzugte Arzneimittelkombinationen bevorzugter

Verbindungen der Formel 1 mit den vorstehend genannten Anticholinergika 2a.1 bis 2a.6 sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1.1 und 2a.1; 1.1 und 2a.2; 1.1 und 2a.3; 1.1 und 2a.4; 1.1 und 2a.5; 1.1 und 2a.6; 1.2 und 2a.1; 1.2 und 2a.2; 1.2 und 2a.3; 1.2 und 2a.4; 1.2 und 2a.5; 1.2 und 2a.6; 1.3 und 2a.1; 1.3 und 2a.2; 1.3 und 2a.3; 1.3 und 2a.4; 1.3 und 2a.5; 1.3 und 2a.6; 1.4 und 2a.1; 1.4 und 2a.2; 1.4 und 2a.3; 1.4 und 2a.4; 1.4 und 2a.5; 1.4 und 2a.6; 1.5 und 2a.1; 1.5 und 2a.2; 1.5 und 2a.3; 1.5 und 2a.4; 1.5 und 2a.5; 1.5 und 2a.6; 1.6 und 2a.1; 1.6 und 2a.2; 1.6 und 2a.3; 1.6 und 2a.4; 1.6 und 2a.5; 1.6 und 2a.6; 1.7 und 2a.1; 1.7 und 2a.2; 1.7 und 2a.3; 1.7 und 2a.4; 1.7 und 2a.5; 1.7 und 2a.6; 1.12 und 2a.1; 1.12 und 2a.2; 1.12 und 2a.3; 1.12 und 2a.4; 1.12 und 2a.5; 1.12 und 2a.6; 1.14 und 2a.1; 1.14 und 2a.2; 1.14 und 2a.3; 1.14 und 2a.4; 1.14 und 2a.5; 1.14 und 2a.6; 1.15 und 2a.1; 1.15 und 2a.2; 1.15 und 2a.3; 1.15 und 2a.4; 1.15 und 2a.5 oder 1.15 und 2a.6 jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und

30 gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß diejenigen

bevorzugt, die als Verbindung der Formel 1 eine der Verbindungen 1.1, 1.5, 1.6, oder 1.12 enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 1.1 oder 1.12 enthalten,

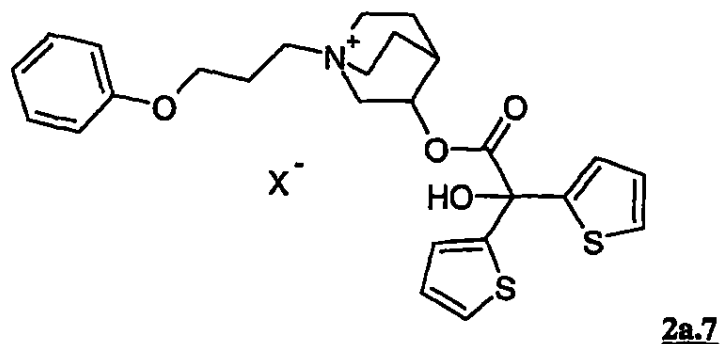
erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß ferner diejenigen bevorzugt, die als Verbindung 2a eine der Verbindungen 2a.1, 2a.2 oder 2a.4 enthalten, wobei jene Kombinationen, die die Verbindung 2a.1 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind.

5

Gegebenenfalls weisen die vorstehend genannten Anticholinergika chirale Kohlenstoffzentren auf. In diesem Fall können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Anticholinergika in Form ihrer Enantiomere, Mischungen der Enantiomere oder Racemate enthalten, wobei vorzugsweise enantiomerenreine Anticholinergika zum Einsatz gelangen.

10

In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen enthaltenen Anticholinergika 2a ausgewählt aus den Salzen der Formel 2a.7



15

worin

X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bedeutet
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

20

Bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten Salze der Formel 2a.7, worin

X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat, bevorzugt Bromid, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

25

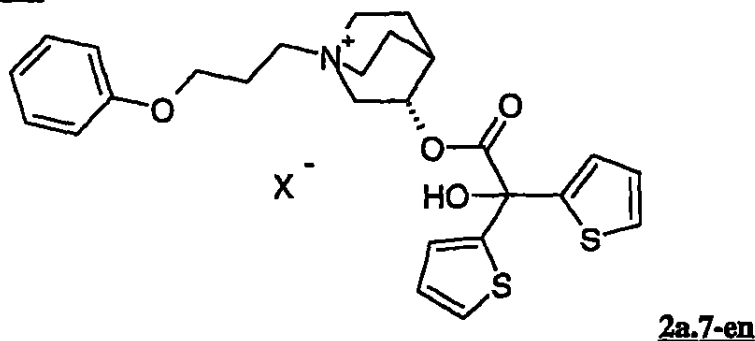
Bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten Salze der Formel 2a.7, worin

X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

5

Besonders bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten die Verbindung der Formel 2a.7 in Form des Bromids.

10 Von besonderer Bedeutung sind solche Arzneimittelkombinationen, die die Enantiomere der Formel 2a.7-en

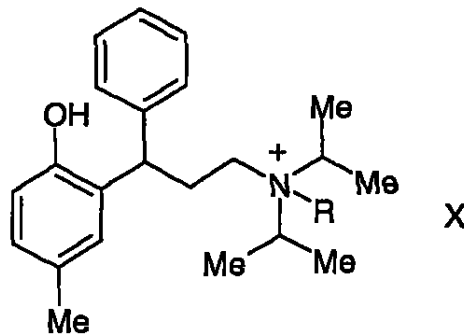


enthalten, worin X⁻ die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann.

15 Beispiele für erfindungsgemäße Arzneimittelkombinationen bevorzugter Verbindungen der Formel 1 mit den vorstehend genannten Anticholinergika 2a.7 sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1.1 und 2a.7; 1.1 und 2a.7-en; 1.2 und 2a.7; 1.2 und 2a.7-en; 1.3 und 2a.7; 1.3 und 2a.7-en; 1.4 und 2a.7; 1.4 und 2a.7-en; 1.5 und 2a.7; 1.5 und 2a.7-en; 1.6 und 2a.7; 1.6 und 2a.7-en; 1.7 und 2a.7; 1.7 und 2a.7-en; 1.12 und 2a.7; 1.12 und 2a.7-en; 1.14 und 2a.7; 1.14 und 2a.7-en; 1.15 und 2a.7; 1.15 und 2a.7-en, jeweils
20 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

25 Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß diejenigen bevorzugt, die als Verbindung der Formel 1 eine der Verbindungen 1.1, 1.5, 1.6, oder 1.12 enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 1.1 oder 1.12 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß ferner diejenigen bevorzugt, die als Verbindung 2a die Verbindung 2a.7-en enthalten.

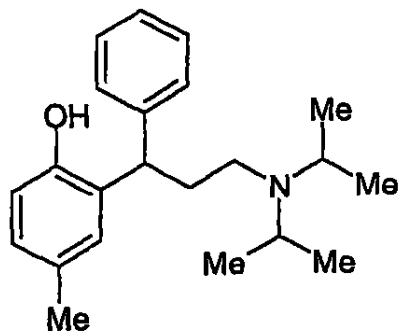
In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen enthaltenen Anticholinergika 2a ausgewählt aus den Salzen der Formel 2a.8



5

2a.8

worin R entweder Methyl (2a.8.1) oder Ethyl (2a.8.2) bedeuten und worin X - die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann. In einer alternativen Ausführungsform ist die Verbindung der Formel 2a.8 in Form der freien Base 2a.8-base

2a.8-base

10 enthalten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen können das Anticholinergikum der Formel 2a.8 (oder 2a.8-base) in Form ihrer Enantiomere, Mischungen der Enantiomere oder Racemate enthalten. Vorzugsweise sind die Anticholinergika der Formel 2a.8 (or

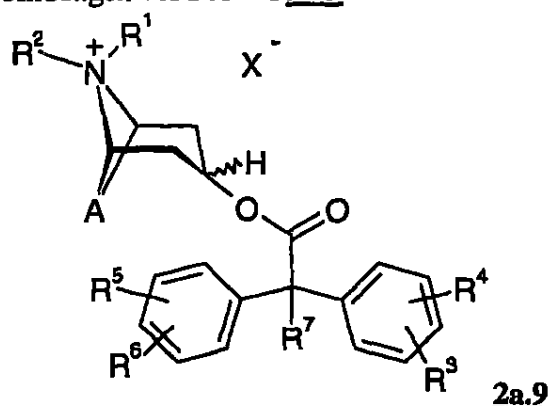
15 2a.8-base) in Form ihrer R-Enantiomere enthalten.

Beispiele für erfindungsgemäße Arzneimittelkombinationen bevorzugter Verbindungen der Formel 1 mit den vorstehend genannten Anticholinergika 2a.8 sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1.1 und 2a.8.1; 1.1 und 2a.8.2; 1.2 und 2a.8.1; 1.2 und

20 2a.8.2; 1.3 und 2a.8.1; 1.3 und 2a.8.2; 1.4 und 2a.8.1; 1.4 und 2a.8.2; 1.5 und 2a.8.1; 1.5 und 2a.8.2; 1.6 und 2a.8.1; 1.6 und 2a.8.2; 1.7 und 2a.8.1; 1.7 und 2a.8.2; 1.12 und 2a.8.1; 1.12 und 2a.8.2; 1.14 und 2a.8.1; 1.14 und 2a.8.2; 1.15 und 2a.8.1; 1.15 und 2a.8.2.

jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

- 5 Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß diejenigen bevorzugt, die als Verbindung der Formel 1 eine der Verbindungen 1.1, 1.5, 1.6, oder 1.12 enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 1.1 oder 1.12 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind.
- 10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen enthaltenen Anticholinergika 2a ausgewählt aus den Verbindungen der Formel 2a.9



worin

- 15 A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus den Gruppen
- $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} - \text{C} \\ | \quad | \\ \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \end{array}, \quad \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} = \text{C} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \quad \text{und} \quad \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{H} \end{array};$
- X⁻ eine der vorstehend genannten einfach negativ geladenen Anionen, bevorzugt Chlorid, Bromid oder Methansulfonat,
- R¹ und R² gleich oder verschieden eine Gruppe ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch Hydroxy oder Fluor, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;
- 20 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂;
- R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, -CH₂-F,
- 25 -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe,

-O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten.

Die Verbindungen der Formel 2a.9 sind im Stand der Technik bekannt (WO 02/32899).

- 5 Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen bevorzugte Verbindungen der Formel 2a.9 sind solche, in denen

X - Bromid;

R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder

10 Fluor;

R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten.

Von besonderer Bedeutung sind Arzneimittelkombinationen, die solche Verbindungen der Formel 2a.9 enthalten, in denen

- 15 A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



Von besonderer Bedeutung sind diejenigen Arzneimittelkombinationen, die neben einer Verbindung der Formel 1 eine der nachfolgenden Verbindungen der Formel 2a.9 enthalten:

- 20 - 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-methobromid (2a.9.1),
 - 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-methobromid (2a.9.2),
 - 2-Fluor-2,2-Diphenyllessigsäurescopinester-methobromid (2a.9.3),
 - 2-Fluor-2,2-Diphenyllessigsäuretropenolester-methobromid (2a.9.4);

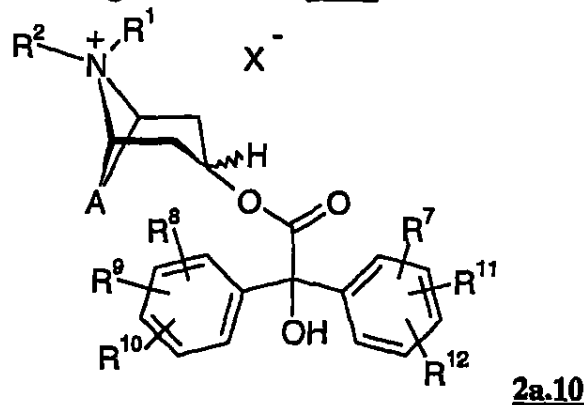
- 25 Die Verbindungen der Formel 2a.9 können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

- 30 Beispiele für erfindungsgemäße Arzneimittelkombinationen bevorzugter Verbindungen der Formel 1 mit den vorstehend genannten Anticholinergika 2a.9 sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1.1 und 2a.9.1; 1.1 und 2a.9.2; 1.1 und 2a.9.3; 1.1 und 2a.9.4; 1.2 und 2a.9.1; 1.2 und 2a.9.2; 1.2 und 2a.9.3; 1.2 und 2a.9.4; 1.3 und 2a.9.1; 1.3 und 2a.9.2; 1.3 und 2a.9.3; 1.3 und 2a.9.4; 1.4 und 2a.9.1; 1.4 und 2a.9.2; 1.4 und 2a.9.3;

1.4 und 2a.9.4; 1.5 und 2a.9.1; 1.5 und 2a.9.2; 1.5 und 2a.9.3; 1.5 und 2a.9.4; 1.6 und 2a.9.1; 1.6 und 2a.9.2; 1.6 und 2a.9.3; 1.6 und 2a.9.4; 1.7 und 2a.9.1; 1.7 und 2a.9.2; 1.7 und 2a.9.3; 1.7 und 2a.9.4; 1.12 und 2a.9.1; 1.12 und 2a.9.2; 1.12 und 2a.9.3; 1.12 und 2a.9.4; 1.14 und 2a.9.1; 1.14 und 2a.9.2; 1.14 und 2a.9.3; 1.14 und 2a.9.4; 1.15 und 2a.9.1; 1.15 und 2a.9.2; 1.15 und 2a.9.3; 1.15 und 2a.9.4, jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß diejenigen bevorzugt, die als Verbindung der Formel 1 eine der Verbindungen 1.1, 1.5, 1.6, oder 1.12 enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 1.1 oder 1.12 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß ferner diejenigen bevorzugt, die als Verbindung 2a.9 eine der Verbindungen 2a.9.1 oder 2a.9.2 enthalten, wobei jene Kombinationen, die die Verbindung 2a.9.2 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen enthaltenen Anticholinergika 2a ausgewählt aus den Verbindungen der Formel 2a.10



20

worin

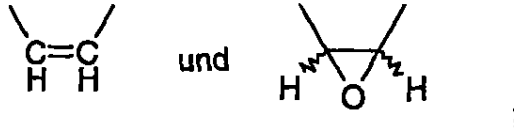
A, X⁻, R¹ und R² die vorstehend genannten Bedeutungen haben können und worin R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹², gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂, bedeuten, wobei zumindest eine der Gruppen R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² nicht Wasserstoff sein kann.

25

Die Verbindungen der Formel 2a.10 sind im Stand der Technik bekannt (WO 02/32898).

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen bevorzugte Verbindungen der Formel 2a.10 sind solche, in denen

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



- 5 X⁻ Bromid;
 R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹², gleich oder verschieden Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, bevorzugt Fluor, bedeuten, wobei zumindest eine der Gruppen R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² nicht Wasserstoff sein kann.

10

Von besonderer Bedeutung sind diejenigen Arzneimittelkombinationen, die neben einer Verbindung der Formel 1 eine der nachfolgenden Verbindungen der Formel 2a.10 enthalten:

- 15 - 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid (2a.10.1),
 - 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid (2a.10.2),
 - 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid (2a.10.3),
 - 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid (2a.10.4),
 - 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid (2a.10.5),
 - 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid (2a.10.6).

20

Die Verbindungen der Formel 2a.10 können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

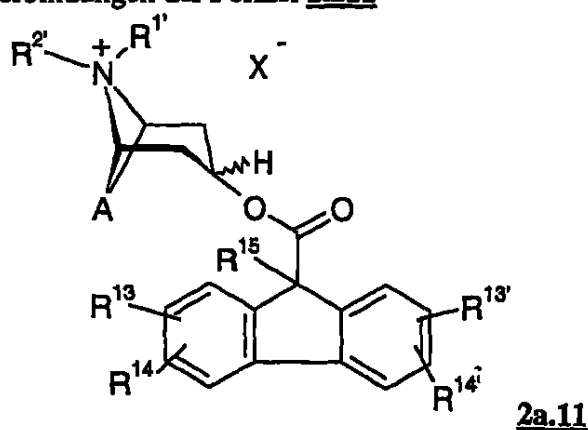
- 25 Beispiele für erfindungsgemäße Arzneimittelkombinationen bevorzugter Verbindungen der Formel 1 mit den vorstehend genannten Anticholinergika 2a.10 sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1.1 und 2a.10.1; 1.1 und 2a.10.2; 1.1 und 2a.10.3; 1.1 und 2a.10.4; 1.1 und 2a.10.5; 1.1 und 2a.10.6; 1.2 und 2a.10.1; 1.2 und 2a.10.2; 1.2 und 2a.10.3; 1.2 und 2a.10.4; 1.2 und 2a.10.5; 1.2 und 2a.10.6; 1.3 und 2a.10.1; 1.3 und 2a.10.2; 1.3 und 2a.10.3; 1.3 und 2a.10.4; 1.3 und 2a.10.5; 1.3 und 2a.10.6; 1.4 und 2a.10.1; 1.4 und 2a.10.2; 1.4 und 2a.10.3; 1.4 und 2a.10.4; 1.4 und 2a.10.5; 1.4 und 2a.10.6; 1.5 und 2a.10.1; 1.5 und 2a.10.2; 1.5 und 2a.10.3; 1.5 und 2a.10.4; 1.5 und 2a.10.5; 1.5 und 2a.10.6; 1.6 und 2a.10.1; 1.6 und 2a.10.2; 1.6 und 2a.10.3; 1.6 und

30

2a.10.4; 1.6 und 2a.10.5; 1.6 und 2a.10.6; 1.7 und 2a.10.1; 1.7 und 2a.10.2; 1.7 und 2a.10.3; 1.7 und 2a.10.4; 1.7 und 2a.10.5; 1.7 und 2a.10.6; 1.12 und 2a.10.1; 1.12 und 2a.10.2; 1.12 und 2a.10.3; 1.12 und 2a.10.4; 1.12 und 2a.10.5; 1.12 und 2a.10.6; 1.14 und 2a.10.1; 1.14 und 2a.10.2; 1.14 und 2a.10.3; 1.14 und 2a.10.4; 1.14 und 2a.10.5; 1.14 und 2a.10.6; 1.15 und 2a.10.1; 1.15 und 2a.10.2; 1.15 und 2a.10.3; 1.15 und 2a.10.4; 1.15 und 2a.10.5; 1.15 und 2a.10.6, jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

- 10 Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß diejenigen bevorzugt, die als Verbindung der Formel 1 eine der Verbindungen 1.1, 1.5, 1.6, oder 1.12 enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 1.1 oder 1.12 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß ferner diejenigen bevorzugt, die als Verbindung
- 15 2a.10 eine der Verbindungen 2a.10.1, 2a.10.2, 2a.10.3 oder 2a.10.4 enthalten, wobei jene Kombinationen, die die Verbindungen 2a.10.1 oder 2a.10.2 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind.

- 20 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen enthaltenen Anticholinergika 2a ausgewählt aus den Verbindungen der Formel 2a.11



worin

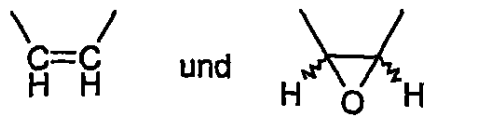
- 25 A und X⁻ die vorstehend genannten Bedeutungen haben können und worin
 R¹⁵ Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Ethyl, -CF₃, CHF₂ oder Fluor;
 R^{1'} und R^{2'} gleich oder verschieden, C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen,

oder
 R^1 und R^2 gemeinsam eine -C₃-C₅-Alkylenbrücke;
 R^{13} , R^{14} , $R^{13'}$ und $R^{14'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C₁-C₄-Alkyl,
 -C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen,
 5 bedeuten.

Die Verbindungen der Formel 2a.11 sind im Stand der Technik bekannt (WO 03/064419).

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen bevorzugte Verbindungen
 10 der Formel 2a.11 sind solche, in denen

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus

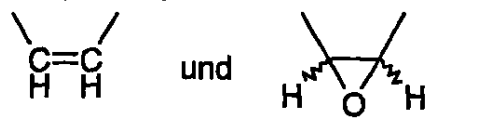


X⁻ ein Anion ausgewählt aus Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt
 Bromid;

15 R^{15} Hydroxy, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Hydroxy;
 R^1 und R^2 gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
 R^{13} , R^{14} , $R^{13'}$ und $R^{14'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, -CF₃, -CHF₂ oder Fluor,
 bevorzugt Wasserstoff oder Fluor, bedeuten.

20 Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besonders bevorzugte
 Verbindungen der Formel 2a.11 sind solche, in denen

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



X⁻ Bromid;

25 R^{15} Hydroxy oder Methyl, bevorzugt Methyl;
 R^1 und R^2 gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
 R^{13} , R^{14} , $R^{13'}$ und $R^{14'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bedeuten.

Von besonderer Bedeutung sind diejenigen Arzneimittelkombinationen, die neben einer
 30 Verbindung der Formel 1 eine der nachfolgenden Verbindungen der Formel 2a.11
 enthalten:

- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid (2a.11.1);
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid (2a.11.2) ;
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester -Methobromid (2a.11.3) ;
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid (2a.11.4) ;
- 5 - 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester Methobromid (2a.11.5) ;
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid (2a.11.6) ;

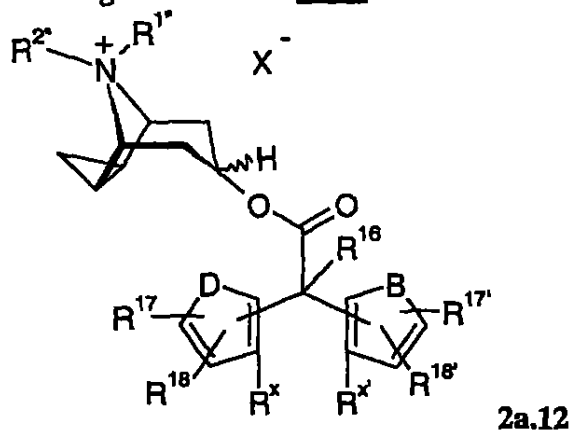
Die Verbindungen der Formel 2a.11 können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere,
 10 Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

Beispiele für erfindungsgemäße Arzneimittelkombinationen bevorzugter Verbindungen der Formel 1 mit den vorstehend genannten Anticholinergika 2a.11 sind Kombinationen
 15 enthaltend die Verbindungen 1.1 und 2a.11.1; 1.1 und 2a.11.2; 1.1 und 2a.11.3; 1.1 und 2a.11.4; 1.1 und 2a.11.5; 1.1 und 2a.11.6; 1.2 und 2a.11.1; 1.2 und 2a.11.2; 1.2 und 2a.11.3; 1.2 und 2a.11.4; 1.2 und 2a.11.5; 1.2 und 2a.11.6; 1.3 und 2a.11.1; 1.3 und 2a.11.2; 1.3 und 2a.11.3; 1.3 und 2a.11.4; 1.3 und 2a.11.5; 1.3 und 2a.11.6; 1.4 und 2a.11.1; 1.4 und 2a.11.2; 1.4 und 2a.11.3; 1.4 und 2a.11.4; 1.4 und 2a.11.5; 1.4 und 2a.11.6; 1.5 und 2a.11.1; 1.5 und 2a.11.2; 1.5 und 2a.11.3; 1.5 und 2a.11.4; 1.5 und 2a.11.5; 1.5 und 2a.11.6; 1.6 und 2a.11.1; 1.6 und 2a.11.2; 1.6 und 2a.11.3; 1.6 und 2a.11.4; 1.6 und 2a.11.5; 1.6 und 2a.11.6; 1.7 und 2a.11.1; 1.7 und 2a.11.2; 1.7 und 2a.11.3; 1.7 und 2a.11.4; 1.7 und 2a.11.5; 1.7 und 2a.11.6; 1.12 und 2a.11.1; 1.12 und 2a.11.2; 1.12 und 2a.11.3; 1.12 und 2a.11.4; 1.12 und 2a.11.5; 1.12 und 2a.11.6; 1.14 und 2a.11.1; 1.14 und 2a.11.2; 1.14 und 2a.11.3; 1.14 und 2a.11.4; 1.14 und 2a.11.5; 1.14 und 2a.11.6; 1.15 und 2a.11.1; 1.15 und 2a.11.2; 1.15 und 2a.11.3; 1.15 und 2a.11.4; 1.15 und 2a.11.5; 1.15 und 2a.11.6, jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

30 Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß diejenigen bevorzugt, die als Verbindung der Formel 1 eine der Verbindungen 1.1, 1.5, 1.6, oder 1.12 enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 1.1 oder 1.12 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von den vorstehend genannten
 35 Kombinationen sind erfindungsgemäß ferner diejenigen bevorzugt, die als Verbindung

2a.11 eine der Verbindungen 2a.11.2, 2a.11.4, 2a.11.5 oder 2a.11.6 enthalten, wobei jene Kombinationen, die die Verbindungen 2a.11.5 oder 2a.11.6 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind.

- 5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen enthaltenen Anticholinergika 2a ausgewählt aus den Verbindungen der Formel 2a.12



worin X⁻ die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann und worin

- | | | |
|----|---|--|
| 10 | D und B | gleich oder verschieden, bevorzugt gleich O, S, NH, CH ₂ , CH=CH oder N(C ₁ -C ₄ -Alkyl); |
| 15 | R ¹⁶ | Wasserstoff, Hydroxy, -C ₁ -C ₄ -Alkyl, -C ₁ -C ₄ -Alkyloxy, -C ₁ -C ₄ -Alkylen-Halogen, -O-C ₁ -C ₄ -Alkylen-Halogen, -C ₁ -C ₄ -Alkylen-OH, -CF ₃ , CHF ₂ , -C ₁ -C ₄ -Alkylen-C ₁ -C ₄ -alkyloxy, -O-COC ₁ -C ₄ -Alkyl, -O-COC ₁ -C ₄ -Alkylen-halogen, -C ₁ -C ₄ -Alkylen-C ₃ -C ₆ -cycloalkyl, -O-COCF ₃ oder Halogen; |
| 20 | R ^{1'} und R ^{2'} | gleich oder verschieden, -C ₁ -C ₅ -Alkyl, das gegebenenfalls durch -C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, oder R ^{1'} und R ^{2'} gemeinsam eine -C ₃ -C ₅ -Alkylenbrücke; |
| | R ¹⁷ , R ¹⁸ , R ^{17'} und R ^{18'} | gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C ₁ -C ₄ -Alkyl, -C ₁ -C ₄ -Alkyloxy, Hydroxy, -CF ₃ , -CHF ₂ , CN, NO ₂ oder Halogen; |
| 25 | R ^x und R ^{x'} | gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C ₁ -C ₄ -Alkyl, -C ₁ -C ₄ -Alkyloxy, Hydroxy, -CF ₃ , -CHF ₂ , CN, NO ₂ oder Halogen, oder |

R^X und $R^{X'}$ gemeinsam eine Einfachbindung oder eine der zweibindigen Gruppen O, S, NH, CH_2 , CH_2-CH_2 , $N(C_1-C_4\text{-alkyl})$, $CH(C_1-C_4\text{-alkyl})$ und $-C(C_1-C_4\text{-alkyl})_2$, bedeuten.

- 5 Die Verbindungen der Formel 2a.12 sind im Stand der Technik bekannt (WO 03/064418).

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen bevorzugte Verbindungen der Formel 2a.12 sind solche, in denen

- X - Chlorid, Bromid oder Methansulfonat, bevorzugt Bromid;
 10 D und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich O, S, NH oder $CH=CH$;
 R^{16} Wasserstoff, Hydroxy, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-C_1-C_4$ -Alkyloxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, Fluor, Chlor oder Brom;
 $R^{1''}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden, C_1-C_4 -Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom,
 15 oder
 $R^{1''}$ und $R^{2''}$ gemeinsam eine $-C_3-C_4$ -Alkylenbrücke;
 R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ und $R^{18'}$, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyloxy, Hydroxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 , Fluor, Chlor oder Brom;
 R^X und $R^{X'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyloxy,
 20 Hydroxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 , Fluor, Chlor oder Brom, oder
 R^X und $R^{X'}$ gemeinsam eine Einfachbindung oder eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus O, S, NH- und CH_2 , bedeuten.

- 25 Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 2a.12 sind solche, in denen

- X - Chlorid, Bromid, oder Methansulfonat, bevorzugt Bromid;
 D und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich, S oder $CH=CH$;
 R^{16} Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl;
 30 $R^{1''}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl;
 R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ und $R^{18'}$, gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-CF_3$ oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;
 R^X und $R^{X'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-CF_3$ oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff, oder
 35 R^X und $R^{X'}$ gemeinsam eine Einfachbindung oder -O-, bedeuten.

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 2a.12 sind ferner solche, in denen

- X - Bromid;
- 5 D und B -CH=CH-;
- R¹⁶ Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl;
- R¹⁷ und R²⁷ Methyl;
- R¹⁷, R¹⁸, R^{17'} und R^{18'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;
- 10 R^X und R^{X'} gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff, oder
R^X und R^{X'} gemeinsam eine Einfachbindung oder die Gruppe -O-, bedeuten.

- Von besonderer Bedeutung sind diejenigen Arzneimittelkombinationen, die neben einer Verbindung der Formel 1 eine der nachfolgenden Verbindungen der Formel 2a.12 enthalten:

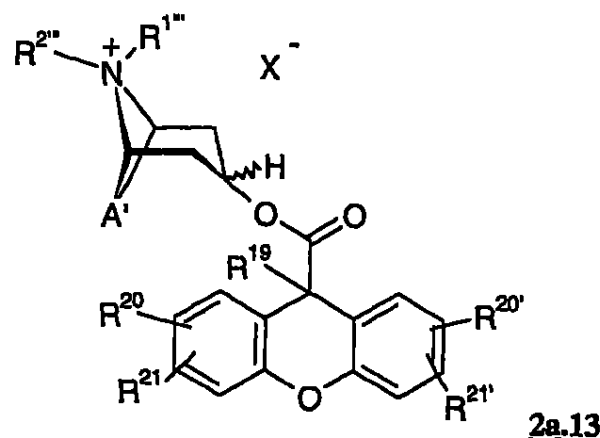
- Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid (2a.12.1);
 - 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester -Methobromid (2a.12.2);
 - 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid (2a.12.3);
 - 20 - 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid (2a.12.4);
 - 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester -Methobromid (2a.12.5);
 - 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester -Methobromid (2a.12.6);
 - 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester -Methobromid (2a.12.7).
- 25 Die Verbindungen der Formel 2a.12 können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

- Beispiele für erfindungsgemäße Arzneimittelkombinationen bevorzugter Verbindungen der Formel 1 mit den vorstehend genannten Anticholinergika 2a.12 sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1.1 und 2a.12.1; 1.1 und 2a.12.2; 1.1 und 2a.12.3; 1.1 und 2a.12.4; 1.1 und 2a.12.5; 1.1 und 2a.12.6; 1.1 und 2a.12.7; 1.2 und 2a.12.1; 1.2 und 2a.12.2; 1.2 und 2a.12.3; 1.2 und 2a.12.4; 1.2 und 2a.12.5; 1.2 und 2a.12.6; 1.2 und 2a.12.7; 1.3 und 2a.12.1; 1.3 und 2a.12.2; 1.3 und 2a.12.3; 1.3 und 2a.12.4; 1.3 und 2a.12.5; 1.3 und 2a.12.6; 1.3 und 2a.12.7; 1.4 und 2a.12.1; 1.4 und 2a.12.2; 1.4 und

- 2a.12.3; 1.4 und 2a.12.4; 1.4 und 2a.12.5; 1.4 und 2a.12.6; 1.4 und 2a.12.7; 1.5 und
2a.12.1; 1.5 und 2a.12.2; 1.5 und 2a.12.3; 1.5 und 2a.12.4; 1.5 und 2a.12.5; 1.5 und
2a.12.6; 1.5 und 2a.12.7; 1.6 und 2a.12.1; 1.6 und 2a.12.2; 1.6 und 2a.12.3; 1.6 und
2a.12.4; 1.6 und 2a.12.5; 1.6 und 2a.12.6; 1.6 und 2a.12.7; 1.7 und 2a.12.1; 1.7 und
5 2a.12.2; 1.7 und 2a.12.3; 1.7 und 2a.12.4; 1.7 und 2a.12.5; 1.7 und 2a.12.6; 1.7 und
2a.12.7; 1.12 und 2a.12.1; 1.12 und 2a.12.2; 1.12 und 2a.12.3; 1.12 und 2a.12.4; 1.12 und
2a.12.5; 1.12 und 2a.12.6; 1.12 und 2a.12.7; 1.14 und 2a.12.1; 1.14 und 2a.12.2; 1.14 und
2a.12.3; 1.14 und 2a.12.4; 1.14 und 2a.12.5; 1.14 und 2a.12.6; 1.14 und 2a.12.7; 1.15 und
2a.12.1; 1.15 und 2a.12.2; 1.15 und 2a.12.3; 1.15 und 2a.12.4; 1.15 und 2a.12.5; 1.15 und
10 2a.12.6; 1.15 und 2a.12.7, jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere
oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen
Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

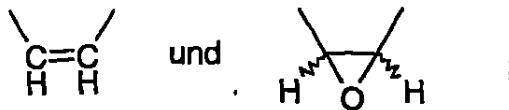
- Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß diejenigen
15 bevorzugt, die als Verbindung der Formel 1 eine der Verbindungen 1.1, 1.5, 1.6, oder 1.12
enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 1.1 oder 1.12 enthalten,
erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von den vorstehend genannten
Kombinationen sind erfindungsgemäß ferner diejenigen bevorzugt, die als Verbindung
2a.11 eine der Verbindungen 2a.12.1, 2a.12.2, 2a.12.5 oder 2a.12.7 enthalten, wobei jene
20 Kombinationen, die die Verbindungen 2a.12.1 oder 2a.12.2 enthalten, erfindungsgemäß
besonders bedeutsam sind.

- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in
den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen enthaltenen Anticholinergika 2a
25 ausgewählt aus den Verbindungen der Formel 2a.13



wonn X - die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann und worin

A' eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus

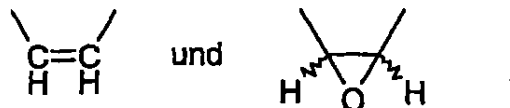


- 5 R^{19} Hydroxy, Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, $-\text{CF}_3$, CHF_2 oder Fluor;
 $R^{1''}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden, C_1 - C_5 -Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen, oder
 $R^{1''}$ und $R^{2''}$ gemeinsam eine $-\text{C}_3$ - C_5 -Alkylenbrücke;
 R^{20} , R^{21} , $R^{20'}$ und $R^{21'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl,
 10 $-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyloxy, Hydroxy, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, CN, NO_2 oder Halogen, bedeuten.

Die Verbindungen der Formel 2a.13 sind im Stand der Technik bekannt (WO 03/064417).

- 15 Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen bevorzugte Verbindungen der Formel 2a.13 sind solche, in denen

A' eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



- 20 X - Chlorid, Bromid oder Methansulfat, bevorzugt Bromid;
 R^{19} Hydroxy oder Methyl;
 $R^{1''}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
 R^{20} , R^{21} , $R^{20'}$ und $R^{21'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff oder Fluor, bedeuten.

- 25 Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 2a.13 sind solche, in denen

A' eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



- 30 X - Bromid;
 R^{19} Hydroxy oder Methyl, bevorzugt Methyl;

$R^{1''}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
 R^3 , R^4 , $R^{3'}$ und $R^{4'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bedeuten.

Von besonderer Bedeutung sind diejenigen Arzneimittelkombinationen, die neben einer
 5 Verbindung der Formel 1 eine der nachfolgenden Verbindungen der Formel 2a.13 enthalten:

- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretrophenolester -Methobromid (2a.13.1);
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester Methobromid (2a.13.2);
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretrophenolester -Methobromid (2a.13.3);
- 10 - 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester -Methobromid (2a.13.4);
- 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretrophenolester Methobromid (2a.13.5);
- 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretrophenolester -Methobromid (2a.13.6);
- 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester -Methobromid (2a.13.7).

15 Die Verbindungen der Formel 2a.13 können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

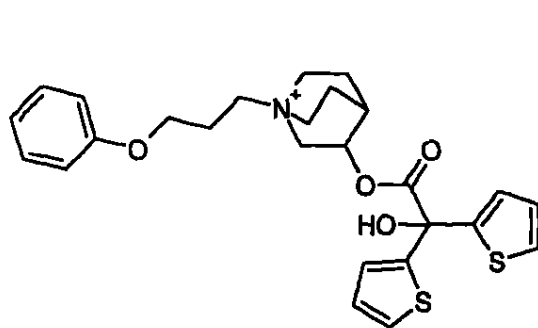
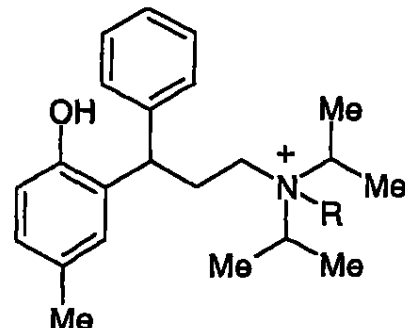
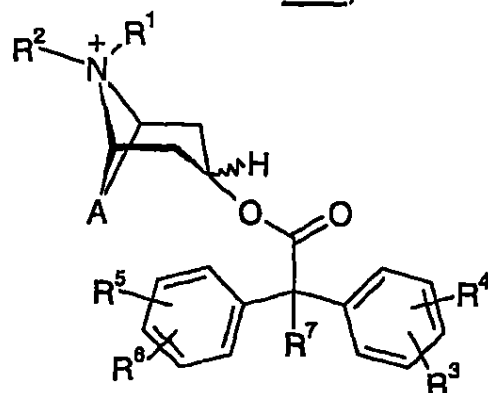
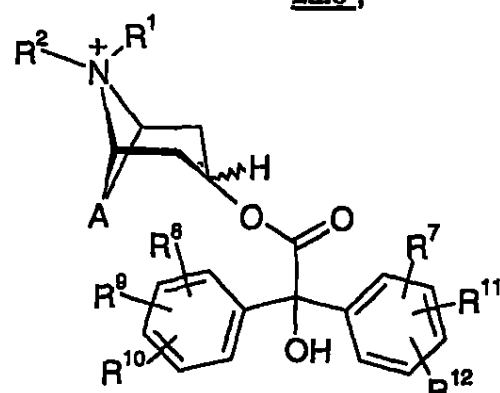
Beispiele für erfindungsgemäße Arzneimittelkombinationen bevorzugter Verbindungen der
 20 Formel 1 mit den vorstehend genannten Anticholinergika 2a.13 sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1.1 und 2a.13.1; 1.1 und 2a.13.2; 1.1 und 2a.13.3; 1.1 und 2a.13.4; 1.1 und 2a.13.5; 1.1 und 2a.13.6; 1.1 und 2a.13.7; 1.2 und 2a.13.1; 1.2 und 2a.13.2; 1.2 und 2a.13.3; 1.2 und 2a.13.4; 1.2 und 2a.13.5; 1.2 und 2a.13.6; 1.2 und 2a.13.7; 1.3 und 2a.13.1; 1.3 und 2a.13.2; 1.3 und 2a.13.3; 1.3 und 2a.13.4; 1.3 und 2a.13.5; 1.3 und 2a.13.6; 1.3 und 2a.13.7; 1.4 und 2a.13.1; 1.4 und 2a.13.2; 1.4 und 2a.13.3; 1.4 und 2a.13.4; 1.4 und 2a.13.5; 1.4 und 2a.13.6; 1.4 und 2a.13.7; 1.5 und 2a.13.1; 1.5 und 2a.13.2; 1.5 und 2a.13.3; 1.5 und 2a.13.4; 1.5 und 2a.13.5; 1.5 und 2a.13.6; 1.5 und 2a.13.7; 1.6 und 2a.13.1; 1.6 und 2a.13.2; 1.6 und 2a.13.3; 1.6 und 2a.13.4; 1.6 und 2a.13.5; 1.6 und 2a.13.6; 1.6 und 2a.13.7; 1.7 und 2a.13.1; 1.7 und 2a.13.2; 1.7 und 2a.13.3; 1.7 und 2a.13.4; 1.7 und 2a.13.5; 1.7 und 2a.13.6; 1.7 und 2a.13.7; 1.12 und 2a.13.1; 1.12 und 2a.13.2; 1.12 und 2a.13.3; 1.12 und 2a.13.4; 1.12 und 2a.13.5; 1.12 und 2a.13.6; 1.12 und 2a.13.7; 1.14 und 2a.13.1; 1.14 und 2a.13.2; 1.14 und 2a.13.3; 1.14 und 2a.13.4; 1.14 und 2a.13.5; 1.14 und 2a.13.6; 1.14 und 2a.13.7; 1.15 und 2a.13.1; 1.15 und 2a.13.2; 1.15 und 2a.13.3; 1.15 und 2a.13.4; 1.15 und 2a.13.5; 1.15 und 2a.13.6; 1.15 und 2a.13.7, jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere
 35

oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

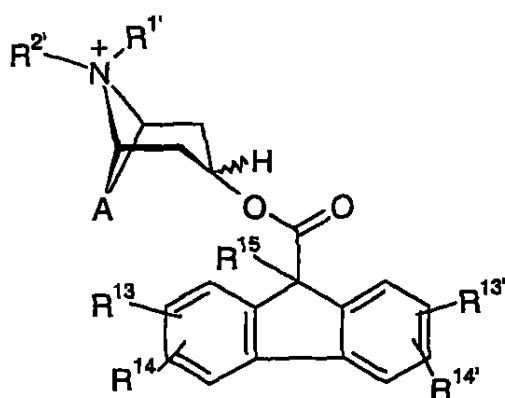
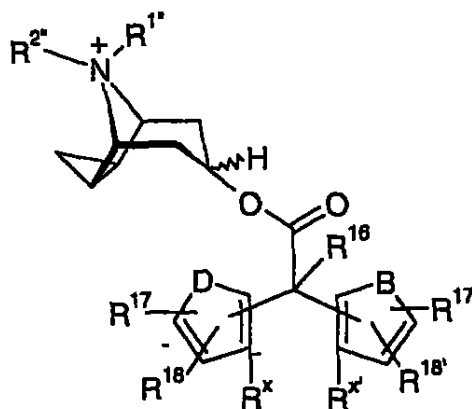
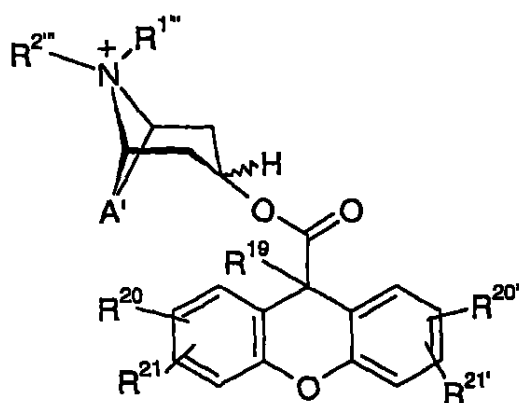
- Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß diejenigen
 5 bevorzugt, die als Verbindung der Formel 1 eine der Verbindungen 1.1, 1.5, 1.6, oder 1.12 enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 1.1 oder 1.12 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß ferner diejenigen bevorzugt, die als Verbindung 2a.11 eine der Verbindungen 2a.13.2, 2a.13.3, 2a.13.4 oder 2a.13.5 enthalten, wobei jene
 10 Kombinationen, die die Verbindungen 2a.13.3 oder 2a.13.4 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist eine Bezugnahme auf Anticholinergika 1' als Bezugnahme auf die pharmakologisch aktiven Kationen der jeweiligen Salze zu verstehen.

- 15 Diese Kationen sind Tiotropium (2a.1'), Oxitropium (2a.2'), Flutropium (2a.3'), Ipratropium (2a.4'), Glycopyrronium (2a.5'), Trospium (2a.6') sowie die nachstehenden Kationen

2a.7';2a.8';2a.9';2a.10'

20

2a.11';2a.12';2a.13'.

5 oder

Erfindungsgemäß ferner bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten neben ein oder mehreren, bevorzugt einer Verbindung der Formel 1 als weiteren Wirkstoff ein oder mehrere, bevorzugt einen PDE IV-Inhibitor 2b, gegebenenfalls in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen.

In solchen Arzneimittelkombinationen ist der PDE IV-Inhibitor 2b bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid, NCS-613, Pumafentine, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, (R)-(+)-1-(4-Bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon, 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon,

cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure], 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol], (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, (S)-(-)-
 5 Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, Arofyllin, Atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin und 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(*tert*-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin,
 10 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

In besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen ist der PDE IV-Inhibitor 2b
 15 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin (2b.1), Roflumilast (2b.2), Ariflo (Cilomilast) (2b.3), AWD-12-281 (GW-842470) (2b.4), N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid (2b.5), T-440 (2b.6), T-2585 (2b.7), Arofyllin (2b.8), Cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure] (2b.9), 2-Carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on (2b.10), Cis[4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol] (2b.11), PD-168787 (2b.12), Atizoram (2b.13), V-11294A (2b.14), CI-1018 (2b.15), CDC-801 (2b.16), D-22888 (2b.17), YM-58997 (2b.18), Z-15370 (2b.19), 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin (2b.20) und 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(*tert*-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin (2b.21),
 20
 25 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

30 In besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen ist der PDE IV-Inhibitor 2b ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Roflumilast (2b.2), Ariflo (Cilomilast) (2b.3), AWD-12-281 (GW-842470) (2b.4), Arofyllin (2b.8), 2-Carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on (2b.10), Cis[4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol] (2b.11), Atizoram (2b.13), Z-15370 (2b.19), 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-
 35

pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin (**2b.20**) und 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(*tert*-butyl)-9*H*-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin (**2b.21**), wobei Roflumilast (**2b.2**), Z-15370 (**2b.19**) und AWD-12-281 (**2b.4**) besondere Bedeutung zukommt, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und
5 gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch verträglichen Säuren zu deren Bildung die Verbindungen **2b** gegebenenfalls in der Lage sind werden beispielsweise Salze
10 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat
15 verstanden.

Beispiele für erfindungsgemäße bevorzugte Arzneimittelkombinationen bevorzugter Verbindungen der Formel **1** mit den vorstehend genannten PDE IV-Inhibitoren **2b** sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen **1.1** und **2b.1**; **1.1** und **2b.2**; **1.1** und **2b.3**; **1.1**
20 und **2b.4**; **1.1** und **2b.5**; **1.1** und **2b.6**; **1.1** und **2b.7**; **1.1** und **2b.8**; **1.1** und **2b.9**; **1.1** und **2b.10**; **1.1** und **2b.11**; **1.1** und **2b.12**; **1.1** und **2b.13**; **1.1** und **2b.14**; **1.1** und **2b.15**; **1.1** und **2b.16**; **1.1** und **2b.17**; **1.1** und **2b.18**; **1.1** und **2b.19**; **1.1** und **2b.20**; **1.1** und **2b.21**; **1.2** und **2b.1**; **1.2** und **2b.2**; **1.2** und **2b.3**; **1.2** und **2b.4**; **1.2** und **2b.5**; **1.2** und **2b.6**; **1.2** und **2b.7**;
1.2 und **2b.8**; **1.2** und **2b.9**; **1.2** und **2b.10**; **1.2** und **2b.11**; **1.2** und **2b.12**; **1.2** und **2b.13**;
25 **1.2** und **2b.14**; **1.2** und **2b.15**; **1.2** und **2b.16**; **1.2** und **2b.17**; **1.2** und **2b.18**; **1.2** und **2b.19**;
1.2 und **2b.20**; **1.2** und **2b.21**; **1.3** und **2b.1**; **1.3** und **2b.2**; **1.3** und **2b.3**; **1.3** und **2b.4**; **1.3**
und **2b.5**; **1.3** und **2b.6**; **1.3** und **2b.7**; **1.3** und **2b.8**; **1.3** und **2b.9**; **1.3** und **2b.10**; **1.3** und **2b.11**; **1.3** und **2b.12**; **1.3** und **2b.13**; **1.3** und **2b.14**; **1.3** und **2b.15**; **1.3** und **2b.16**; **1.3** und **2b.17**; **1.3** und **2b.18**; **1.3** und **2b.19**; **1.3** und **2b.20**; **1.3** und **2b.21**; **1.4** und **2b.1**; **1.4** und
30 **2b.2**; **1.4** und **2b.3**; **1.4** und **2b.4**; **1.4** und **2b.5**; **1.4** und **2b.6**; **1.4** und **2b.7**; **1.4** und **2b.8**;
1.4 und **2b.9**; **1.4** und **2b.10**; **1.4** und **2b.11**; **1.4** und **2b.12**; **1.4** und **2b.13**; **1.4** und **2b.14**;
1.4 und **2b.15**; **1.4** und **2b.16**; **1.4** und **2b.17**; **1.4** und **2b.18**; **1.4** und **2b.19**; **1.4** und **2b.20**;
1.4 und **2b.21**; **1.5** und **2b.1**; **1.5** und **2b.2**; **1.5** und **2b.3**; **1.5** und **2b.4**; **1.5** und **2b.5**; **1.5**
und **2b.6**; **1.5** und **2b.7**; **1.5** und **2b.8**; **1.5** und **2b.9**; **1.5** und **2b.10**; **1.5** und **2b.11**; **1.5** und
35 **2b.12**; **1.5** und **2b.13**; **1.5** und **2b.14**; **1.5** und **2b.15**; **1.5** und **2b.16**; **1.5** und **2b.17**; **1.5** und

- 2b.18; 1.5 und 2b.19; 1.5 und 2b.20; 1.5 und 2b.21; 1.6 und 2b.1; 1.6 und 2b.2; 1.6 und 2b.3; 1.6 und 2b.4; 1.6 und 2b.5; 1.6 und 2b.6; 1.6 und 2b.7; 1.6 und 2b.8; 1.6 und 2b.9; 1.6 und 2b.10; 1.6 und 2b.11; 1.6 und 2b.12; 1.6 und 2b.13; 1.6 und 2b.14; 1.6 und 2b.15; 1.6 und 2b.16; 1.6 und 2b.17; 1.6 und 2b.18; 1.6 und 2b.19; 1.6 und 2b.20; 1.6 und 2b.21;
- 5 1.7 und 2b.1; 1.7 und 2b.2; 1.7 und 2b.3; 1.7 und 2b.4; 1.7 und 2b.5; 1.7 und 2b.6; 1.7 und 2b.7; 1.7 und 2b.8; 1.7 und 2b.9; 1.7 und 2b.10; 1.7 und 2b.11; 1.7 und 2b.12; 1.7 und 2b.13; 1.7 und 2b.14; 1.7 und 2b.15; 1.7 und 2b.16; 1.7 und 2b.17; 1.7 und 2b.18; 1.7 und 2b.19; 1.7 und 2b.20; 1.7 und 2b.21; 1.12 und 2b.1; 1.12 und 2b.2; 1.12 und 2b.3; 1.12 und 2b.4; 1.12 und 2b.5; 1.12 und 2b.6; 1.12 und 2b.7; 1.12 und 2b.8; 1.12 und 2b.9; 1.12 und 2b.10; 1.12 und 2b.11; 1.12 und 2b.12; 1.12 und 2b.13; 1.12 und 2b.14; 1.12 und 2b.15; 1.12 und 2b.16; 1.12 und 2b.17; 1.12 und 2b.18; 1.12 und 2b.19; 1.12 und 2b.20; 1.12 und 2b.21; 1.14 und 2b.1; 1.14 und 2b.2; 1.14 und 2b.3; 1.14 und 2b.4; 1.14 und 2b.5; 1.14 und 2b.6; 1.14 und 2b.7; 1.14 und 2b.8; 1.14 und 2b.9; 1.14 und 2b.10; 1.14 und 2b.11; 1.14 und 2b.12; 1.14 und 2b.13; 1.14 und 2b.14; 1.14 und 2b.15; 1.14 und 2b.16; 1.14 und 2b.17; 1.14 und 2b.18; 1.14 und 2b.19; 1.14 und 2b.20; 1.14 und 2b.21; 1.15 und 2b.1; 1.15 und 2b.2; 1.15 und 2b.3; 1.15 und 2b.4; 1.15 und 2b.5; 1.15 und 2b.6; 1.15 und 2b.7; 1.15 und 2b.8; 1.15 und 2b.9; 1.15 und 2b.10; 1.15 und 2b.11; 1.15 und 2b.12; 1.15 und 2b.13; 1.15 und 2b.14; 1.15 und 2b.15; 1.15 und 2b.16; 1.15 und 2b.17; 1.15 und 2b.18; 1.15 und 2b.19; 1.15 und 2b.20 oder 1.15 und 2b.21, jeweils
- 20 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.
- 25 Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß diejenigen bevorzugt, die als Verbindung der Formel 1 eine der Verbindungen 1.1, 1.5, 1.6, oder 1.12 enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 1.1 oder 1.12 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von den vorstehend genannten
- 30 Kombinationen sind erfindungsgemäß ferner diejenigen bevorzugt, die als Verbindung 2b eine der Verbindungen 2b.2, 2b.3, 2b.4, 2b.8, 2b.10, 2b.11, 2b.13, 2b.19, 2b.20 oder 2b.21, enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 2b.2, 2b.4 oder 2b.19 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind.

Erfindungsgemäß ferner bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten neben ein oder mehreren, bevorzugt einer Verbindung der Formel 1 als weiteren Wirkstoff ein oder mehrere, bevorzugt ein Steroid 2c, gegebenenfalls in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen.

5

In solchen Arzneimittelkombinationen ist das Steroid 2c bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Prednisolon (2c.1), Prednison (2c.2), Butixocortpropionat (2c.3), RPR-106541 (2c.4), Flunisolid (2c.5), Beclomethason (2c.6), Triamcinolon (2c.7), Budesonid (2c.8), Fluticason (2c.9), Mometason (2c.10), Ciclesonid (2c.11), Rofleponid (2c.12), ST-126 (2c.13), Dexamethason (2c.14), 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-fluoromethylester (2c.15), 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-yl)ester (2c.16) und Etiprednol-dichloroacetat (BNP-166, 2c.17), gegebenenfalls
15 in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

In besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen ist das Steroid 2c ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolid (2c.5), Beclomethason (2c.6), Triamcinolon (2c.7),
20 Budesonid (2c.8), Fluticason (2c.9), Mometason (2c.10), Ciclesonid (2c.11), Rofleponid (2c.12), ST-126 (2c.13), Dexamethason (2c.14), 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-fluoromethylester (2c.15), 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-yl)ester (2c.16) und Etiprednol-dichloroacetat (2c.17), gegebenenfalls in Form
25 ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

In besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen ist das Steroid 2c ausgewählt aus der
30 Gruppe bestehend aus Budesonid (2c.8), Fluticason (2c.9), Mometason (2c.10), Ciclesonid (2c.11), 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-fluoromethylester (2c.15) und Etiprednol-dichloroacetat (2c.17), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate

und/oder Hydrate.

- Jede Bezugnahme auf Steroide 2c schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide 2c können sein: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

- Beispiele für erfindungsgemäße bevorzugte Arzneimittelkombinationen bevorzugter Verbindungen der Formel 1 mit den vorstehend genannten Steroiden 2c sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1.1 und 2c.1; 1.1 und 2c.2; 1.1 und 2c.3; 1.1 und 2c.4; 1.1 und 2c.5; 1.1 und 2c.6; 1.1 und 2c.7; 1.1 und 2c.8; 1.1 und 2c.9; 1.1 und 2c.10; 1.1 und 2c.11; 1.1 und 2c.12; 1.1 und 2c.13; 1.1 und 2c.14; 1.1 und 2c.15; 1.1 und 2c.16; 1.1 und 2c.17; 1.2 und 2c.1; 1.2 und 2c.2; 1.2 und 2c.3; 1.2 und 2c.4; 1.2 und 2c.5; 1.2 und 2c.6; 1.2 und 2c.7; 1.2 und 2c.8; 1.2 und 2c.9; 1.2 und 2c.10; 1.2 und 2c.11; 1.2 und 2c.12; 1.2 und 2c.13; 1.2 und 2c.14; 1.2 und 2c.15; 1.2 und 2c.16; 1.2 und 2c.17; 1.3 und 2c.1; 1.3 und 2c.2; 1.3 und 2c.3; 1.3 und 2c.4; 1.3 und 2c.5; 1.3 und 2c.6; 1.3 und 2c.7; 1.3 und 2c.8; 1.3 und 2c.9; 1.3 und 2c.10; 1.3 und 2c.11; 1.3 und 2c.12; 1.3 und 2c.13; 1.3 und 2c.14; 1.3 und 2c.15; 1.3 und 2c.16; 1.3 und 2c.17; 1.4 und 2c.1; 1.4 und 2c.2; 1.4 und 2c.3; 1.4 und 2c.4; 1.4 und 2c.5; 1.4 und 2c.6; 1.4 und 2c.7; 1.4 und 2c.8; 1.4 und 2c.9; 1.4 und 2c.10; 1.4 und 2c.11; 1.4 und 2c.12; 1.4 und 2c.13; 1.4 und 2c.14; 1.4 und 2c.15; 1.4 und 2c.16; 1.4 und 2c.17; 1.5 und 2c.1; 1.5 und 2c.2; 1.5 und 2c.3; 1.5 und 2c.4; 1.5 und 2c.5; 1.5 und 2c.6; 1.5 und 2c.7; 1.5 und 2c.8; 1.5 und 2c.9; 1.5 und 2c.10; 1.5 und 2c.11; 1.5 und 2c.12; 1.5 und 2c.13; 1.5 und 2c.14; 1.5 und 2c.15; 1.5 und 2c.16; 1.5 und 2c.17; 1.6 und 2c.1; 1.6 und 2c.2; 1.6 und 2c.3; 1.6 und 2c.4; 1.6 und 2c.5; 1.6 und 2c.6; 1.6 und 2c.7; 1.6 und 2c.8; 1.6 und 2c.9; 1.6 und 2c.10; 1.6 und 2c.11; 1.6 und 2c.12; 1.6 und 2c.13; 1.6 und 2c.14; 1.6 und 2c.15; 1.6 und 2c.16; 1.6 und 2c.17; 1.7 und 2c.1; 1.7 und 2c.2; 1.7 und 2c.3; 1.7 und 2c.4; 1.7 und 2c.5; 1.7 und 2c.6; 1.7 und 2c.7; 1.7 und 2c.8; 1.7 und 2c.9; 1.7 und 2c.10; 1.7 und 2c.11; 1.7 und 2c.12; 1.7 und 2c.13; 1.7 und 2c.14; 1.7 und 2c.15; 1.7 und 2c.16; 1.7 und 2c.17; 1.12 und 2c.1; 1.12 und 2c.2; 1.12 und 2c.3; 1.12 und 2c.4; 1.12 und 2c.5; 1.12 und 2c.6; 1.12 und 2c.7; 1.12 und 2c.8; 1.12 und 2c.9; 1.12 und 2c.10; 1.12 und 2c.11; 1.12 und 2c.12; 1.12 und 2c.13; 1.12 und 2c.14; 1.12 und 2c.15; 1.12 und 2c.16; 1.12 und 2c.17; 1.14 und 2c.1; 1.14 und 2c.2; 1.14 und 2c.3; 1.14 und 2c.4; 1.14 und 2c.5; 1.14 und 2c.6; 1.14 und 2c.7; 1.14 und 2c.8; 1.14 und 2c.9; 1.14 und 2c.10; 1.14 und 2c.11; 1.14 und 2c.12; 1.14 und 2c.13; 1.14 und 2c.14; 1.14 und 2c.15; 1.14 und

2c.16; 1.14 und 2c.17; 1.15 und 2c.1; 1.15 und 2c.2; 1.15 und 2c.3; 1.15 und 2c.4; 1.15 und 2c.5; 1.15 und 2c.6; 1.15 und 2c.7; 1.15 und 2c.8; 1.15 und 2c.9; 1.15 und 2c.10; 1.15 und 2c.11; 1.15 und 2c.12; 1.15 und 2c.13; 1.15 und 2c.14; 1.15 und 2c.15; 1.15 und 2c.16 oder 1.15 und 2c.17 jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder
5 Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß diejenigen bevorzugt, die als Verbindung der Formel 1 eine der Verbindungen 1.1, 1.5, 1.6, oder 1.12
10 enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 1.1 oder 1.12 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß ferner diejenigen bevorzugt, die als Verbindung 2c eine der Verbindungen 2c.5, 2c.6, 2c.7, 2c.8, 2c.9, 2c.10, 2c.11, 2c.12, 2c.13, 2c.14, 2c.15, 2c.16 oder 2c.17 enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 2c.8,
15 2c.9, 2c.10, 2c.11, 2c.15 oder 2c.17 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind.

Erfindungsgemäß ferner bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten neben ein oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der Formel 1 als weiteren Wirkstoff ein oder mehrere, bevorzugt einen LTD4-Antagonist 2d, gegebenenfalls in Kombination mit
20 pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen.

In solchen Arzneimittelkombinationen ist der LTD4-Antagonist 2d bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Montelukast (2d.1), 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluoro-2-quinoliny)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methyl)cyclopropan-
25 essigsäure (2d.2), 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorothieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropan-essigsäure (2d.3), Pranlukast (2d.4), Zafirlukast (2d.5), [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure (2d.6), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8), MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), VUF-5078 (2d.10), VUF-K-8707 (2d.11) und L-
30 733321 (2d.12), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

In bevorzugten Arzneimittelkombinationen ist der LTD4-Antagonist 2d ausgewählt aus
35 der Gruppe bestehend aus Montelukast (2d.1), Pranlukast (2d.4), Zafirlukast (2d.5), MCC-

847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8), MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), VUF-5078 (2d.10), VUF-K-8707 (2d.11) und L-733321 (2d.12), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

In besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen ist der LTD4-Antagonist 2d ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Montelukast (2d.1), Pranlukast (2d.4), Zafirlukast (2d.5), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8) und MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), wobei Montelukast (2d.1), Pranlukast (2d.4) und Zafirlukast (2d.5) besonders bevorzugt sind, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch verträglichen Säuren zu deren Bildung die Verbindungen 2d gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden.

Unter Salzen oder Derivaten zu deren Bildung die Verbindungen 2d gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfbenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Beispiele für erfindungsgemäße bevorzugte Arzneimittelkombinationen bevorzugter Verbindungen der Formel 1 mit den vorstehend genannten LTD4-Antagonisten 2d sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1.1 und 2d.1; 1.1 und 2d.2; 1.1 und 2d.3; 1.1 und 2d.4; 1.1 und 2d.5; 1.1 und 2d.6; 1.1 und 2d.7; 1.1 und 2d.8; 1.1 und 2d.9; 1.1 und 2d.10; 1.1 und 2d.11; 1.1 und 2d.12; 1.2 und 2d.1; 1.2 und 2d.2; 1.2 und 2d.3; 1.2 und 2d.4; 1.2 und 2d.5; 1.2 und 2d.6; 1.2 und 2d.7; 1.2 und 2d.8; 1.2 und 2d.9; 1.2 und 2d.10; 1.2 und 2d.11; 1.2 und 2d.12; 1.3 und 2d.1; 1.3 und 2d.2; 1.3 und 2d.3; 1.3 und 2d.4; 1.3

und 2d.5; 1.3 und 2d.6; 1.3 und 2d.7; 1.3 und 2d.8; 1.3 und 2d.9; 1.3 und 2d.10; 1.3 und 2d.11; 1.3 und 2d.12; 1.4 und 2d.1; 1.4 und 2d.2; 1.4 und 2d.3; 1.4 und 2d.4; 1.4 und 2d.5; 1.4 und 2d.6; 1.4 und 2d.7; 1.4 und 2d.8; 1.4 und 2d.9; 1.4 und 2d.10; 1.4 und 2d.11; 1.4 und 2d.12; 1.5 und 2d.1; 1.5 und 2d.2; 1.5 und 2d.3; 1.5 und 2d.4; 1.5 und 2d.5; 1.5 und 2d.6; 1.5 und 2d.7; 1.5 und 2d.8; 1.5 und 2d.9; 1.5 und 2d.10; 1.5 und 2d.11; 1.5 und 2d.12; 1.6 und 2d.1; 1.6 und 2d.2; 1.6 und 2d.3; 1.6 und 2d.4; 1.6 und 2d.5; 1.6 und 2d.6; 1.6 und 2d.7; 1.6 und 2d.8; 1.6 und 2d.9; 1.6 und 2d.10; 1.6 und 2d.11; 1.6 und 2d.12; 1.7 und 2d.1; 1.7 und 2d.2; 1.7 und 2d.3; 1.7 und 2d.4; 1.7 und 2d.5; 1.7 und 2d.6; 1.7 und 2d.7; 1.7 und 2d.8; 1.7 und 2d.9; 1.7 und 2d.10; 1.7 und 2d.11; 1.7 und 2d.12; 1.12 und 2d.1; 1.12 und 2d.2; 1.12 und 2d.3; 1.12 und 2d.4; 1.12 und 2d.5; 1.12 und 2d.6; 1.12 und 2d.7; 1.12 und 2d.8; 1.12 und 2d.9; 1.12 und 2d.10; 1.12 und 2d.11; 1.12 und 2d.12; 1.14 und 2d.1; 1.14 und 2d.2; 1.14 und 2d.3; 1.14 und 2d.4; 1.14 und 2d.5; 1.14 und 2d.6; 1.14 und 2d.7; 1.14 und 2d.8; 1.14 und 2d.9; 1.14 und 2d.10; 1.14 und 2d.11; 1.14 und 2d.12; 1.15 und 2d.1; 1.15 und 2d.2; 1.15 und 2d.3; 1.15 und 2d.4; 1.15 und 2d.5; 1.15 und 2d.6; 1.15 und 2d.7; 1.15 und 2d.8; 1.15 und 2d.9; 1.15 und 2d.10; 1.15 und 2d.11 oder 1.15 und 2d.12, jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß diejenigen bevorzugt, die als Verbindung der Formel 1 eine der Verbindungen 1.1, 1.5, 1.6, oder 1.12 enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 1.1 oder 1.12 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß ferner diejenigen bevorzugt, die als Verbindung 2d eine der Verbindungen 2d.1, 2d.4, 2d.5, 2d.7, 2d.8, 2d.9, 2d.10, 2d.11 oder 2d.12, enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 2d.1, 2d.4, 2d.5, 2d.7, 2d.8 oder 2d.9 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind, wobei jenen Kombinationen, die eine der Verbindungen 2d.1, 2d.4 oder 2d.5 enthalten, herausragende Bedeutung zukommt.

Erfindungsgemäß ferner bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten neben ein oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der Formel 1 als weiteren Wirkstoff ein oder mehrere, bevorzugt einen EGFR-Hemmer 2e, gegebenenfalls in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen.

In solchen Arzneimittelkombinationen ist der EGFR-Hemmer 2e beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-

- carbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin, 4-{[3-Chlor-4-(3-fluorbenzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl})-furan-2-yl)chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-[N,N'-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-

- Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetyl-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropylloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-

phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF und Mab ICR-62, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

In solchen Arzneimittelkombinationen ist der EGFR-Hemmer 2e bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(R)-6-methyl-2-oxo-

55

- morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N-cyclopropyl-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin, 4-{{3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{{(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-

- oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-7-hydroxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-

yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-
 [(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-
 methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-
 5 yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-
 piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-
 6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-
 Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetyl-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-
 chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-
 10 7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-
 methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-
 yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-
 fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-
 cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-
 15 [(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-
 Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy]-7-
 methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-
 piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-
 acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-
 20 methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-
 methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-
 phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-
 Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropylloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-
 chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-
 25 yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-
 acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-
 phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-
 6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-
 phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
 30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-
 piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(2-
 methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-
 4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-
 piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(N-
 35 methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-

- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-
 5 [cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-
 10 Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-
 15 piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, und Cetuximab, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate.
- 20 Besonders bevorzugt gelangen im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die EGFR-Hemmer 2a zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentylmethoxy-
 25 chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-
 30 yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-
 35 phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-

(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-

methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, und 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

- 20 Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten als EGFR-Hemmer 2e diejenigen Verbindungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin (2e.1),
 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin (2e.2),
 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin (2e.3),
 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin (2e.4),
 - 30 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin (2e.5),
 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin (2e.6),
 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin (2e.7),

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin (2e.8),
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin (2e.9),
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin (2e.10),
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin (2e.11),
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin (2e.12),
- 10 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin (2e.13),
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin (2e.14),
- 15 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin (2e.15),
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin (2e.16),
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin (2e.17),
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin (2e.18),
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin (2e.19),
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin (2e.20),
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin (2e.21),
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin (2e.22),
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin (2e.23),
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin (2e.24) und

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin (2e.25),

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder

5 Hydrate.

Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch verträglichen Säuren zu deren Bildung die Verbindungen 2e gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid,

10 Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden.

15

Beispiele für erfindungsgemäße bevorzugte Arzneimittelkombinationen bevorzugter Verbindungen der Formel 1 mit den vorstehend genannten EGFR-hemmern 2e sind

Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1.1 und 2e.1; 1.1 und 2e.2; 1.1 und 2e.3; 1.1 und 2e.4; 1.1 und 2e.5; 1.1 und 2e.6; 1.1 und 2e.7; 1.1 und 2e.8; 1.1 und 2e.9; 1.1 und 2e.10; 1.1 und 2e.11; 1.1 und 2e.12; 1.1 und 2e.13; 1.1 und 2e.14; 1.1 und 2e.15; 1.1 und 2e.16; 1.1 und 2e.17; 1.1 und 2e.18; 1.1 und 2e.19; 1.1 und 2e.20; 1.1 und 2e.21; 1.1 und 2e.22; 1.1 und 2e.23; 1.1 und 2e.24; 1.1 und 2e.25; 1.2 und 2e.1; 1.2 und 2e.2; 1.2 und 2e.3; 1.2 und 2e.4; 1.2 und 2e.5; 1.2 und 2e.6; 1.2 und 2e.7; 1.2 und 2e.8; 1.2 und 2e.9; 1.2 und 2e.10; 1.2 und 2e.11; 1.2 und 2e.12; 1.2 und 2e.13; 1.2 und 2e.14; 1.2 und 2e.15; 1.2 und 2e.16; 1.2 und 2e.17; 1.2 und 2e.18; 1.2 und 2e.19; 1.2 und 2e.20; 1.2 und 2e.21; 1.2 und 2e.22; 1.2 und 2e.23; 1.2 und 2e.24; 1.2 und 2e.25; 1.3 und 2e.1; 1.3 und 2e.2; 1.3 und 2e.3; 1.3 und 2e.4; 1.3 und 2e.5; 1.3 und 2e.6; 1.3 und 2e.7; 1.3 und 2e.8; 1.3 und 2e.9; 1.3 und 2e.10; 1.3 und 2e.11; 1.3 und 2e.12; 1.3 und 2e.13; 1.3 und 2e.14; 1.3 und 2e.15; 1.3 und 2e.16; 1.3 und 2e.17; 1.3 und 2e.18; 1.3 und 2e.19; 1.3 und 2e.20; 1.3 und 2e.21; 1.3 und 2e.22; 1.3 und 2e.23; 1.3 und 2e.24; 1.3 und 2e.25; 1.4 und 2e.1; 1.4 und 2e.2; 1.4 und 2e.3; 1.4 und 2e.4; 1.4 und 2e.5; 1.4 und 2e.6; 1.4 und 2e.7; 1.4 und 2e.8; 1.4 und 2e.9; 1.4 und 2e.10; 1.4 und 2e.11; 1.4 und 2e.12; 1.4 und 2e.13; 1.4 und 2e.14; 1.4 und 2e.15; 1.4 und 2e.16; 1.4 und 2e.17; 1.4 und 2e.18; 1.4 und 2e.19; 1.4 und 2e.20; 1.4 und 2e.21; 1.4 und 2e.22; 1.4 und 2e.23; 1.4 und 2e.24; 1.4 und 2e.25; 1.5 und 2e.1; 1.5 und 2e.2; 1.5 und 2e.3; 1.5 und 2e.4; 1.5 und 2e.5; 1.5 und 2e.6; 1.5 und 2e.7; 1.5 und 2e.8; 1.5 und 2e.9; 1.5

und 2e.10; 1.5 und 2e.11; 1.5 und 2e.12; 1.5 und 2e.13; 1.5 und 2e.14; 1.5 und 2e.15; 1.5 und 2e.16; 1.5 und 2e.17; 1.5 und 2e.18; 1.5 und 2e.19; 1.5 und 2e.20; 1.5 und 2e.21; 1.5 und 2e.22; 1.5 und 2e.23; 1.5 und 2e.24; 1.5 und 2e.25; 1.6 und 2e.1; 1.6 und 2e.2; 1.6 und 2e.3; 1.6 und 2e.4; 1.6 und 2e.5; 1.6 und 2e.6; 1.6 und 2e.7; 1.6 und 2e.8; 1.6 und 2e.9; 1.6 und 2e.10; 1.6 und 2e.11; 1.6 und 2e.12; 1.6 und 2e.13; 1.6 und 2e.14; 1.6 und 2e.15; 1.6 und 2e.16; 1.6 und 2e.17; 1.6 und 2e.18; 1.6 und 2e.19; 1.6 und 2e.20; 1.6 und 2e.21; 1.6 und 2e.22; 1.6 und 2e.23; 1.6 und 2e.24; 1.6 und 2e.25; 1.7 und 2e.1; 1.7 und 2e.2; 1.7 und 2e.3; 1.7 und 2e.4; 1.7 und 2e.5; 1.7 und 2e.6; 1.7 und 2e.7; 1.7 und 2e.8; 1.7 und 2e.9; 1.7 und 2e.10; 1.7 und 2e.11; 1.7 und 2e.12; 1.7 und 2e.13; 1.7 und 2e.14; 1.7 und 2e.15; 1.7 und 2e.16; 1.7 und 2e.17; 1.7 und 2e.18; 1.7 und 2e.19; 1.7 und 2e.20; 1.7 und 2e.21; 1.7 und 2e.22; 1.7 und 2e.23; 1.7 und 2e.24; 1.7 und 2e.25; 1.12 und 2e.1; 1.12 und 2e.2; 1.12 und 2e.3; 1.12 und 2e.4; 1.12 und 2e.5; 1.12 und 2e.6; 1.12 und 2e.7; 1.12 und 2e.8; 1.12 und 2e.9; 1.12 und 2e.10; 1.12 und 2e.11; 1.12 und 2e.12; 1.12 und 2e.13; 1.12 und 2e.14; 1.12 und 2e.15; 1.12 und 2e.16; 1.12 und 2e.17; 1.12 und 2e.18; 1.12 und 2e.19; 1.12 und 2e.20; 1.12 und 2e.21; 1.12 und 2e.22; 1.12 und 2e.23; 1.12 und 2e.24; 1.12 und 2e.25; 1.14 und 2e.1; 1.14 und 2e.2; 1.14 und 2e.3; 1.14 und 2e.4; 1.14 und 2e.5; 1.14 und 2e.6; 1.14 und 2e.7; 1.14 und 2e.8; 1.14 und 2e.9; 1.14 und 2e.10; 1.14 und 2e.11; 1.14 und 2e.12; 1.14 und 2e.13; 1.14 und 2e.14; 1.14 und 2e.15; 1.14 und 2e.16; 1.14 und 2e.17; 1.14 und 2e.18; 1.14 und 2e.19; 1.14 und 2e.20; 1.14 und 2e.21; 1.14 und 2e.22; 1.14 und 2e.23; 1.14 und 2e.24; 1.14 und 2e.25; 1.15 und 2e.1; 1.15 und 2e.2; 1.15 und 2e.3; 1.15 und 2e.4; 1.15 und 2e.5; 1.15 und 2e.6; 1.15 und 2e.7; 1.15 und 2e.8; 1.15 und 2e.9; 1.15 und 2e.10; 1.15 und 2e.11; 1.15 und 2e.12; 1.15 und 2e.13; 1.15 und 2e.14; 1.15 und 2e.15; 1.15 und 2e.16; 1.15 und 2e.17; 1.15 und 2e.18; 1.15 und 2e.19; 1.15 und 2e.20; 1.15 und 2e.21; 1.15 und 2e.22; 1.15 und 2e.23; 1.15 und 2e.24 oder 1.15 und 2e.25, jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß diejenigen bevorzugt, die als Verbindung der Formel 1 eine der Verbindungen 1.1, 1.5, 1.6, oder 1.12 enthalten, wobei jene Kombinationen, die eine der Verbindungen 1.1 oder 1.12 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von den vorstehend genannten Kombinationen sind erfindungsgemäß ferner diejenigen bevorzugt, die als Verbindung 2e eine der Verbindungen 2e.1, 2e.2, 2e.3, 2e.4, 2e.10, 2e.11, 2e.14, 2e.16, 2e.17, 2e.18, 2e.19, 2e.20, 2e.21, 2e.22, 2e.23, 2e.24 oder 2e.25 enthalten, wobei jene Kombinationen,

die eine der Verbindungen 2e.2, 2e.3 oder 2e.4 enthalten, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus Verbindungen der Formel 1 mit
5 wenigstens einem weiteren Wirkstoff 2 sind nicht beschränkt auf binäre
Wirkstoffkombinationen. Die vorstehend teils exemplarisch genannten Kombinationen, die
neben einer Verbindung der Formel 1 einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten, können ferner
einen dritten oder vierten, vorzugsweise einen dritten Wirkstoff enthalten, der ebenfalls aus
der vorstehend genannten Gruppe von Anticholinergika (2a), PDEIV-Inhibitoren (2b),
10 Steroide (2c), LTD4-Antagonisten (2d) und EGFR-Hemmern (2e) ausgewählt ist.

Besonders bevorzugte Kombinationen, die neben einer Verbindung der Formel 1 2 weitere
Wirkstoffe enthalten sind ausgewählt aus den nachstehend aufgeführten
Wirkstoffkombinationen. Es sind dies Arzneimittelkombinationen, die beispielsweise
15 enthalten können:

- A) eine Verbindung der Formel 1, ein Anticholinergikum (2a), ein PDEIV-Inhibitor (2b);
- B) eine Verbindung der Formel 1, ein Anticholinergikum (2a), ein Steroid (2c);
- C) eine Verbindung der Formel 1, ein Anticholinergikum (2a), ein LTD4-Antagonist (2d);
- D) eine Verbindung der Formel 1, ein Anticholinergikum (2a), ein EGFR-Hemmer (2e);
- 20 E) eine Verbindung der Formel 1, ein PDEIV-Inhibitor (2b), ein Steroid (2c);
- F) eine Verbindung der Formel 1, ein PDEIV-Inhibitor (2b), ein LTD4-Antagonist (2d);
- G) eine Verbindung der Formel 1, ein PDEIV-Inhibitor (2b), ein EGFR-Hemmer (2e);
- H) eine Verbindung der Formel 1, ein Steroid (2c), ein LTD4-Antagonist (2d);
- I) eine Verbindung der Formel 1, ein Steroid (2c), ein EGFR-Hemmer (2e);
- 25 J) eine Verbindung der Formel 1, ein LTD4-Antagonist (2d), ein EGFR-Hemmer (2e).

Besonders bevorzugte Beispiele für Arzneimittelkombinationen der o.g. Gruppe A, sind
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Kombinationen:

Verbindungen 1.1 und 2a.1 und 2b.2; 1.1 und 2a.1 und 2b.4; 1.1 und 2a.1 und 2b.11; 1.1
30 und 2a.1 und 2b.19; 1.1 und 2a.9.1 und 2b.2; 1.1 und 2a.9.1 und 2b.4; 1.1 und 2a.9.1 und
2b.11; 1.1 und 2a.9.1 und 2b.19; 1.1 und 2a.9.2 und 2b.2; 1.1 und 2a.9.2 und 2b.4; 1.1 und
2a.9.2 und 2b.11; 1.1 und 2a.9.2 und 2b.19; 1.1 und 2a.10.1 und 2b.2; 1.1 und 2a.10.1 und
2b.4; 1.1 und 2a.10.1 und 2b.11; 1.1 und 2a.10.1 und 2b.19; 1.1 und 2a.10.2 und 2b.2; 1.1
und 2a.10.2 und 2b.4; 1.1 und 2a.10.2 und 2b.11; 1.1 und 2a.10.2 und 2b.19; 1.1 und
35 2a.11.1 und 2b.2; 1.1 und 2a.11.1 und 2b.4; 1.1 und 2a.11.1 und 2b.11; 1.1 und 2a.11.1

und 2b.19; 1.1 und 2a.11.6 und 2b.2; 1.1 und 2a.11.6 und 2b.4; 1.1 und 2a.11.6 und 2b.11; 1.1 und 2a.11.6 und 2b.19; 1.12 und 2a.1 und 2b.2; 1.12 und 2a.1 und 2b.4; 1.12 und 2a.1 und 2b.11; 1.12 und 2a.1 und 2b.19; 1.12 und 2a.9.1 und 2b.2; 1.12 und 2a.9.1 und 2b.4; 1.12 und 2a.9.1 und 2b.11; 1.12 und 2a.9.1 und 2b.19; 1.12 und 2a.9.2 und 2b.2; 1.12 und 2a.9.2 und 2b.4; 1.12 und 2a.9.2 und 2b.11; 1.12 und 2a.9.2 und 2b.19; 1.12 und 2a.10.1 und 2b.2; 1.12 und 2a.10.1 und 2b.4; 1.12 und 2a.10.1 und 2b.11; 1.12 und 2a.10.1 und 2b.19; 1.12 und 2a.10.2 und 2b.2; 1.12 und 2a.10.2 und 2b.4; 1.12 und 2a.10.2 und 2b.11; 1.12 und 2a.10.2 und 2b.19; 1.12 und 2a.11.12 und 2b.2; 1.12 und 2a.11.12 und 2b.4; 1.12 und 2a.11.12 und 2b.11; 1.12 und 2a.11.12 und 2b.19; 1.12 und 2a.11.6 und 2b.2; 1.12 und 2a.11.6 und 2b.4; 1.12 und 2a.11.6 und 2b.11; 1.12 und 2a.11.6 und 2b.19, jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

15 Besonders bevorzugte Beispiele für erfindungsgemäß besonders bevorzugte Arzneimittelkombinationen der o.g. Gruppe B, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Kombinationen:

Verbindungen 1.1 und 2a.1 und 2c.8; 1.1 und 2a.1 und 2c.9; 1.1 und 2a.1 und 2c.10; 1.1 und 2a.1 und 2c.11; 1.1 und 2a.1 und 2c.17; 1.1 und 2a.9.1 und 2c.8; 1.1 und 2a.9.1 und 2c.9; 1.1 und 2a.9.1 und 2c.10; 1.1 und 2a.9.1 und 2c.11; 1.1 und 2a.9.1 und 2c.17; 1.1 und 2a.9.2 und 2c.8; 1.1 und 2a.9.2 und 2c.9; 1.1 und 2a.9.2 und 2c.10; 1.1 und 2a.9.2 und 2c.11; 1.1 und 2a.9.2 und 2c.17; 1.1 und 2a.10.1 und 2c.8; 1.1 und 2a.10.1 und 2c.9; 1.1 und 2a.10.1 und 2c.10; 1.1 und 2a.10.1 und 2c.11; 1.1 und 2a.10.1 und 2c.17; 1.1 und 2a.10.2 und 2c.8; 1.1 und 2a.10.2 und 2c.9; 1.1 und 2a.10.2 und 2c.10; 1.1 und 2a.10.2 und 2c.11; 1.1 und 2a.10.2 und 2c.17; 1.1 und 2a.11.1 und 2c.8; 1.1 und 2a.11.1 und 2c.9; 1.1 und 2a.11.1 und 2c.10; 1.1 und 2a.11.1 und 2c.11; 1.1 und 2a.11.1 und 2c.17; 1.1 und 2a.11.6 und 2c.8; 1.1 und 2a.11.6 und 2c.9; 1.1 und 2a.11.6 und 2c.10; 1.1 und 2a.11.6 und 2c.11; 1.1 und 2a.11.6 und 2c.17; 1.12 und 2a.1 und 2c.8; 1.12 und 2a.1 und 2c.9; 1.12 und 2a.1 und 2c.10; 1.12 und 2a.1 und 2c.11; 1.12 und 2a.1 und 2c.17; 1.12 und 2a.9.1 und 2c.8; 1.12 und 2a.9.1 und 2c.9; 1.12 und 2a.9.1 und 2c.10; 1.12 und 2a.9.1 und 2c.11; 1.12 und 2a.9.1 und 2c.17; 1.12 und 2a.9.2 und 2c.8; 1.12 und 2a.9.2 und 2c.9; 1.12 und 2a.9.2 und 2c.10; 1.12 und 2a.9.2 und 2c.11; 1.12 und 2a.9.2 und 2c.17; 1.12 und 2a.10.1 und 2c.8; 1.12 und 2a.10.1 und 2c.9; 1.12 und 2a.10.1 und 2c.10; 1.12 und 2a.10.1 und 2c.11; 1.12 und 2a.10.1 und 2c.17; 1.12 und 2a.10.2 und 2c.8; 1.12 und 2a.10.2 und 2c.9; 1.12 und 2a.10.2 und 2c.10; 1.12 und 2a.10.2 und 2c.11; 1.12 und 2a.10.2 und 2c.17;

- 1.12 und 2a.11.12 und 2c.8; 1.12 und 2a.11.12 und 2c.9; 1.12 und 2a.11.12 und 2c.10;
1.12 und 2a.11.12 und 2c.11; 1.12 und 2a.11.12 und 2c.17; 1.12 und 2a.11.6 und 2c.8;
1.12 und 2a.11.6 und 2c.9; 1.12 und 2a.11.6 und 2c.10; 1.12 und 2a.11.6 und 2c.11; 1.12
 und 2a.11.6 und 2c.17., jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder
 5 Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen
 Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.:

Besonders bevorzugte Beispiele für Arzneimittelkombinationen der o.g. Gruppe C, sind
 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Kombinationen:

- 10 Verbindungen 1.1 und 2a.1 und 2d.1; 1.1 und 2a.1 und 2d.4; 1.1 und 2a.1 und 2d.5; 1.1
 und 2a.1 und 2d.8; 1.1 und 2a.9.1 und 2d.1; 1.1 und 2a.9.1 und 2d.4; 1.1 und 2a.9.1 und
2d.5; 1.1 und 2a.9.1 und 2d.8; 1.1 und 2a.9.2 und 2d.1; 1.1 und 2a.9.2 und 2d.4; 1.1 und
2a.9.2 und 2d.5; 1.1 und 2a.9.2 und 2d.8; 1.1 und 2a.10.1 und 2d.1; 1.1 und 2a.10.1 und
2d.4; 1.1 und 2a.10.1 und 2d.5; 1.1 und 2a.10.1 und 2d.8; 1.1 und 2a.10.2 und 2d.1; 1.1
 15 und 2a.10.2 und 2d.4; 1.1 und 2a.10.2 und 2d.5; 1.1 und 2a.10.2 und 2d.8; 1.1 und 2a.11.1
 und 2d.1; 1.1 und 2a.11.1 und 2d.4; 1.1 und 2a.11.1 und 2d.5; 1.1 und 2a.11.1 und 2d.8;
1.1 und 2a.11.6 und 2d.1; 1.1 und 2a.11.6 und 2d.4; 1.1 und 2a.11.6 und 2d.5; 1.1 und
2a.11.6 und 2d.8; 1.12 und 2a.1 und 2d.1; 1.12 und 2a.1 und 2d.4; 1.12 und 2a.1 und 2d.5;
1.12 und 2a.1 und 2d.8; 1.12 und 2a.9.1 und 2d.1; 1.12 und 2a.9.1 und 2d.4; 1.12 und
 20 2a.9.1 und 2d.5; 1.12 und 2a.9.1 und 2d.8; 1.12 und 2a.9.2 und 2d.1; 1.12 und 2a.9.2 und
2d.4; 1.12 und 2a.9.2 und 2d.5; 1.12 und 2a.9.2 und 2d.8; 1.12 und 2a.10.1 und 2d.1; 1.12
 und 2a.10.1 und 2d.4; 1.12 und 2a.10.1 und 2d.5; 1.12 und 2a.10.1 und 2d.8; 1.12 und
2a.10.2 und 2d.1; 1.12 und 2a.10.2 und 2d.4; 1.12 und 2a.10.2 und 2d.5; 1.12 und 2a.10.2
 und 2d.8; 1.12 und 2a.11.12 und 2d.1; 1.12 und 2a.11.12 und 2d.4; 1.12 und 2a.11.12 und
 25 2d.5; 1.12 und 2a.11.12 und 2d.8; 1.12 und 2a.11.6 und 2d.1; 1.12 und 2a.11.6 und 2d.4;
1.12 und 2a.11.6 und 2d.5; 1.12 und 2a.11.6 und 2d.8, jeweils gegebenenfalls in Form
 ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer
 pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.:

- 30 Besonders bevorzugte Beispiele für Arzneimittelkombinationen der o.g. Gruppe D, sind
 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Kombinationen:
 Verbindungen 1.1 und 2a.1 und 2e.2; 1.1 und 2a.1 und 2e.3; 1.1 und 2a.1 und 2e.4; 1.1
 und 2a.1 und 2e.10; 1.1 und 2a.9.1 und 2e.2; 1.1 und 2a.9.1 und 2e.3; 1.1 und 2a.9.1 und
2e.4; 1.1 und 2a.9.1 und 2e.10; 1.1 und 2a.9.2 und 2e.2; 1.1 und 2a.9.2 und 2e.3; 1.1 und
 35 2a.9.2 und 2e.4; 1.1 und 2a.9.2 und 2e.10; 1.1 und 2a.10.1 und 2e.2; 1.1 und 2a.10.1 und

- 2e.3; 1.1 und 2a.10.1 und 2e.4; 1.1 und 2a.10.1 und 2e.10; 1.1 und 2a.10.2 und 2e.2; 1.1 und 2a.10.2 und 2e.3; 1.1 und 2a.10.2 und 2e.4; 1.1 und 2a.10.2 und 2e.10; 1.1 und 2a.11.1 und 2e.2; 1.1 und 2a.11.1 und 2e.3; 1.1 und 2a.11.1 und 2e.4; 1.1 und 2a.11.1 und 2e.10; 1.1 und 2a.11.6 und 2e.2; 1.1 und 2a.11.6 und 2e.3; 1.1 und 2a.11.6 und 2e.4; 1.1 und 2a.11.6 und 2e.10; 1.12 und 2a.1 und 2e.2; 1.12 und 2a.1 und 2e.3; 1.12 und 2a.1 und 2e.4; 1.12 und 2a.1 und 2e.10; 1.12 und 2a.9.1 und 2e.2; 1.12 und 2a.9.1 und 2e.3; 1.12 und 2a.9.1 und 2e.4; 1.12 und 2a.9.1 und 2e.10; 1.12 und 2a.9.2 und 2e.2; 1.12 und 2a.9.2 und 2e.3; 1.12 und 2a.9.2 und 2e.4; 1.12 und 2a.9.2 und 2e.10; 1.12 und 2a.10.1 und 2e.2; 1.12 und 2a.10.1 und 2e.3; 1.12 und 2a.10.1 und 2e.4; 1.12 und 2a.10.1 und 2e.10; 1.12 und 2a.10.2 und 2e.2; 1.12 und 2a.10.2 und 2e.3; 1.12 und 2a.10.2 und 2e.4; 1.12 und 2a.10.2 und 2e.10; 1.12 und 2a.11.12 und 2e.2; 1.12 und 2a.11.12 und 2e.3; 1.12 und 2a.11.12 und 2e.4; 1.12 und 2a.11.12 und 2e.10; 1.12 und 2a.11.6 und 2e.2; 1.12 und 2a.11.6 und 2e.3; 1.12 und 2a.11.6 und 2e.4; 1.12 und 2a.11.6 und 2e.10, jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und
- 15 gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.:

Besonders bevorzugte Beispiele für Arzneimittelkombinationen der o.g. Gruppe E, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Kombinationen:

- 20 Verbindungen 1.1 und 2c.8 und 2b.2; 1.1 und 2c.8 und 2b.4; 1.1 und 2c.8 und 2b.11; 1.1 und 2c.8 und 2b.19; 1.1 und 2c.9 und 2b.2; 1.1 und 2c.9 und 2b.4; 1.1 und 2c.9 und 2b.11; 1.1 und 2c.9 und 2b.19; 1.1 und 2c.10 und 2b.2; 1.1 und 2c.10 und 2b.4; 1.1 und 2c.10 und 2b.11; 1.1 und 2c.10 und 2b.19; 1.1 und 2c.11 und 2b.2; 1.1 und 2c.11 und 2b.4; 1.1 und 2c.11 und 2b.11; 1.1 und 2c.11 und 2b.19; 1.1 und 2c.17 und 2b.2; 1.1 und 2c.17 und 2b.4; 1.1 und 2c.17 und 2b.11; 1.1 und 2c.17 und 2b.19; 1.12 und 2c.8 und 2b.2; 1.12 und 2c.8 und 2b.4; 1.12 und 2c.8 und 2b.11; 1.12 und 2c.8 und 2b.19; 1.12 und 2c.9 und 2b.2; 1.12 und 2c.9 und 2b.4; 1.12 und 2c.9 und 2b.11; 1.12 und 2c.9 und 2b.19; 1.12 und 2c.10 und 2b.2; 1.12 und 2c.10 und 2b.4; 1.12 und 2c.10 und 2b.11; 1.12 und 2c.10 und 2b.19; 1.12 und 2c.11 und 2b.2; 1.12 und 2c.11 und 2b.4; 1.12 und 2c.11 und 2b.11; 1.12 und 2c.11 und 2b.19, 1.12 und 2c.17 und 2b.2; 1.12 und 2c.17 und 2b.4; 1.12 und 2c.17 und 2b.11; 1.12 und 2c.17 und 2b.19, jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

Besonders bevorzugte Beispiele für Arzneimittelkombinationen der o.g. Gruppe F, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend den folgenden Kombinationen:

Verbindungen 1.1 und 2d.1 und 2b.2; 1.1 und 2d.1 und 2b.4; 1.1 und 2d.1 und 2b.11; 1.1 und 2d.1 und 2b.19; 1.1 und 2d.4 und 2b.2; 1.1 und 2d.4 und 2b.4; 1.1 und 2d.4 und 2b.11; 1.1 und 2d.4 und 2b.19; 1.1 und 2d.5 und 2b.2; 1.1 und 2d.5 und 2b.4; 1.1 und 2d.5 und 2b.11; 1.1 und 2d.5 und 2b.19; 1.1 und 2d.8 und 2b.2; 1.1 und 2d.8 und 2b.4; 1.1 und 2d.8 und 2b.11; 1.1 und 2d.8 und 2b.19; 1.12 und 2d.1 und 2b.2; 1.12 und 2d.1 und 2b.4; 1.12 und 2d.1 und 2b.11; 1.12 und 2d.1 und 2b.19; 1.12 und 2d.4 und 2b.2; 1.12 und 2d.4 und 2b.4; 1.12 und 2d.4 und 2b.11; 1.12 und 2d.4 und 2b.19; 1.12 und 2d.5 und 2b.2; 1.12 und 2d.5 und 2b.4; 1.12 und 2d.5 und 2b.11; 1.12 und 2d.5 und 2b.19; 1.12 und 2d.8 und 2b.2; 1.12 und 2d.8 und 2b.4; 1.12 und 2d.8 und 2b.11; 1.12 und 2d.8 und 2b.19, jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

15

Besonders bevorzugte Beispiele für Arzneimittelkombinationen der o.g. Gruppe G, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Kombinationen:

Verbindungen 1.1 und 2e.2 und 2b.2; 1.1 und 2e.2 und 2b.4; 1.1 und 2e.2 und 2b.11; 1.1 und 2e.2 und 2b.19; 1.1 und 2e.3 und 2b.2; 1.1 und 2e.3 und 2b.4; 1.1 und 2e.3 und 2b.11; 1.1 und 2e.3 und 2b.19; 1.1 und 2e.4 und 2b.2; 1.1 und 2e.4 und 2b.4; 1.1 und 2e.4 und 2b.11; 1.1 und 2e.4 und 2b.19; 1.1 und 2e.10 und 2b.2; 1.1 und 2e.10 und 2b.4; 1.1 und 2e.10 und 2b.11; 1.1 und 2e.10 und 2b.19; 1.12 und 2e.2 und 2b.2; 1.12 und 2e.2 und 2b.4; 1.12 und 2e.2 und 2b.11; 1.12 und 2e.2 und 2b.19; 1.12 und 2e.3 und 2b.2; 1.12 und 2e.3 und 2b.4; 1.12 und 2e.3 und 2b.11; 1.12 und 2e.3 und 2b.19; 1.12 und 2e.4 und 2b.2; 1.12 und 2e.4 und 2b.4; 1.12 und 2e.4 und 2b.11; 1.12 und 2e.4 und 2b.19; 1.12 und 2e.10 und 2b.2; 1.12 und 2e.10 und 2b.4; 1.12 und 2e.10 und 2b.11; 1.12 und 2e.10 und 2b.19, jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

20
25
30

Besonders bevorzugte Beispiele für Arzneimittelkombinationen der o.g. Gruppe H, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Kombinationen:

Verbindungen 1.1 und 2c.8 und 2d.1; 1.1 und 2c.8 und 2d.4; 1.1 und 2c.8 und 2d.5; 1.1 und 2c.8 und 2d.8; 1.1 und 2c.9 und 2d.1; 1.1 und 2c.9 und 2d.4; 1.1 und 2c.9 und 2d.5; 1.1 und 2c.9 und 2d.8; 1.1 und 2c.10 und 2d.1; 1.1 und 2c.10 und 2d.4; 1.1 und 2c.10 und

35

- 2d.5; 1.1 und 2c.10 und 2d.8; 1.1 und 2c.11 und 2d.1; 1.1 und 2c.11 und 2d.4; 1.1 und 2c.11 und 2d.5; 1.1 und 2c.11 und 2d.8; 1.1 und 2c.17 und 2d.1; 1.1 und 2c.17 und 2d.4; 1.1 und 2c.17 und 2d.5; 1.1 und 2c.17 und 2d.8; 1.12 und 2c.8 und 2d.1; 1.12 und 2c.8 und 2d.4; 1.12 und 2c.8 und 2d.5; 1.12 und 2c.8 und 2d.8; 1.12 und 2c.9 und 2d.1; 1.12 und 2c.9 und 2d.4; 1.12 und 2c.9 und 2d.5; 1.12 und 2c.9 und 2d.8; 1.12 und 2c.10 und 2d.1; 1.12 und 2c.10 und 2d.4; 1.12 und 2c.10 und 2d.5; 1.12 und 2c.10 und 2d.8; 1.12 und 2c.11 und 2d.1; 1.12 und 2c.11 und 2d.4; 1.12 und 2c.11 und 2d.5; 1.12 und 2c.11 und 2d.8; 1.12 und 2c.17 und 2d.1; 1.12 und 2c.17 und 2d.4; 1.12 und 2c.17 und 2d.5; 1.12 und 2c.17 und 2d.8; jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

Besonders bevorzugte Beispiele für Arzneimittelkombinationen der o.g. Gruppe I, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Kombinationen:

- Verbindungen 1.1 und 2c.8 und 2e.2; 1.1 und 2c.8 und 2e.3; 1.1 und 2c.8 und 2e.4; 1.1 und 2c.8 und 2e.10; 1.1 und 2c.9 und 2e.2; 1.1 und 2c.9 und 2e.3; 1.1 und 2c.9 und 2e.4; 1.1 und 2c.9 und 2e.10; 1.1 und 2c.10 und 2e.2; 1.1 und 2c.10 und 2e.3; 1.1 und 2c.10 und 2e.4; 1.1 und 2c.10 und 2e.10; 1.1 und 2c.11 und 2e.2; 1.1 und 2c.11 und 2e.3; 1.1 und 2c.11 und 2e.4; 1.1 und 2c.11 und 2e.10; 1.1 und 2c.17 und 2e.2; 1.1 und 2c.17 und 2e.3; 1.1 und 2c.17 und 2e.4; 1.1 und 2c.17 und 2e.10; 1.12 und 2c.8 und 2e.2; 1.12 und 2c.8 und 2e.3; 1.12 und 2c.8 und 2e.4; 1.12 und 2c.8 und 2e.10; 1.12 und 2c.9 und 2e.2; 1.12 und 2c.9 und 2e.3; 1.12 und 2c.9 und 2e.4; 1.12 und 2c.9 und 2e.10; 1.12 und 2c.10 und 2e.2; 1.12 und 2c.10 und 2e.3; 1.12 und 2c.10 und 2e.4; 1.12 und 2c.10 und 2e.10; 1.12 und 2c.11 und 2e.2; 1.12 und 2c.11 und 2e.3; 1.12 und 2c.11 und 2e.4; 1.12 und 2c.11 und 2e.10; 1.12 und 2c.17 und 2e.2; 1.12 und 2c.17 und 2e.3; 1.12 und 2c.17 und 2e.4; 1.12 und 2c.17 und 2e.10; jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

- Besonders bevorzugte Beispiele für Arzneimittelkombinationen der o.g. Gruppe J, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Kombinationen:
- Verbindungen 1.1 und 2d.1 und 2e.2; 1.1 und 2d.1 und 2e.3; 1.1 und 2d.1 und 2e.4; 1.1 und 2d.1 und 2e.10; 1.1 und 2d.4 und 2e.2; 1.1 und 2d.4 und 2e.3; 1.1 und 2d.4 und 2e.4; 1.1 und 2d.4 und 2e.10; 1.1 und 2d.5 und 2e.2; 1.1 und 2d.5 und 2e.3; 1.1 und 2d.5 und 2e.4; 1.1 und 2d.5 und 2e.10; 1.1 und 2d.8 und 2e.2; 1.1 und 2d.8 und 2e.3; 1.1 und 2d.8 und 2e.4; 1.1 und 2d.8 und 2e.10; jeweils gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

- und 2e.4; 1.1 und 2d.8 und 2e.10; 1.12 und 2d.1 und 2e.2; 1.12 und 2d.1 und 2e.3; 1.12 und 2d.1 und 2e.4; 1.12 und 2d.1 und 2e.10; 1.12 und 2d.4 und 2e.2; 1.12 und 2d.4 und 2e.3; 1.12 und 2d.4 und 2e.4; 1.12 und 2d.4 und 2e.10; 1.12 und 2d.5 und 2e.2; 1.12 und 2d.5 und 2e.3; 1.12 und 2d.5 und 2e.4; 1.12 und 2d.5 und 2e.10; 1.12 und 2d.8 und 2e.2;
5 1.12 und 2d.8 und 2e.3; 1.12 und 2d.8 und 2e.4; 1.12 und 2d.8 und 2e.10, jeweils
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und
gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate
und/oder Hydrate.
- 10 Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung sind all diejenigen im Rahmen der
vorliegenden Erfindung offenbarten Arzneimittelkombinationen, die die Verbindungen der
Formel 1 in Form Ihrer R-Enantiomere enthalten.

- Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte
15 Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt:
Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl
oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu
verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl
alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl n-
20 Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

- Als Cycloalkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, alicyclische Gruppen mit 3
bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Hierbei handelt es sich um die Gruppen Cyclopropyl,
Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist
25 im Rahmen der vorliegenden Erfindung Cyclopropyl.

- Als Alkylengruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte
zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise
werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

- 30 Als Alkylen-Halogen-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und
unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die
ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt zweifach durch ein Halogen substituiert sind.
Dementsprechend werden als Alkylen-OH-Gruppen, soweit nicht anders angegeben,
35 verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

71

bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch ein Hydroxy substituiert sind.

Als Alkyloxygruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und
5 unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methylox, Ethyloxy, Propyloxy oder Butyloxy. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen
10 Propyloxy und Butyloxy alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyloxy n-Propyloxy und iso-Propyloxy, Butyloxy umfaßt iso-Butyloxy, sec. Butyloxy und tert.-Butyloxy etc. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyloxy auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen
15 dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

Als Alkylen-alkyloxy-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die
20 ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch eine Alkyloxygruppe substituiert sind.

Als -O-CO-Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über eine Estergruppe verknüpft sind. Dabei sind die Alkylgruppen direkt an den
25 Carbonylkohlenstoff der Estergruppe gebunden. In analoger Art und Weise ist die Bezeichnung -O-CO-Alkyl-Halogen-gruppe zu verstehen. Die Gruppe -O-CO-CF₃ steht für Trifluoracetat.

Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod.
30 Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor und Brom als bevorzugte Halogene. Die Gruppe CO bezeichnet eine Carbonylgruppe.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird unter Arzneimittelkombination der Komponenten 1 und 2 die gemeinsame Applikation beider Wirkstoffe in einer einzigen
35 Darreichungsform bzw. Formulierung oder die getrennte Applikationen der beiden

Wirkstoffe in getrennten Darreichungsformen verstanden. Werden die Wirkstoffe 1 und 2 in getrennten Darreichungsformen appliziert, kann diese getrennte Applikation gleichzeitig oder zeitlich abgestuft, das heißt nacheinander erfolgen.

- 5 Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Arzneimittelkombinationen, welche neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten. Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Arzneimittel, welche neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff
10 enthalten.

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen der Wirkstoffe 1 zur Herstellung eines ferner einen oder mehrere, bevorzugt einen Wirkstoff 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und
15 obstruktiven Atemwegserkrankungen, zur Hemmung verfrüht einsetzender Wehen in der Geburtshilfe (Tokolyse), zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus im Herzen bei atrioventrikulärem Block, zur Behebung bradykaler Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmikum), zur Therapie des Kreislaufschocks (Gefäßerweiterung und Steigerung des Herzzeitvolumens) sowie zur Behandlung von Juckreiz und Entzündungen der Haut.

- 20 Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen der Wirkstoffe 1 zur Herstellung eines ferner einen oder mehrere, bevorzugt einen Wirkstoff 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Obstruktive
25 Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese, Lungenemphyse unterschiedlicher Genese, Restriktive Lungenerkrankungen, Interstitielle Lungenerkrankungen, Zystische Fibrose, Bronchitiden unterschiedlicher Genese, Bronchiektasen, ARDS (adult respiratory distress syndrom) und alle Formen des Lungenödems.

- 30 Bevorzugt ist vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von obstruktiven Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Asthma Bronchiale, pädiatrisches Asthma, schweres Asthma, akuter Asthma-Anfall, chronische Bronchitis und COPD (chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung), wobei
35 die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma

Bronchiale und COPD erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
5 Lungenemphysemen die ihren Ursprung haben in COPD oder α 1-Proteinase-Inhibitor-Mangel.

Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
10 Restriktiven Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Allergische Alveolitis, durch berufliche Noxen ausgelöste restriktive Lungenerkrankungen wie Asbestose oder Silikose und Restriktion aufgrund von Lungentumoren, wie beispielsweise Lymphangiosis carcinomatosa, bronchoalveoläres Karzinom und Lymphome.

15 Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Interstitiellen Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus infektiös bedingte Pneumonien, wie beispielsweise aufgrund einer Infektion mit Viren,
20 Bakterien, Pilzen, Protozoen, Helminthen oder anderen Erregern, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese, wie beispielsweise Aspiration und Linksherzinsuffizienz, Strahlen-induzierte Pneumonitis oder Fibrose, Kollagenosen, wie beispielsweise Lupus erythematodes, systemische Sklerodermie oder Sarkoidose, Granulomatosen, wie beispielsweise Morbus Boeck, idiopathische interstitielle Pneumonie oder idiopathische
25 pulmonäre Fibrose (IPF).

Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
30 Zystischer Fibrose bzw. Mukoviszidose.

Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
Bronchitiden, wie beispielsweise Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion, Allergische Bronchitis und Toxische Bronchitis.

35

Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchiektasen.

- 5 Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ARDS (adult respiratory distress syndrom).

- 10 Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenödemen, beispielsweise toxischer Lungenödeme nach Aspiration oder Inhalation von toxischen Substanzen und Fremdstoffen.

- 15 Besonders bevorzugt betrifft die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD. Von besonderer Bedeutung ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur einmal täglichen Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, besonders bevorzugt zur einmal täglichen Behandlung von
20 Asthma oder COPD.

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen eines Wirkstoffs der Formel 1 in Kombination mit therapeutisch wirksamen Mengen eines Wirkstoffs 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer der
25 vorstehend genannten Erkrankungen.

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung einer der vorstehend genannten Erkrankungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass therapeutisch wirksame Mengen eines Wirkstoffs der Formel 1 in Kombination mit
30 therapeutisch wirksamen Mengen eines Wirkstoffs 2 appliziert werden.

- Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen können pro Einmalgabe beispielsweise 0,1 - 1000 µg einer Verbindung der Formel 1 appliziert werden. Bevorzugt werden pro Einmalgabe 1 - 500 µg, besonders bevorzugt 3 - 100 µg der Verbindung der
35 Formel 1 appliziert, wobei ein Dosierungsbereich von 5 - 75 µg, bevorzugt von 7 - 50 µg

erfindungsgemäß bevorzugt ist. Besonders bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Arzneimittel in einer solchen Menge appliziert, dass pro Einmalgabe 9 - 40 µg, besonders bevorzugt 11 - 30 µg, ferner bevorzugt 12 - 25 µg der Verbindung der Formel 1 verabreicht werden. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu

5 beschränken, können pro Einmalgabe 5 µg, 7,5 µg, 10 µg, 12,5 µg, 15 µg, 17,5 µg, 20 µg, 22,5 µg, 25 µg, 27,5 µg, 30 µg, 32,5 µg, 35 µg, 37,5 µg, 40 µg, 42,5 µg, 45 µg, 47,5 µg, 50 µg, 52,5 µg, 55 µg, 57,5 µg, 60 µg, 62,5 µg, 65 µg, 67,5 µg, 70 µg, 72,5 µg oder 75 µg einer Verbindung der Formel 1 appliziert werden.

- 10 Die vorstehend genannten Dosierungen beziehen sich auf die Verbindungen der Formel 1 in Form ihrer freien Base. Werden die Verbindungen der Formel 1 in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze appliziert, sind aus vorstehend genannten Dosisbereichen die entsprechenden Dosisbereiche für die Säureadditionssalze unter Berücksichtigung des Molekulargewichts der verwendeten Säuren für den Fachmann
- 15 leicht berechenbar. Besonders bevorzugt, werden die Verbindungen der Formel 1 bei o.g. Dosisbereichen in Form der enantiomerenreinen Verbindungen, besonders bevorzugt in Form ihrer R-Enantiomere appliziert.

- Werden die Verbindungen der Formel 1 in Kombination mit einem Anticholinergikum 2a
- 20 appliziert, variiert die Menge des eingesetzten Anticholinergikums stark in Abhängigkeit von der Wahl des Wirkstoffs.

- Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken können im Falle des Tiotropiums 2a.1' solche Mengen an Anticholinergikum (2a.1') appliziert werden, dass pro Einmalgabe
- 25 0,1 - 80 µg, bevorzugt 0,5 - 60 µg, besonders bevorzugt etwa 1 - 50 µg 2a.1' enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 2,5 µg, 5 µg, 10 µg, 18 µg, 20 µg, 36 µg oder 40 µg 2a.1' appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 2a.1 oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für
- 30 den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Wird als erfindungsgemäß bevorzugtes Tiotropiumsalz 2a.1 beispielsweise Tiotropiumbromid verwendet, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 2a.1' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 2a.1: 3 µg, 6 µg, 12 µg, 21,7 µg, 24,1 µg, 43,3 µg und 48,1 µg 2a.1. Im Falle des Tiotropiums 2a.1' erfolgt die

Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- oder zweimal täglich, wobei die einmal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können im Falle des Kations 2a.2' solche Mengen an Anticholinergikum (2a.2') appliziert werden, dass pro Einmalgabe 1 - 500 µg, bevorzugt 5 - 300 µg, besonders bevorzugt 15-200 µg 2a.2' enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg oder 200 µg 2a.2' appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 2a.2 oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Oxitropiums 2a.2' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können im Falle des Kations 2a.3' solche Mengen an Anticholinergikum (2a.3') appliziert werden, dass pro Einmalgabe 1 - 500 µg, bevorzugt 5 - 300 µg, besonders bevorzugt 15-200 µg 2a.3' enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg oder 200 µg 2a.3' appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 2a.3 oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Flutropiums 2a.3' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können im Falle des Kations 2a.4' solche Mengen an Anticholinergikum (2a.4') appliziert werden, dass pro Einmalgabe 1 - 500 µg, bevorzugt 5 - 300 µg, besonders bevorzugt 20-200 µg 2a.4' enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu

beschränken, können pro Einmalgabe 20 μ g, 25 μ g, 30 μ g, 35 μ g, 40 μ g, 45 μ g, 50 μ g, 55 μ g, 60 μ g, 65 μ g, 70 μ g, 75 μ g, 80 μ g, 85 μ g, 90 μ g, 95 μ g, 100 μ g, 105 μ g, 110 μ g, 115 μ g, 120 μ g, 125 μ g, 130 μ g, 135 μ g, 140 μ g, 145 μ g, 150 μ g, 155 μ g, 160 μ g, 165 μ g, 170 μ g, 175 μ g, 180 μ g, 185 μ g, 190 μ g, 195 μ g oder 200 μ g 2a.4' appliziert werden. Die jeweils
5 entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 2a.4 oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Ipratropiums 2a.4' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal, besonders bevorzugt die dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders
10 bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können im Falle des Kations 2a.5' solche Mengen an Anticholinergikum (2a.5') appliziert werden, dass pro Einmalgabe 1 - 500 μ g, bevorzugt 5 - 300 μ g, besonders bevorzugt 15-200 μ g enthalten sind.
15 Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 15 μ g, 20 μ g, 25 μ g, 30 μ g, 35 μ g, 40 μ g, 45 μ g, 50 μ g, 55 μ g, 60 μ g, 65 μ g, 70 μ g, 75 μ g, 80 μ g, 85 μ g, 90 μ g, 95 μ g, 100 μ g, 105 μ g, 110 μ g, 115 μ g, 120 μ g, 125 μ g, 130 μ g, 135 μ g, 140 μ g, 145 μ g, 150 μ g, 155 μ g, 160 μ g, 165 μ g, 170 μ g, 175 μ g, 180 μ g, 185 μ g, 190 μ g, 195 μ g oder 200 μ g 2a.5' appliziert werden. Die jeweils
20 entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 2a.5 oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Glycopyrroniums 2a.5' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

25 Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können im Falle des Kations 2a.6' solche Mengen an Anticholinergikum (2a.6') appliziert werden, dass pro Einmalgabe 1000 - 6500 μ g, bevorzugt 2000 - 6000 μ g, besonders bevorzugt 3000 - 5500 μ g, besonders bevorzugt 4000 - 5000 μ g 2a.6' enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand
30 der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 3500 μ g, 3750 μ g, 4000 μ g, 4250 μ g, 4500 μ g, 4750 μ g, oder 5000 μ g 2a.6' appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 2a.6 oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Trosipiums 2a.6' erfolgt die
35 Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich,

wobei die zwei- bis dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle des Kations 2a.7' solche
5 Mengen an Anticholinergikum (2a.7') appliziert werden, dass pro Einmalgabe 50 -
1000µg, bevorzugt 100 - 800µg, besonders bevorzugt 200 - 700µg, besonders bevorzugt
300 - 600µg 2a.7' enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der
vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 300µg, 350µg,
400µg, 450µg, 500µg, 550µg, oder 600µg 2a.7' appliziert werden. Die jeweils
10 entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 2a.7' oder gegebenenfalls zum
Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions
leicht berechenbar. Im Falle des Kations 2a.7' erfolgt die Applikation der vorstehend
genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis dreimal täglich, wobei die ein- bis zweimal,
besonders bevorzugt die einmal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders
15 bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle der Kationen 2a.9' und
2a.10' solche Mengen an Anticholinergikum (2a.9' oder 2a.10') appliziert werden, dass
pro Einmalgabe 1 - 500µg, bevorzugt 5 - 300 µg, besonders bevorzugt 15-200 µg 2a.9'
20 oder 2a.10' enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden
Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg,
40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg,
105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg,
160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg 2a.9' oder 2a.10'
25 appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes
2a.9' oder 2a.10' oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind
für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle der Kationen
2a.9' oder 2a.10' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen
vorzugsweise ein- bis dreimal täglich, wobei die ein- bis zweimal, besonders bevorzugt die
30 einmal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle der Kationen 2a.11' bis
2a.13' solche Mengen an Anticholinergikum (2a.11', 2a.12' oder 2a.13') appliziert werden,
dass pro Einmalgabe 1 - 500µg, bevorzugt 5 - 300 µg, besonders bevorzugt 10-200 µg
35 2a.11', 2a.12' oder 2a.13' enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der

- vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 10 μ g, 15 μ g, 20 μ g, 25 μ g, 30 μ g, 35 μ g, 40 μ g, 45 μ g, 50 μ g, 55 μ g, 60 μ g, 65 μ g, 70 μ g, 75 μ g, 80 μ g, 85 μ g, 90 μ g, 95 μ g, 100 μ g, 105 μ g, 110 μ g, 115 μ g, 120 μ g, 125 μ g, 130 μ g, 135 μ g, 140 μ g, 145 μ g, 150 μ g, 155 μ g, 160 μ g, 165 μ g, 170 μ g, 175 μ g, 180 μ g, 185 μ g, 190 μ g, 195 μ g oder 200 μ g 2a.11',
5 2a.12' oder 2a.13' appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 2a.11, 2a.12 oder 2a.13 oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle der Kationen 2a.11, 2a.12 oder 2a.13 erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis dreimal täglich, wobei die ein- bis zweimal,
10 besonders bevorzugt die einmal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

- Werden die Verbindungen der Formel 1 in Kombination mit einem PDE IV-Inhibitor 2b appliziert, werden vorzugsweise etwa 1 - 10000 μ g 2b pro Einmalgabe appliziert.
15 Bevorzugt werden solche Mengen an 2b appliziert, dass pro Einmalgabe 10 - 5000 μ g, bevorzugt 50 - 2500 μ g, besonders bevorzugt 100-1000 μ g 2b enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 100 μ g, 115 μ g, 120 μ g, 125 μ g, 130 μ g, 135 μ g, 140 μ g, 145 μ g, 150 μ g, 155 μ g, 160 μ g, 165 μ g, 170 μ g, 175 μ g, 180 μ g, 185 μ g, 190 μ g, 195 μ g,
20 200 μ g, 205 μ g, 210 μ g, 215 μ g, 220 μ g, 225 μ g, 230 μ g, 235 μ g, 240 μ g, 245 μ g, 250 μ g, 255 μ g, 260 μ g, 265 μ g, 270 μ g, 275 μ g, 280 μ g, 285 μ g, 290 μ g, 295 μ g, 300 μ g, 305 μ g, 310 μ g, 315 μ g, 320 μ g, 325 μ g, 330 μ g, 335 μ g, 340 μ g, 345 μ g, 350 μ g, 355 μ g, 360 μ g, 365 μ g, 370 μ g, 375 μ g, 380 μ g, 385 μ g, 390 μ g, 395 μ g, 400 μ g, 405 μ g, 410 μ g, 415 μ g, 420 μ g, 425 μ g, 430 μ g, 435 μ g, 440 μ g, 445 μ g, 450 μ g, 455 μ g, 460 μ g, 465 μ g, 470 μ g,
25 475 μ g, 480 μ g, 485 μ g, 490 μ g, 495 μ g, 500 μ g, 505 μ g, 510 μ g, 515 μ g, 520 μ g, 525 μ g, 530 μ g, 535 μ g, 540 μ g, 545 μ g, 550 μ g, 555 μ g, 560 μ g, 565 μ g, 570 μ g, 575 μ g, 580 μ g, 585 μ g, 590 μ g, 595 μ g, 600 μ g, 605 μ g, 610 μ g, 615 μ g, 620 μ g, 625 μ g, 630 μ g, 635 μ g, 640 μ g, 645 μ g, 650 μ g, 655 μ g, 660 μ g, 665 μ g, 670 μ g, 675 μ g, 680 μ g, 685 μ g, 690 μ g, 695 μ g, 700 μ g, 705 μ g, 710 μ g, 715 μ g, 720 μ g, 725 μ g, 730 μ g, 735 μ g, 740 μ g, 745 μ g,
30 750 μ g, 755 μ g, 760 μ g, 765 μ g, 770 μ g, 775 μ g, 780 μ g, 785 μ g, 790 μ g, 795 μ g, 800 μ g, 805 μ g, 810 μ g, 815 μ g, 820 μ g, 825 μ g, 830 μ g, 835 μ g, 840 μ g, 845 μ g, 850 μ g, 855 μ g, 860 μ g, 865 μ g, 870 μ g, 875 μ g, 880 μ g, 885 μ g, 890 μ g, 895 μ g, 900 μ g, 905 μ g, 910 μ g, 915 μ g, 920 μ g, 925 μ g, 930 μ g, 935 μ g, 940 μ g, 945 μ g, 950 μ g, 955 μ g, 960 μ g, 965 μ g, 970 μ g, 975 μ g, 980 μ g, 985 μ g, 990 μ g, 995 μ g oder 1000 μ g 2b appliziert werden. Bei
35 gegebenenfalls zum Einsatz gelangenden Saureadditionssalzen von 2b ist die

entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes für den Fachmann je nach Wahl der Säure aus vorstehenden Werten leicht berechenbar.

Werden die Verbindungen der Formel 1 in Kombination mit einem Steroid 2c appliziert, werden vorzugsweise etwa 1 - 10000 μg 2c pro Einmalgabe appliziert. Bevorzugt werden solche Mengen an 2c appliziert, dass pro Einmalgabe 5 - 5000 μg , bevorzugt 5 - 2500 μg , besonders bevorzugt 10-1000 μg 2c enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 10 μg , 15 μg , 20 μg , 25 μg , 30 μg , 35 μg , 40 μg , 45 μg , 50 μg , 55 μg , 60 μg , 65 μg , 70 μg , 75 μg , 80 μg , 85 μg , 90 μg , 95 μg , 100 μg , 115 μg , 120 μg , 125 μg , 130 μg , 135 μg , 140 μg , 145 μg , 150 μg , 155 μg , 160 μg , 165 μg , 170 μg , 175 μg , 180 μg , 185 μg , 190 μg , 195 μg , 200 μg , 205 μg , 210 μg , 215 μg , 220 μg , 225 μg , 230 μg , 235 μg , 240 μg , 245 μg , 250 μg , 255 μg , 260 μg , 265 μg , 270 μg , 275 μg , 280 μg , 285 μg , 290 μg , 295 μg , 300 μg , 305 μg , 310 μg , 315 μg , 320 μg , 325 μg , 330 μg , 335 μg , 340 μg , 345 μg , 350 μg , 355 μg , 360 μg , 365 μg , 370 μg , 375 μg , 380 μg , 385 μg , 390 μg , 395 μg , 400 μg , 405 μg , 410 μg , 415 μg , 420 μg , 425 μg , 430 μg , 435 μg , 440 μg , 445 μg , 450 μg , 455 μg , 460 μg , 465 μg , 470 μg , 475 μg , 480 μg , 485 μg , 490 μg , 495 μg , 500 μg , 505 μg , 510 μg , 515 μg , 520 μg , 525 μg , 530 μg , 535 μg , 540 μg , 545 μg , 550 μg , 555 μg , 560 μg , 565 μg , 570 μg , 575 μg , 580 μg , 585 μg , 590 μg , 595 μg , 600 μg , 605 μg , 610 μg , 615 μg , 620 μg , 625 μg , 630 μg , 635 μg , 640 μg , 645 μg , 650 μg , 655 μg , 660 μg , 665 μg , 670 μg , 675 μg , 680 μg , 685 μg , 690 μg , 695 μg , 700 μg , 705 μg , 710 μg , 715 μg , 720 μg , 725 μg , 730 μg , 735 μg , 740 μg , 745 μg , 750 μg , 755 μg , 760 μg , 765 μg , 770 μg , 775 μg , 780 μg , 785 μg , 790 μg , 795 μg , 800 μg , 805 μg , 810 μg , 815 μg , 820 μg , 825 μg , 830 μg , 835 μg , 840 μg , 845 μg , 850 μg , 855 μg , 860 μg , 865 μg , 870 μg , 875 μg , 880 μg , 885 μg , 890 μg , 895 μg , 900 μg , 905 μg , 910 μg , 915 μg , 920 μg , 925 μg , 930 μg , 935 μg , 940 μg , 945 μg , 950 μg , 955 μg , 960 μg , 965 μg , 970 μg , 975 μg , 980 μg , 985 μg , 990 μg , 995 μg oder 1000 μg 2c appliziert werden. Bei gegebenenfalls zum Einsatz gelangenden Salzen oder Derivaten von 2c ist die entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes/Derivates für den Fachmann je nach Wahl des Salzes/Derivates aus vorstehenden Werten leicht berechenbar.

Werden die Verbindungen der Formel 1 in Kombination mit einem LTD4-Antagonisten 2d appliziert, werden vorzugsweise etwa 0,01 - 500 mg 2d pro Einmalgabe appliziert. Bevorzugt werden solche Mengen an 2d appliziert, dass pro Einmalgabe 0,1 - 250mg, bevorzugt 0,5 - 100 mg, besonders bevorzugt 1-50 mg 2d enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro

- Einmalgabe 1mg, 2,5mg, 5mg, 5,5mg, 7 mg, 7, 5mg, 10mg, 12,5mg, 15mg, 17,5mg, 20mg, 22,5mg, 25mg, 27,5mg, 30mg, 32,5mg, 35mg, 37,5mg, 40mg, 42,5mg, 45mg, 47,5mg oder 50mg 2d appliziert werden. Bei gegebenenfalls zum Einsatz gelangenden Säureadditionssalzen, Salzen oder Derivaten von 2d ist die entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes/Derivates für den Fachmann je nach Wahl des Salzes/Derivates aus vorstehenden Werten leicht berechenbar.

- Werden die Verbindungen der Formel 1 in Kombination mit einem EGFR-Hemmer 2e appliziert, werden vorzugsweise etwa 100 - 15000 μg 2e pro Einmalgabe appliziert.
- Bevorzugt werden solche Mengen an 2e appliziert, dass pro Einmalgabe 500 - 10000 μg , bevorzugt 750 - 8000 μg , besonders bevorzugt 1000-7000 μg 2e enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 1000 μg , 1150 μg , 1200 μg , 1250 μg , 1300 μg , 1350 μg , 1400 μg , 1450 μg , 1500 μg , 1550 μg , 1600 μg , 1650 μg , 1700 μg , 1750 μg , 1800 μg , 1850 μg , 1900 μg , 1950 μg , 2000 μg , 2050 μg , 2100 μg , 2150 μg , 2200 μg , 2250 μg , 2300 μg , 2350 μg , 2400 μg , 2450 μg , 2500 μg , 2550 μg , 2600 μg , 2650 μg , 2700 μg , 2750 μg , 2800 μg , 2850 μg , 2900 μg , 2950 μg , 3000 μg , 3050 μg , 3100 μg , 3150 μg , 3200 μg , 3250 μg , 3300 μg , 3350 μg , 3400 μg , 3450 μg , 3500 μg , 3550 μg , 3600 μg , 3650 μg , 3700 μg , 3750 μg , 3800 μg , 3850 μg , 3900 μg , 3950 μg , 4000 μg , 4050 μg , 4100 μg , 4150 μg , 4200 μg , 4250 μg , 4300 μg , 4350 μg , 4400 μg , 4450 μg , 4500 μg , 4550 μg , 4600 μg , 4650 μg , 4700 μg , 4750 μg , 4800 μg , 4850 μg , 4900 μg , 4950 μg , 5000 μg , 5050 μg , 5100 μg , 5150 μg , 5200 μg , 5250 μg , 5300 μg , 5350 μg , 5400 μg , 5450 μg , 5500 μg , 5550 μg , 5600 μg , 5650 μg , 5700 μg , 5750 μg , 5800 μg , 5850 μg , 5900 μg , 5950 μg , 6000 μg , 6050 μg , 6100 μg , 6150 μg , 6200 μg , 6250 μg , 6300 μg , 6350 μg , 6400 μg , 6450 μg , 6500 μg , 6550 μg , 6600 μg , 6650 μg , 6700 μg , 6750 μg , 6800 μg , 6850 μg , 6900 μg , 6950 μg , oder 7000 μg 2e appliziert werden. Bei gegebenenfalls zum Einsatz gelangenden Säureadditionssalzen von 2e ist die entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes für den Fachmann je nach Wahl der Säure aus vorstehenden Werten leicht berechenbar.
- Die beiden Wirkstoffkomponenten 1 und 2 können - zusammen oder räumlich getrennt - jeweils in an sich bekannter Weise inhalativ, oral, parenteral oder auf anderem Wege in weitestgehend üblichen Formulierungen wie beispielsweise Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Pulver und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder

Lösungsmittel, appliziert werden.

- Geeignete Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel 1 und 2 sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Pulver etc. Der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen.
- Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchezucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.
- Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.
- Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dichtungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.
- Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Lösevermittler bzw.

Hilflösungsmittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

- Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt. Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.
- 10 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfractionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate),
- 15 Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

- Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mit verwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den oben
- 20 genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

- Vorzugsweise wird auch bei getrennter Applikation der beiden Komponenten 1 und 2 zumindest die Komponente 1 inhalativ appliziert. Wird die Komponente 1 inhalativ appliziert, kann die Komponente 2 bei getrennter Gabe der beiden Wirkstoffe auch beispielsweise oral oder auch parenteral auf Basis im Stand der Technik üblicher Formulierungen wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Pulver und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel, appliziert werden.
- 30

35

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen allerdings inhalativ mittels einer einzigen, beide Wirkstoffe 1 und 2 enthaltenden oder mittels getrennter, jeweils nur einen der Wirkstoffe 1 und 2 enthaltenden, für die inhalative Anwendung geeigneter Darreichungsformen appliziert.

5

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht. Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit
10 physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der
15 vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen:

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im
20 Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten. Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen:
Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose,
25 Maltose, Trehalose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose, Trehalose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist.

30

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer
35 mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe

sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10 μm , besonders bevorzugt von 1 bis 6 μm , dem Hilfsstoff oder der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die 1 und 2 gegebenenfalls in Verbindung mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels des unter dem Namen Turbuhaler® bekannten Inhalators beziehungsweise mit Inhalatoren wie sie beispielsweise in der EP 237507 A offenbart werden, appliziert werden. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

Dieser Inhalator (Handihaler®) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlassöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3

und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12, sowie Luftdurchlasslöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

- 5 Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1 und 2 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen

10 **Wirkstoffkombinationen:**

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst
15 und die andere dispergiert enthalten sein können.

- Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt chlorierten und fluorierten Derivaten des
20 Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind Halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG11, TG12, TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben, wobei die Treibgase TG134a, TG227 und
25 Gemische derselben bevorzugt sind.

- Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All
30 diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

- Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2
35 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.

87

Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 μm , bevorzugt von 0,1 bis 6 μm , besonders bevorzugt von 1 bis 5 μm auf.

5

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, dass sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

15

20

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen:

Erfindungsgemäß treibgasfreie Inhalationslösungen enthalten beispielsweise wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische, gegebenenfalls ethanolische im Gemisch mit wässrigen Lösungsmitteln. Im Falle wässrig/ethanolischer Lösungsmittelgemische ist der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent Ethanol. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2 getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure,

25

30

35

Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls
5 können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

10

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

15 In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/100 ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/100 ml. Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

20 Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether,
25 Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt
30 entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die

35 Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern,

Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

- 5 Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

- 10 Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in
15 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

- 20 Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung
25 sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt zwischen 10 und 30 µL

- Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, dass der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen
30 Menge entspricht.

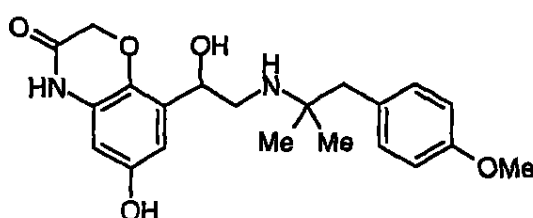
Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort



insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

- Die vorstehend genannten Vertreter der Wirkstoffe 2 sind im Stand der Technik bekannt.
 5 Die Verbindungen der Formel 1 sind dagegen noch nicht im Stand der Technik bekannt. Die nachstehend beschriebenen Synthesebeispiele dienen der Illustration möglicher synthetischer Zugänge zu den neuen Verbindungen der Formel 1. Sie sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweisen zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf den nachfolgend exemplarisch beschriebenen Gegenstand zu
 10 beschränken.

Beispiel 1.1: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



- 15 a) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Zu einer Lösung von 3.6 g 1,1-Dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)-ethylamin in 100 mL Ethanol werden bei 70°C 7.5 g (6-Benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glyoxalhydrat
 20 gegeben und man läßt 15 Minuten ruhen. Anschließend werden innerhalb von 30 Minuten bei 10 bis 20°C 1 g Natriumborhydrid zugesetzt. Es wird eine Stunde gerührt, mit 10 mL Aceton versetzt und über weitere 30 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 150 mL Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in 50 mL Methanol und 100 mL Ethylacetat gelöst und mit
 25 konz. Salzsäure sauer gestellt. Nach Zugabe von 100 mL Diethylether fällt das Produkt aus. Die Kristalle werden abfiltriert, gewaschen und in 50 mL Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 7 g (68%; Hydrochlorid); Schmp. = 232-234°C.

- 30 b) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

6.8 g der vorstehend erhaltenen Benzylverbindung werden in 125 mL Methanol unter Zusatz von 1 g Palladium auf Kohle (5%ig) bei Raumtemperatur und Normaldruck

hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Nach Umkristallisation des Rückstandes in 50 mL Aceton und etwas Wasser wird ein Feststoff erhalten, der abfiltriert und gewaschen wird.

Ausbeute: 5.0 g (89 %; Hydrochlorid); Schmp. = 155-160°C.

5

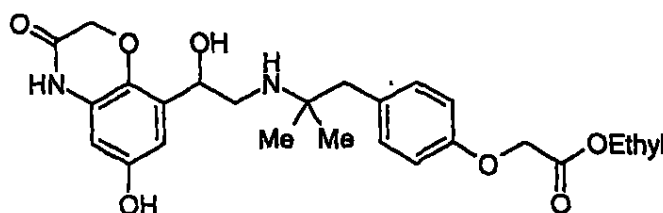
Die (R)- und (S)-Enantiomere von Beispiel 1.1 können aus dem Racemat beispielsweise mittels chiraler HPLC erhalten werden (z.B. Säule: Chirobiotic T der Firma Astec, 250 x 22.1 mm, 5 µm). Als mobile Phase kann Methanol mit 0.05 % Triethylamin und 0.05% Essigsäure verwendet werden. Die Retentionszeiten des R- bzw. S-Enantiomers liegen je nach Fluß zwischen 35 und 65 min, wobei das R-Enantiomer zuerst eluiert.

10

Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist das R-Enantiomer des Beispiels 1.1.

Beispiel 1.2: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzof[1,4]oxazin-3-on

15



a) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-benzyloxy-4H-benzof[1,4]oxazin-3-on

20

In Analogie zur unter Beispiel 1.1a) beschriebenen Vorgehensweise wird aus 15 g (6-Benzyloxy-4H-benzof[1,4]oxazin-3-on)-glyoxalhydrat und 11.8 g 1,1-Dimethyl-2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-ethylamin Hydrochlorid die Titelverbindung erhalten. Ausbeute: 16.5 g (69%, Hydrochlorid); Schmp. = 212-214°C.

25

b) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzof[1,4]oxazin-3-on

8 g des vorstehend erhaltenen Benzylalkohols werden in 100 mL Ethanol, 100 mL Methanol und 10 mL Wasser gelöst und in Gegenwart von 1 g Palladium auf Kohle (5%ig) hydriert. Nach Aufnahme der theoretisch berechneten Menge Wasserstoff wird der

30

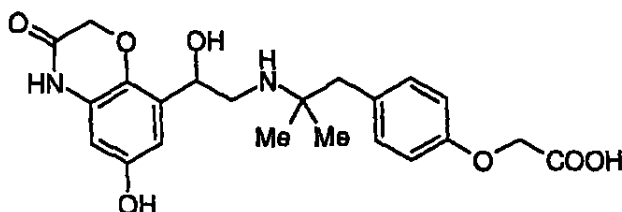
Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das beim Abdestillieren der Lösungsmittel auskristallisierende Produkt wird abgesaugt und gewaschen.

Ausbeute: 5.5 g (81%; Hydrochlorid); Schmp. = 137-140°C.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

5

Beispiel 1.3: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäure)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



10

11 g 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrochlorid (Beispiel 4a) werden in 125 mL Methanol gelöst und in Gegenwart von 1 g Palladium auf Kohle (5%ig) hydriert. Nach Aufnahme der theoretisch berechneten Menge an Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert. Zum Filtrat werden 2.6 g Natriumhydroxid gelöst in 20 mL Wasser gegeben. Man läßt 30 Minuten refluxieren, destilliert das Methanol ab und versetzt mit 10 mL Wasser, 20 mL n-Butanol und 3.9 mL Essigsäure. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

15

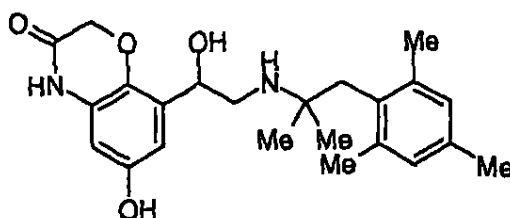
Ausbeute: 7 g (87%). Durch Umkristallisation aus 0.5 molarer Salzsäure wird das Hydrochlorid erhalten. Schmp. = 152°C.

20

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

25

Beispiel 1.4: 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



a) 1-(6-Benzoyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-ethanon

- 5 7.2 g (6-Benzoyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glyoxalhydrat und 3.6 g 1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamin werden eine Stunde in 100 mL Ethanol auf 70°C erwärmt. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 8.6 g (94%); Schmp. = 175°C.

10 b) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 8.6 g der nach der Vorschrift 1.4a) erhaltenen Schiffischen Base werden in 100 mL Ethanol und 20 mL THF gelöst, innerhalb von 30 min bei 10-20°C mit 0.7 g Natriumborhydrid versetzt und eine Stunde gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Aceton wird 30 Minuten nachgerührt und dann mit Ethylacetat und Wasser verdünnt. Das beim Ansäuern mit konz. Salzsäure auskristallisierende Produkt wird abfiltriert und gewaschen.
 15 Ausbeute: 7.4 g (80%, Hydrochlorid); Schmp. = 235°C (Zersetzung).

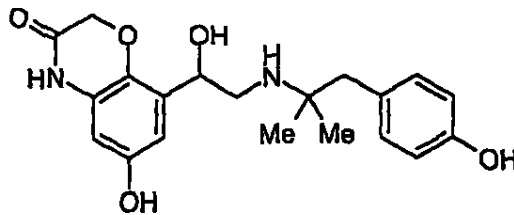
20 c) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 7.4 g der unter Stufe b) erhaltenen Benzylverbindung werden in 125 mL Methanol unter Zusatz von 1 g Palladium auf Kohle (5%ig) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das bei Zugabe von Aceton auskristallisierende Produkt wird abgesaugt und mit Aceton und
 25 Diethylether gewaschen. Ausbeute: 5 g (78%, Hydrochlorid); Schmp. 160°C (Zersetzung).

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

30

Beispiel 1.5: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



5 a) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Die Titelverbindung wird aus 10 g (6-Benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glyoxalhydrat und 4.6 g 1,1-Dimethyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamin analog zur Vorschrift für Beispiel 1.1a) hergestellt.

Ausbeute: 9.0 g (64%, Hydrochlorid); Schmp. = 255-258°C.

10

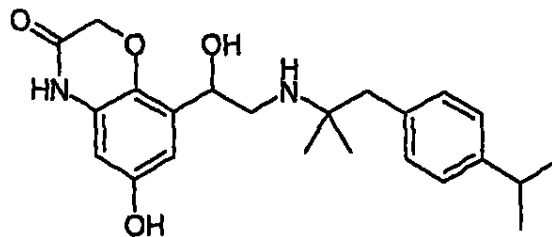
10 b) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

5.7 g des vorstehend erhaltenen Kupplungsproduktes werden in Gegenwart von 0.6 g Palladium auf Kohle (5%ig) in 100 mL Methanol hydriert. Nach Aufnahme der theoretisch berechneten Menge an Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird unter Erwärmung in Ethanol gelöst und dann mit Diethylether versetzt. Das ausfallende Produkt wird abgesaugt und einmal in Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 3.6 g (72%, Hydrochlorid); Schmp. = 159-162°C.

15

20 Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

25 Beispiel 1.6: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



a) 1-(4-Isopropyl-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Die Umsetzung einer Grignardverbindung, hergestellt aus 20 g (119 mmol)

4-Isopropylbenzylchlorid, mit 11.4 ml (155 mmol) Aceton liefert die Zielverbindung als farbloses Öl. Ausbeute: 13.0 g (57%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 193$.

5

b) N-[2-(4-Isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamid

Es wird eine Ritter-Reaktion mit 10.2 g (53 mmol) 1-(4-Isopropyl-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol in der für Beispiel 1.7b) beschriebenen Weise durchgeführt. Das

Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Natronlauge alkalisch gestellt,

10 wobei ein Feststoff ausfällt. Dieser wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 9.90 g (80%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 234$.

c) 2-(4-Isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Umsetzung von 9.80 g (42 mmol) N-[2-(4-Isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamid

15 in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 1.7c). Ausbeute: 7.00 g (71%, Hydrochlorid); Smp. 202-206°C.

d) 6-Benzoyloxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

20 2.18 g (6.1 mmol) Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1.1 g (5.8 mmol) 2-(4-Isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden eine Stunde bei 50-80°C in 40 mL Ethanol gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 0.24 g (6.3 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt. Man läßt eine Stunde rühren, verdünnt mit 5 mL Aceton und läßt weitere 30 Minuten rühren. Die Reaktionsmischung wird mit

25 Salzsäure angesäuert, mit 100 mL Wasser und 80 mL Ethylacetat versetzt und mit Ammoniak alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 20 mL Ethylacetat und 10 mL Wasser gelöst, mit konz. Salzsäure sauer gestellt und mit Diethylether verdünnt. Nach Zugabe einer Kristallisationshilfe wird der ausfallende Feststoff abgesaugt und

30 gewaschen. Weißer Feststoff. Ausbeute: 1.7 g (52 %, Hydrochlorid); Smp. 220-222°C.

e) 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

1.6 g (3.0 mmol) 6-Benzoyloxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on werden in Methanol gelöst und mit

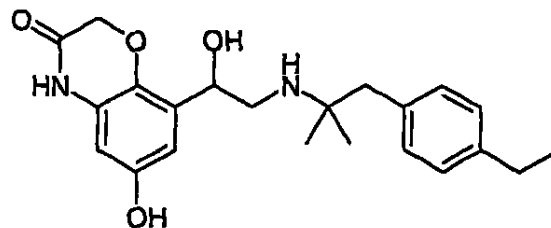
35

Palladium auf Kohle als Katalysator bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Isopropanol auskristallisiert. Weißer Feststoff. Ausbeute: 1.1 g (85%, Hydrochlorid); Smp. 248-250°C; Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 399$.

5

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

10 **Beispiel 1.7: 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylaminol]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on**



15 **a) 1-(4-Ethyl-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol**

Zu 39 mL einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Diethylether werden unter Kühlung mit dem Eisbad 14.8 g (90 mmol) 1-(4-Ethyl-phenyl)-propan-2-on, gelöst in Diethylether, so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 30°C steigt. Nach beendeter Zugabe lässt man die Reaktionsmischung 1.5 Stunden refluxieren und hydrolisiert dann mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Öl wird direkt weiter umgesetzt. Ausbeute: 15.5 g (90%).

25 **b) N-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamid**

Zu 15.5 g (87 mmol) 1-(4-Ethyl-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol in 4.8 mL (91 mmol) Acetonitril und 15 mL Eisessig werden innerhalb von 15 Minuten 6.2 mL konz. Schwefelsäure zugetropft, wobei die Temperatur auf 65°C ansteigt. Anschließend wird eine Stunde gerührt, mit Eiswasser verdünnt und mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Nach weiteren Rühren über 30 Minuten wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst, mit Natriumsulfat

getrocknet und eingeengt. Das zurückbleibende Öl versetzt man mit Petrolether, wobei ein Feststoff ausfällt, der abfiltriert und getrocknet wird. Ausbeute: 16.3 g (85%); Schmp. 90-92°C.

5

c) 2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

16.3 g (74 mmol) N-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamid und 8.0 g Kaliumhydroxid werden über 15 Stunden in 60 mL Ethylenglykol unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Eiswasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Zur Herstellung des Hydrochlorids wird das Rohprodukt in Acetonitril gelöst und nacheinander mit etherischer Salzsäure und Diethylether versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 11.0 g (69%, Hydrochlorid); Schmp. 165-167°C.

15

d) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(4-ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Die Zielverbindung wird in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 1.6d) aus 2.14 g (6.0 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1.0 g (5.6 mmol) 2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin hergestellt. Weißer Feststoff. Ausbeute: 1.7 g (54%, Hydrochlorid); Smp. 210-214°C.

20

e) 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Die Hydrogenolyse von 1.45 g (2.75 mmol) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(4-ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on nach der Vorschrift für Beispiel 1.6e) liefert die Zielverbindung in Form eines weißen Feststoffs. Ausbeute: 1.07 g (92%; Hydrochlorid); Smp. 266-269°C; Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 385$.

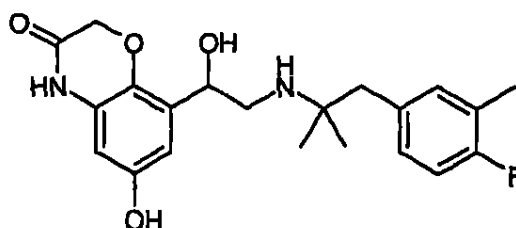
25

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

30

Beispiel 1.8: 8-{2-[2-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

35



a) 1-Fluor-2-methyl-4-(2-methyl-propenyl)-benzol

- 5 100 mL einer 0.5 molaren Lösung von 4-Fluor-3-methyl-phenylmagnesiumbromid in THF werden innerhalb von 30 Minuten mit 4.7 mL (50 mmol) Isopropylaldehyd versetzt, wobei die Temperatur auf 45°C ansteigt. Es wird 30 Minuten gerührt, 1 Stunde refluxiert und dann mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Nach Abtrennung der organischen Phase extrahiert man mit Diethylether. Die organischen Phasen werden
- 10 vereinigt, getrocknet und eingeeengt. Der so erhaltene Alkohol wird in 100 mL Toluol gelöst, mit 1 g p-Toluensulfonsäure Monohydrat versetzt und drei Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß erwärmt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen und mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird diese mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom
- 15 Lösungsmittel befreit. Eine fraktionierte Destillation des Rückstandes liefert das Produkt in Form einer farblosen Flüssigkeit (Sdp. 80-85°C/10 mbar). Ausbeute: 4.1 g (50%).

b) N-[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

- Zu 1.5 g (31 mmol) Natriumcyanid in 5 mL Eisessig werden bei 5-15°C 4.9 mL konz.
- 20 Schwefelsäure getropft. Anschließend wird die Mischung mit 3.9 g (24 mmol) 1-Fluor-2-methyl-4-(2-methyl-propenyl)-benzen, gelöst in 10 mL Eisessig, versetzt und 1 Stunde bei 50-60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Eiswasser verdünnt, mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmitteln befreit. Das so
- 25 erhaltene leicht gelbe Öl wird direkt weiter umgesetzt. Ausbeute: 4.3 g (87%).

c) 2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

- 4.3 g (20.6 mmol) N-[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid, 20 mL konz. Salzsäure und 20 mL Wasser werden über 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Man
- 30 verdünnt die Reaktionsmischung mit Wasser, stellt mit konz. Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Dichlormethan. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat

getrocknet und eingeeignet. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, mit etherischer Salzsäure versetzt und gekühlt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Weißer Feststoff. Ausbeute: 3.9 g (87%, Hydrochlorid); Schmp. 196-198°C.

5

d) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

1.10 g (3.1 mmol) Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.50 g (2.8 mmol) 2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden

10 analog zu der Vorschrift für Beispiel 1.6d) umgesetzt und aufgearbeitet. Weißer Feststoff. Ausbeute: 0.75 g (47%, Hydrochlorid); Smp. 228-230°C.

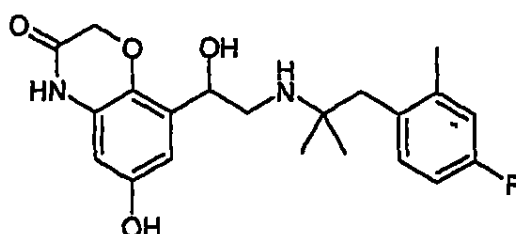
e) 8-{2-[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

15 Die Hydrierung von 0.70 g (1.4 mmol) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on liefert die Zielverbindung als weißen Feststoff. Ausbeute: 0.50 g (87%, Hydrochlorid); Smp. 278-280°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 389$.

20 Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 1.9: 8-{2-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

25



a) Essigsäure-1-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-methyl-propyl ester

30 500 mL einer 0.5 molaren Lösung von 4-Fluor-6-methylphenylmagnesiumbromid und 23.2 mL (260 mmol) Isopropylaldehyd werden analog zu Beispiel 1.8a) umgesetzt. Nach

Hydrolyse mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der so erhaltene Alkohol wird dann in 50 mL Acetanhydrid gelöst, mit 1 mL konz. Schwefelsäure versetzt und drei Stunden unter Rückfluß gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen, eine weitere Stunde gerührt und alkalisch gestellt. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet die organischen Phasen mit Natriumsulfat und destilliert die Lösungsmittel ab. Eine fraktionierte Destillation des Rückstands liefert das Produkt in Form einer farblosen Flüssigkeit (Sdp. 105-110°C/8 mbar). Ausbeute: 29.0 g (52%).

10

b) N-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

29.0 g (130 mmol) Essigsäure-1-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-methyl-propyl ester werden analog zur Vorschrift für Beispiel 1.8b) umgesetzt und aufgearbeitet. Gelbes Öl. Ausbeute: 27.0 g (99%).

15

c) 2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Zur Herstellung des Amins werden 27.0 g (130 mmol) N-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid wie in der Vorschrift für Beispiel 1.8c) beschrieben umgesetzt. Weißer Feststoff. Ausbeute: 15.5 g (55%, Hydrochlorid); Smp. 277-280°C.

20

d) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-[4-fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

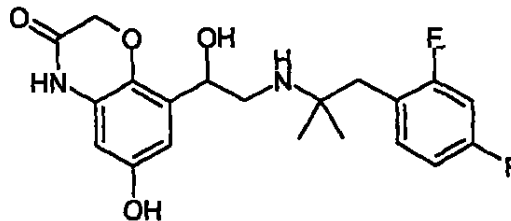
Darstellung in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 1.6d) aus 0.95 g (2.66 mmol) Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.43 g (2.37 mmol) 2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin. Ausbeute: 0.75 g (55%, Hydrochlorid); Smp. 233-236°C.

e) 8-{2-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Die Debenzylierung von 0.70 g (1.36 mmol) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-[4-fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on liefert die Zielverbindung in Form eines weißen Feststoffs. Ausbeute: 0.50 g (87%, Hydrochlorid); Smp. 278-280°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 389$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

5 Beispiel 1.10: 8-{2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



10 a) 1-(2,4-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Zu einer Lösung von 500 mL 0.25 molarem 2,4-Difluorbenzylmagnesiumbromid in Diethylether werden innerhalb von 20 Minuten 11.0 mL Aceton, verdünnt mit 50 mL Diethylether, zugetropft. Anschließend wird 1.5 Stunden unter Rückfluß gerührt und dann mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die Etherphase wird abgetrennt, mit
15 Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die fraktionierte Destillation des Rückstands liefert den Alkohol als farblose Flüssigkeit (Sdp. 70-73°C/ 2 mmbar). Ausbeute: 20.0 g (86%).

b) N-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

20 Ritter-Reaktion mit 20 g (110 mmol) 1-(2,4-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol nach dem für Beispiel 1.8b) beschriebenen Verfahren. Gelbes Öl. Ausbeute: 22.0 g (94%).

c) 2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Umsetzung von 22.0 g (100 mmol) N-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 1.8c). Ausbeute: 16.0 g (72%,
25 Hydrochlorid); Smp. 201-203°C.

d) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-(2,4-difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

30 Umsetzung von 0.89 g (2.49 mmol) Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.40 g (2.16 mmol) 2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-

ethylamin in der für Beispiel 1.6d) beschriebenen Weise. Ausbeute: 0.80 g (62%, Hydrochlorid); Smp. 245-247°C.

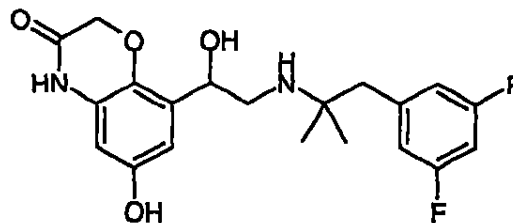
5 e) 8-{2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Die Hydrogenolyse von 0.70 g (1.35 mmol) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-(2,4-difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on liefert die Zielverbindung als weißen Feststoff. Ausbeute: 0.48 g (83%, Hydrochlorid); Smp. 279-280°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 393$.

10

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

15 Beispiel 1.11: 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



20 a) 1-(3,5-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Die Zielverbindung wird durch Umsetzung einer Grignardverbindung, hergestellt aus 25.0 g (121 mmol) 3,5-Difluorbenzylbromid, mit 12.6 mL (171 mmol) Aceton erhalten. Gelbes Öl. Ausbeute: 13.5 g (60%).

25 b) 2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Die Ritter-Reaktion von 5.5 g (29.5 mmol) 1-(3,5-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol und 1.8 g Natriumcyanid liefert 7.0 g Formamid, das zur Abspaltung der Formylgruppe mit Salzsäure behandelt wird. Leicht gelbes Öl. Ausbeute: 4.6 g (75%).

30 c) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-(3,5-difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Darstellung aus 1.73 g (4.84 mmol) Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.80 g (4.32 mmol) 2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin in der üblichen Weise. Ausbeute: 1.50 g (58 %, Hydrochlorid); Smp. 240-244°C.

5

d) 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Hydrogenolyse von 1.30 g (2.43 mmol) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(3,5-difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

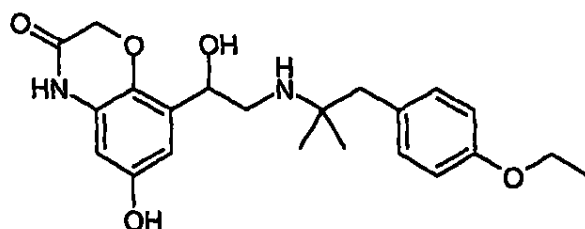
10 liefert die Zielverbindung als weißen Feststoff. Ausbeute: 0.90 g (86%, Hydrochlorid); Smp. 150-158°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 393$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

15

Beispiel 1.12: 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

20



a) [2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäure benzylester

15.0 g (50 mmol) [2-(4-Hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
25 werden mit 7.5 mL (92 mmol) Ethyliodid und 21 g (150 mmol) Kaliumcarbonat über 10 Stunden bei 90-100°C geführt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat versetzt, zweimal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel bleibt ein gelbes Öl (15.0 g, 92%) zurück, das direkt weiter umgesetzt wird.

30

b) 2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Eine Lösung von 15.0 g (49 mmol) [2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäurebenzylester in 100 mL Eisessig wird mit 2 g Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und anschließend bei 5 bar und 40 bis 50°C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird in Acetonitril gelöst und mit etherischer Salzsäure angesäuert. Der nach Zugabe von Diethylether ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 8.8 g (Hydrochlorid, 84%); Schmp. 198-200°C.

10

c) 6-Benzyl-oxy-8-{2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

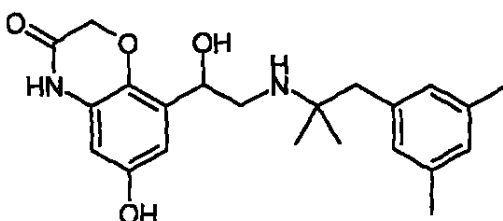
2.14 g (6.0 mmol) 6-Benzyl-oxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1.0 g (5.2 mmol) 2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden in 40 mL Ethanol eine Stunde bei 50-80°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 0.23 g (6.0 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und man läßt über eine weitere Stunde rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 5 ml Aceton versetzt, 30 Minuten gerührt, mit Eisessig angesäuert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und Ethylacetat versetzt und alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird wieder in Ethylacetat und Wasser gelöst, mit konz. Salzsäure versetzt und mit Diethylether verdünnt. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Weißer Feststoff. Ausbeute: 2.0 g (61%, Hydrochlorid); Smp. 214-216°C.

d) 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

1.5 g (2.8 mmol) 6-Benzyl-oxy-8-{2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 80 mL Methanol werden mit 250 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird in 5 mL Ethanol durch Erwärmen gelöst, angeimpft und mit Ethylacetat verdünnt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und gewaschen. Weißer Feststoff. Ausbeute 1.0 g (83%, Hydrochlorid); Smp. 232-235°C; Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 401$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

- 5 Beispiel 1.13: 8-{2-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



- 10 a) 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-2-methyl-propanol-2-ol
Erhalten aus der Umsetzung von (3,5-Dimethyl-phenyl)-essigsäureethylester mit Methylmagnesiumbromid.
- b) 2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin
15 Durch Umsetzung von 6.00 g (34 mmol) 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-2-methyl-propanol-2-ol und 2.00 g (41 mmol) Natriumcyanid in einer Ritter-Reaktion werden 2.40 g 2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylformamid (35% Ausbeute) erhalten. Zur Freisetzung des Amins wird das Formamid (2.40 g, 11.7 mmol) mit Salzsäure behandelt. Die Durchführung und Aufarbeitung erfolgen in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 1.8c). Öl.
20 Ausbeute: 1.70 g (82%); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ \approx 178$.
- c) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
Darstellung in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 1.6d) aus 1.47 g (4.1 mmol)
25 Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.65 g (3.7 mmol) 2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin. Ausbeute: 1.1 g (51 %, Hydrochlorid); Smp. 220-222°C.
- d) 8-{2-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
30

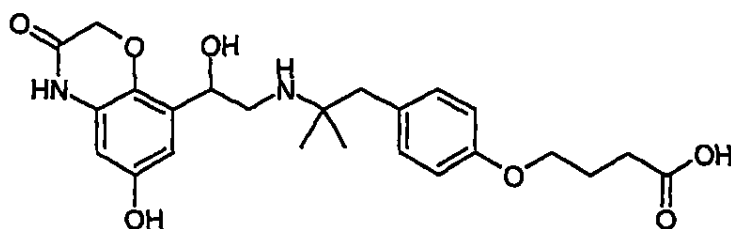
Die Zielverbindung wurde nach Hydrogenolyse von 0.90 g (1.71 mmol) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und Umkristallisation des Rohproduktes aus Isopropanol erhalten. Weißer Feststoff. Ausbeute: 0.50 g (69%, Hydrochlorid); Smp. 235-238°C;

5 Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 385$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

10

Beispiel 1.14: 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure



15

a) 4-[4-(2-Amino-2-methyl-propyl)-phenoxy]-buttersäureethylester

4.5 g (15.0 mmol) [2-(4-Hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäure benzyl ester, 2.3 mL (16.0 mmol) 4-Brom-buttersäureethylester, 2.3 g (16.6 mmol) Kaliumcarbonat und 0.3 g (1.8 mmol) Kaliumiodid in 20 mL Dimethylformamid werden 13 h Stunden bei

20 120°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit Wasser, Natriumhydroxid-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Den Rückstand reinigt man

chromatographisch (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1). Es werden 5.0 g eines gelben Öls isoliert, das in 50 mL Essigsäure gelöst wird und mit 1.0 g Palladium auf Kohle

25 als Katalysator bei 40°C und 3 bar hydriert wird. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und mit ethenischer Salzsäure versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 2.9 g (66% über zwei Stufen, Hydrochlorid); Smp. = 103-105°C.

30 b) 4-(4-{2-[2-(6-Benzoyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäureethylester

- 1.20 g (3.36 mmol) Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.90 g (3.22 mmol) 4-[4-(2-Amino-2-methyl-propyl)-phenoxy]-buttersäureethylester werden in der für Beispiel 1.6d) beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wird in 10 mL Ethylacetat und 10 mL Wasser gelöst und unter Rühren mit Oxalsäure versetzt. Die Lösung verdünnt man mit Diethylether und der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Ausbeute: 1.20 g (54%, Oxalat); Smp. 223-227°C.

c) 4-(4-{2-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure

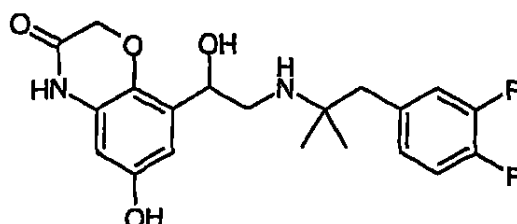
- 10 Eine Lösung von 1.00 g (1.73 mmol) 4-(4-{2-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäureethylester in 25 mL Methanol wird mit 2.5 mL 1 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt, 30 Minuten refluxiert und dann mit 1 N Salzsäure neutralisiert. Die Lösung wird eingeeengt und das zurückbleibende Öl durch Erwärmen in 5 mL n-Butanol gelöst. Nach
- 15 Zugabe einer Kristallisationshilfe fällt ein Feststoff aus, der abgesaugt und mit Aceton und Diethylether gewaschen wird. Ausbeute: 0.75 g (79%); Smp. 216-218°C.

d) 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure

- 20 0.70 g (1.28 mmol) 4-(4-{2-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure werden in 25 mL Methanol und 2 mL Essigsäure gelöst und in Gegenwart von 150 mg Palladium auf Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt erhält man durch Kristallisation
- 25 aus einem Methanol/Aceton-Gemisch. Ausbeute: 0.40 g (68%); Smp. 201-204°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 459$.

- Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 1.15: 8-[2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



a) 1-(3,4-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Aus 23.0 g (111 mmol) 3,4-Difluorbenzylbromid wird ein Grignardreagenz hergestellt, das
 5 man dann mit 11.6 mL (158 mmol) Aceton umsetzt. Leicht gelbes Öl. Ausbeute: 9.7 g
 (47%); R_f -Wert: 0.55 (Ethylacetat/Petrolether = 1:3).

b) N-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

Die Zielverbindung wird über eine Ritter-Reaktion mit 4.0 g (21.5 mmol) 1-(3,4-Difluor-
 10 phenyl)-2-methyl-propan-2-ol erhalten. Leicht gelbes Öl. Ausbeute: 4.0 g (87%);
 Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 214$.

c) 2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

4.00 g (18.5 mmol) N-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid werden in
 15 Ethanol gelöst, mit konz. Salzsäure versetzt und über Nacht unter Rückfluß erwärmt. Die
 Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen, mit Natriumhydroxid alkalisch gestellt und
 mit tert-Butylmethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser
 gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Gelbes Öl. Ausbeute: 3.2 g
 (92%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 186$.

20

d) 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylaminol]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

357 mg (1 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
 und 185 mg (1 mmol) 2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden 30 Minuten
 25 in 5 mL Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft
 unter Argonatmosphäre 1.5 mL einer 2 molaren Lösung von Lithiumborhydrid in
 Tetrahydrofuran zu. Es wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, mit 10 mL
 Dichlormethan und 3 mL Wasser versetzt, eine weitere Stunde gerührt und dann über
 Extrelut[®] filtriert. Das das Ethanolamin enthaltende Eluat wird vom Lösungsmittel befreit.
 30 Der Rückstand wird in Methanol gelöst und mit Palladium auf Kohle (10%ig) als
 Katalysator bei 2.5 bar und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird der Katalysator

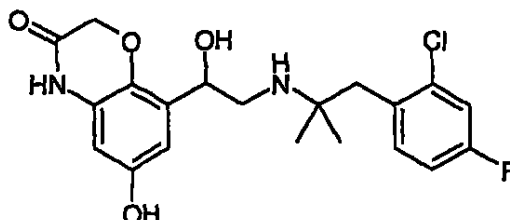
100

abgetrennt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Weißer Feststoff. Ausbeute: 31 mg (6%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 393$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 1.16: 8-{2-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

10



a) 1-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Herstellung aus 20 g (97 mmol) (2-Chlor-4-fluor-phenyl)-essigsäuremethylester und 98 mL einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 1.6a).

b) N-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

7.5 g (37 mmol) 1-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol wurden nach der für Beispiel 1.8b) beschriebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet. Das so erhaltene Öl wurde zur weiteren Reinigung an einer kurzen Kieselgelsäule chromatographiert (Petrolether/Ethylacetat = 9:1). Öl. Ausbeute: 7.4 g (87%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 230/232$.

c) 2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Umsetzung von 7.4 g (32 mmol) N-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid wie in der Vorschrift für Beispiel 1.15c) beschrieben. Braunes Öl. Ausbeute: 5.14 g (79%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 202/204$.

d) 8-{2-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

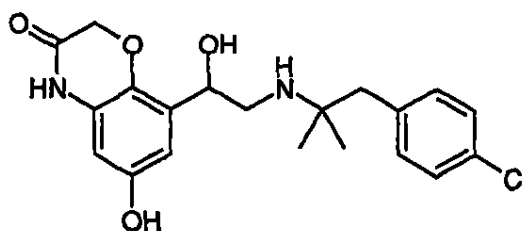
30

357 mg (1 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 202 mg (1 mmol) 2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 1.8d) mit Lithiumborhydrid umgesetzt. Zur Debenzylierung des so erhaltenen Ethanolamins wird dieses in 3 mL Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man 2 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan zu und läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit 10 mL Dichlormethan und 3 mL Wasser versetzt und über Extrelut® filtriert. Das Eluat wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mittels Chromatographie gereinigt. Weißer Feststoff. Ausbeute: 70 mg (13%,
5 Trifluoracetat); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 409/11$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

15

Beispiel 1.17: 8-{2-[2-(4-Chlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



20

Eine Lösung von 300 mg (0.91 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2,2-dihydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 200 mg (1.09 mmol) 2-(4-Chlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin in 3 mL Ethanol wurde mit Molsieb versetzt und 90 Minuten bei 80°C gerührt. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen, fügte 35 mg (0.91 mmol) Natriumborhydrid hinzu und ließ 1 Stunde rühren. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat/Methanol), wobei 305 mg Ethanolamin gewonnen werden konnten. Dieses wurde in 3 mL Dichlormethan gelöst und unter Argonatmosphäre auf -78°C abgekühlt. Es wurden 3 mL einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan zugetropft und man ließ eine Stunde bei -78°C und 20
25
30

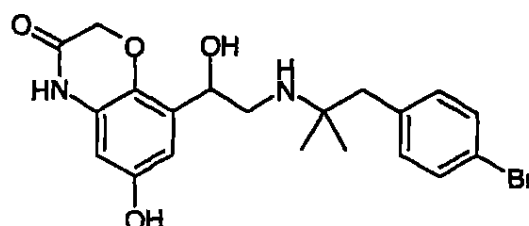
712
111

Minuten bei Raumtemperatur Rühren. Dann tropfte man bei -78°C 3 mL konz. Ammoniak-Lösung zu und ließ 5 Minuten rühren. Die Reaktionsmischung wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingengt und der Rückstand zur weiteren Reinigung chromatographiert (Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol + 1% Ammoniak).
5 Beigefarbener Feststoff: 93 mg (26%); Massenspektrometrie: $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 391$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten
10 werden

Beispiel 1.18: 8-{2-[2-(4-Brom-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

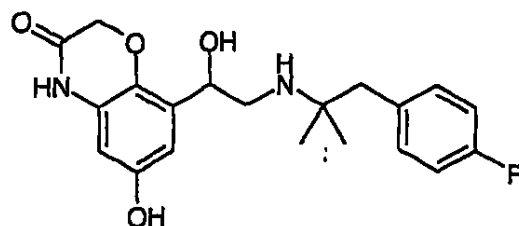
15



Die Ethanolamindarstellung und Debenzylierung erfolgten in der für Beispiel 1.17 beschriebenen Weise aus 300 mg (0.91 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2,2-dihydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 250 mg (1.09) mmol) 2-(4-Brom-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin. Beigefarbener Feststoff. Ausbeute: 54 mg (14%); Massenspektrometrie:
20 $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 435, 437$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten
25 werden.

Beispiel 1.19: 8-{2-[2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



- 300 mg (0.91 mmol) 6-Benzoyloxy-8-(2,2-dihydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 183 mg (1.09 mmol) 2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin wurden in 3 ml
- 5 Ethanol gelöst. Es wurde Molsieb zugegeben und 30 Minuten auf 80°C erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 35 mg (0.91 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Man ließ 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren, gab dann zur Reaktionsmischung Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierte mit Ethylacetat. Die organischen Phasen wurden eingeeengt und der Rückstand chromatographiert (Laufmittel:
- 10 Hexan/Ethylacetat/Methanol). Das so erhaltene Ethanolamin (223 mg) wurde zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe in Methanol gelöst und mit 150 mg Palladiumhydroxid als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde mittels Filtration über Celite® abgetrennt, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel; Laufmittel:
- 15 Dichlormethan/Methanol). Beigefarbener Feststoff. Ausbeute: 76 mg (22%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 375$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten

20 werden.

In Analogie zu den vorstehend beschriebenen Synthesebeispielen können ferner die nachfolgenden, erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 erhalten werden:

- 25 **Beispiel 1.20:** 8-{2-[2-(4-Fluor-3-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

Beispiel 1.21: 8-{2-[2-(4-Fluor-2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

30

Beispiel 1.22: 8-{2-[2-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

5 **Beispiel 1.23:** 8-{2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

Beispiel 1.24: 8-{2-[2-(4-Chlor-2-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

10 **Beispiel 1.25:** 8-{2-[2-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

Beispiel 1.26: 8-{2-[2-(2,6-Difluor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

15 **Beispiel 1.27:** 8-{2-[2-(2,5-Difluor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

20 **Beispiel 1.28:** 8-{2-[2-(4-Fluor-3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

Beispiel 1.29: 8-{2-[2-(3,5-Dichlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

25 **Beispiel 1.30:** 8-{2-[2-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

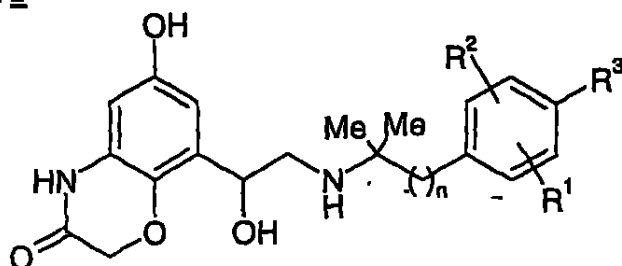
Beispiel 1.31: 8-{2-[2-(3,4,5-Trifluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

30 **Beispiel 1.32:** 8-{2-[2-(3-Methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

35 **Beispiel 1.33:** 8-{2-[2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on.

Patentansprüche

- 1) Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1



5

1

worin

n 1 oder 2;

R¹ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl;

10 R² Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl;

R³ C₁-C₄-Alkyl, OH, Halogen, -O-C₁-C₄-Alkyl, -O-C₁-C₄-Alkyl-COOH,
-O-C₁-C₄-Alkyl-CO-O-C₁-C₄-Alkyl,

bedeuten,

- 15 wenigstens einen weiteren Wirkstoff 2 enthalten.

- 2) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 1, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der Formel 1 als weiteren Wirkstoff 2 einen oder mehrere Verbindungen enthalten, die ausgewählt sind aus den Klassen der Anticholinergika (2a), PDEIV-Inhibitoren (2b), Steroide (2c), LTD4-Antagonisten (2d) und EGFR-Hemmer (2e).

- 3) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 1 oder 2, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 enthalten, worin

n 1 oder 2;

25 R¹ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;

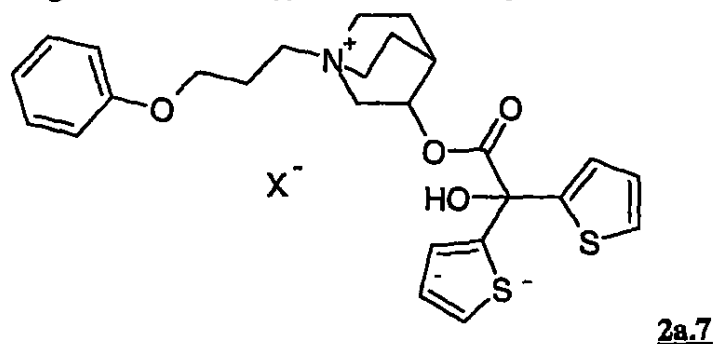
R³ C₁-C₄-Alkyl, OH, Fluor, Chlor, Brom, -O-C₁-C₄-Alkyl,
-O-C₁-C₄-Alkyl-COOH, -O-C₁-C₄-Alkyl-CO-O-C₁-C₄-Alkyl,

bedeuten.

30

- 4) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 1, 2 oder 3, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 enthalten, worin
- n 1;
- R¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;
- 5 R² Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;
- R³ C₁-C₄-Alkyl, OH, -O-C₁-C₄-Alkyl, -O-C₁-C₄-Alkylen-COOH oder
-O-C₁-C₄- Alkylen-CO-O-C₁-C₄-Alkyl,
- bedeuten
- 10 5) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate enthalten.
- 6) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die eine oder
- 15 mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 in Form der Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren sowie gegebenenfalls in Form der Solvate und/oder Hydrate enthalten.
- 7) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, die neben einer
- 20 oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 als weiteren Wirkstoff 2 ein Anticholinergikum (2a) enthalten.
- 8) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 7, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ein Anticholinergikum (2a) ausgewählt aus der
- 25 Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalzen (2a.1), Oxitropiumsalzen (2a.2), Flutropiumsalzen (2a.3), Ipratropiumsalzen (2a.4), Glycopyrroniumsalzen (2a.5), Trospiumsalzen (2a.6) enthalten.

- 9) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 7, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ein Anticholinergikum der Formel 2a.7

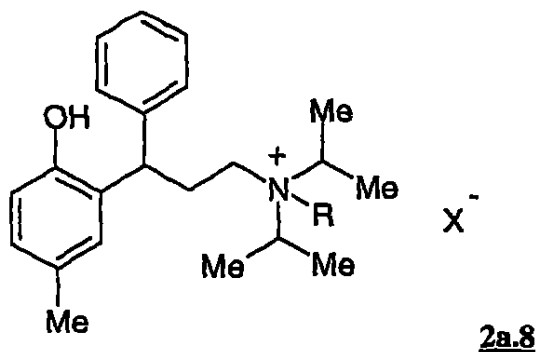


enthalten, worin

- 5 X^- ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

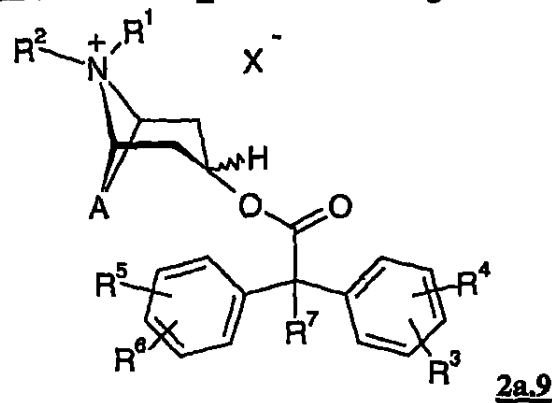
10

- 10) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 7, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ein Anticholinergikum der Formel 2a.8



- enthalten, worin R entweder Methyl (2a.8.1) oder Ethyl (2a.8.2) bedeuten und worin X^- die in Anspruch 9 genannten Bedeutungen aufweisen kann.
- 15

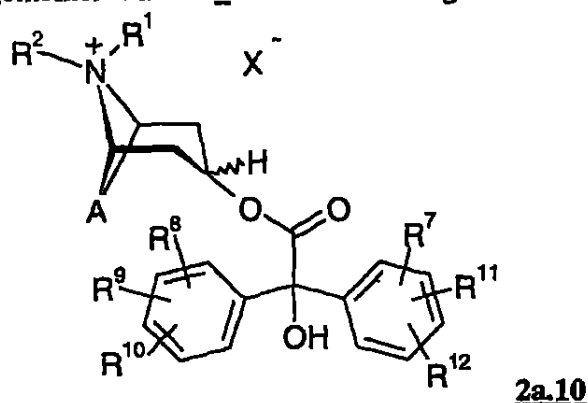
11) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 7, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ein Anticholinergikum der Formel 2a.9



enthalten, worin

- 5 A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus den Gruppen
- ,
und
;
- X⁻ eines der in Anspruch 9 genannten einfach negativ geladenen Anionen;
 R¹ und R² gleich oder verschieden eine Gruppe ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch Hydroxy oder Fluor, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;
- 10 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂;
- R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten,
- 15 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

12) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 7, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ein Anticholinergikum der Formel 2a.10

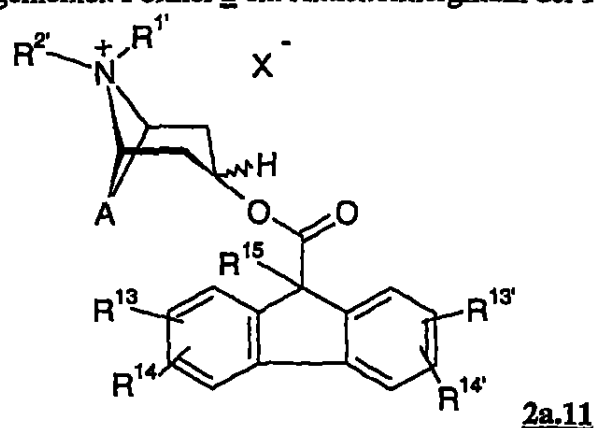


enthalten, worin

- 5 A, X⁻, R¹ und R² die in Anspruch 11 genannten Bedeutungen haben können und worin R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹², gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂, bedeuten, wobei zumindest eine der Gruppen R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² nicht Wasserstoff sein kann, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

10

13) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 7, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ein Anticholinergikum der Formel 2a.11

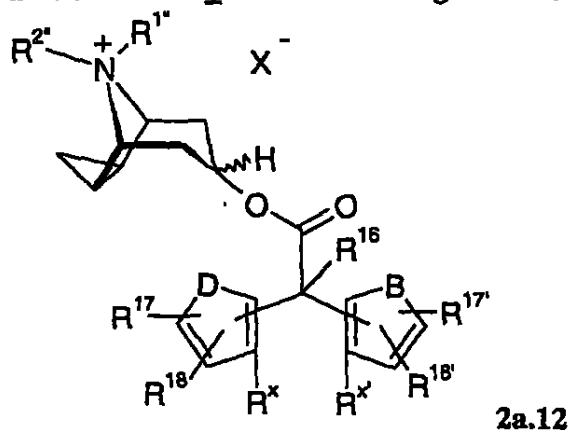


enthalten, worin

- 15 A und X⁻ die in Anspruch 11 genannten Bedeutungen haben können und worin R¹⁵ Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Ethyl, -CF₃, CHF₂ oder Fluor;
R^{1'} und R^{2'} gleich oder verschieden, C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen,
oder
20 R^{1'} und R^{2'} gemeinsam eine -C₃-C₅-Alkylenbrücke;

R^{13} , R^{14} , $R^{13'}$ und $R^{14'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C₁-C₄-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

- 5 14) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 7, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ein Anticholinergikum der Formel 2a.12

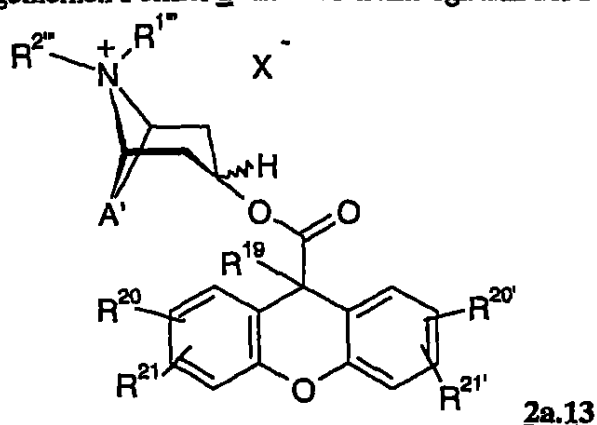


enthalten, worin X^- die in Anspruch 11 genannten Bedeutungen haben kann und worin D und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich, O, S, NH, CH₂, CH=CH oder N(C₁-C₄-Alkyl);

- 10 R^{16} Wasserstoff, Hydroxy, -C₁-C₄-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyloxy, -C₁-C₄-Alkylen-Halogen, -O-C₁-C₄-Alkylen-Halogen, -C₁-C₄-Alkylen-OH, -CF₃, CHF₂, -C₁-C₄-Alkylen-C₁-C₄-alkyloxy, -O-COC₁-C₄-Alkyl, -O-COC₁-C₄-Alkylen-halogen,
- 15 $R^{1''}$ und $R^{2''}$ -C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₆-cycloalkyl, -O-COCF₃ oder Halogen; gleich oder verschieden, -C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch -C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, oder
- 20 R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ und $R^{18'}$ $R^{1''}$ und $R^{2''}$ gemeinsam eine -C₃-C₅-Alkylenbrücke; gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C₁-C₄-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen;
- R^X und $R^{X'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C₁-C₄-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen, oder
- 25 R^X und $R^{X'}$ gemeinsam eine Einfachbindung oder eine der zweibindigen Gruppen O, S, NH, CH₂, CH₂-CH₂, N(C₁-C₄-alkyl), CH(C₁-C₄-alkyl) und -C(C₁-C₄-alkyl)₂, bedeuten,

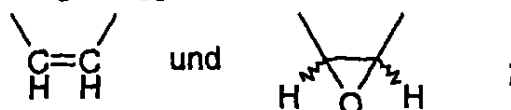
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

15) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 7, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ein Anticholinergikum der Formel 2a.13



5

enthalten, worin X⁻ die in Anspruch 11 genannten Bedeutungen haben kann und worin A' eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



- 10 R¹⁹ Hydroxy, Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, -CF₃, CHF₂ oder Fluor;
 R^{1''} und R^{2''} gleich oder verschieden, C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen,
 oder
 R^{1''} und R^{2''} gemeinsam eine -C₃-C₅-Alkylenbrücke;
 R²⁰, R²¹, R^{20'} und R^{21'} gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C₁-C₄-Alkyl,
 15 -C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen,
 bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

- 16) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 als weiteren Wirkstoff 2 einen
 20 PDE IV-Inhibitor (2b) enthalten.

- 17) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 16, in denen der PDE IV-Inhibitor 2b ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-
 25 (3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid,

NCS-613, Pumafentine, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, (R)-(+)-1-(4-Bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon, 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure], 2-Carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol], (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, Arofyllin, Atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin und 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

18) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 als weiteren Wirkstoff 2 ein Steroid (2c) enthalten.

19) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 18, in denen das Steroid 2c ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Prednisolon (2c.1), Prednison (2c.2), Butixocortpropionat (2c.3), RPR-106541 (2c.4), Flunisolid (2c.5), Beclomethason (2c.6), Tnamcinolon (2c.7), Budesonid (2c.8), Fluticason (2c.9), Mometason (2c.10), Ciclesonid (2c.11), Rofleponid (2c.12), ST-126 (2c.13), Dexamethason (2c.14), 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-fluoromethylester (2c.15), 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-yl)ester (2c.16) und Etiprednol-dichloroacetat (2c.17), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

20) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 als weiteren Wirkstoff 2 einen LTD4-Antagonisten (**2d**) enthalten.

21) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 20, in denen der LTD4-Antagonist
5 2d ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Montelukast (2d.1), 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluoro-2-quinolinyloxy)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methyl)cyclopropan-essigsäure (2d.2), 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorothieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure (2d.3), Pranlukast (2d.4),
10 Zafirlukast (2d.5), [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure (2d.6), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8), MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), VUF-5078 (2d.10), VUF-K-8707 (2d.11) und L-733321 (2d.12), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie
15 gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

22) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel 1 als weiteren Wirkstoff 2 einen EGFR-Hemmer (**2e**) enthalten.

20

23) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 22, in denen EGFR-Hemmer 2e ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-

25

30

35

- yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-ethoxy-chinolin, 4-{{3-Chlor-4-(3-fluorbenzyloxy)-phenyl}amino}-6-(5-{{(2-methansulfonyl-ethyl)amino}methyl}-furan-2-yl)chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{{4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{2-[4-(2-

- oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-

- Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropoxyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-

(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin , 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin , 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF und Mab ICR-62, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

24) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 ferner therapeutisch wirksame Mengen eines Anticholinergikums (2a) nach einem der Ansprüche 7 - 15 sowie therapeutische Mengen eines PDEIV- inhibitors (2b) nach einem der Ansprüche 16 und 17, sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

25) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 ferner therapeutisch wirksame Mengen eines Anticholinergikums (2a) nach einem der Ansprüche 7 - 15, sowie therapeutische Mengen eines Steroids (2c) nach einem der Ansprüche 18 und 19, sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

26) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 ferner therapeutisch wirksame Mengen eines Anticholinergikums (2a) nach einem der Ansprüche 7 - 15, sowie therapeutische Mengen eines LTD4-Antagonisten (2d) nach einem der Ansprüche 20 und 21, sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

27) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 ferner therapeutisch wirksame Mengen eines Anticholinergikums (2a) nach einem der Ansprüche

7 - 15, sowie therapeutische Mengen eines EGFR-Hemmers (2e) nach einem der Ansprüche 22 und 23, sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

- 5 28) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 ferner therapeutisch wirksame Mengen eines PDEIV- inhibitors (2b) nach einem der Ansprüche 16 und 17, sowie therapeutische Mengen eines Steroids (2c) nach einem der Ansprüche 18 und 19, sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

10

- 29) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 ferner therapeutisch wirksame Mengen eines PDEIV- inhibitors (2b) nach einem der Ansprüche 16 und 17, sowie therapeutische Mengen eines LTD4-Antagonisten (2d) nach einem der
15 Ansprüche 20 und 21, sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

- 30) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 ferner
20 therapeutisch wirksame Mengen eines PDEIV- inhibitors (2b) nach einem der Ansprüche 16 und 17, sowie therapeutische Mengen eines EGFR-Hemmers (2e) nach einem der Ansprüche 22 und 23, sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

- 25 31) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 ferner therapeutisch wirksame Mengen eines Steroids (2c) nach einem der Ansprüche 18 und 19, sowie therapeutische Mengen eines LTD4-Antagonisten (2d) nach einem der Ansprüche 20 und 21, sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

30

- 32) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 ferner therapeutisch wirksame Mengen eines Steroids (2c) nach einem der Ansprüche 18 und 19, sowie therapeutische Mengen eines EGFR-Hemmers (2e) nach einem der Ansprüche 22
35 und 23, sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

- 33) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 ferner therapeutisch wirksame Mengen eines LTD4-Antagonisten (2d) nach einem der Ansprüche 20 und 21, sowie therapeutische Mengen eines EGFR-Hemmers (2e) nach einem der Ansprüche 22 und 23, sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.
- 34) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.
- 35) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.
- 36) Arzneimittelkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 35, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 37) Arzneimittelkombination nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.
- 38) Arzneimittelkombination nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, dass die Darreichungsform ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.
- 39) Arzneimittelkombination nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, dass die Darreichungsform ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol ist, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.

- 40) Arzneimittelkombination nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass das Inhalationsaerosol als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 5 41) Arzneimittelkombination nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 10 42) Arzneimittelkombination nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Darreichungsform um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 15 43) Verwendung einer Arzneimittelkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 42 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, zur Hemmung verfrüht einsetzender Wehen in der Geburtshilfe (Tokolyse), zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus im Herzen bei atrioventrikulärem Block, zur Behebung bradykaler Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmikum), zur
- 20 Therapie des Kreislaufschocks (Gefäßerweiterung und Steigerung des Herzzeitvolumens) sowie zur Behandlung von Juckreiz und Entzündungen der Haut.
- 44) Verwendung nach Anspruch 43, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend
- 25 aus Obstruktive Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese, Lungenemphyseme unterschiedlicher Genese, Restriktive Lungenerkrankungen, Interstitielle Lungenerkrankungen, Zystische Fibrose, Bronchitiden unterschiedlicher Genese, Bronchiektasen, ARDS (adult respiratory distress syndrom) und alle Formen des Lungenödems.
- 30 45) Verwendung nach Anspruch 44, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von obstruktiven Lungenerkrankungen die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Asthma Bronchiale, pädiatrisches Asthma, schweres Asthma, akuter Asthma-Anfall, chronische Bronchitis und COPD (chronisch obstruktive pulmonale
- 35 Erkrankung), wobei die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung

von Asthma Bronchiale und COPD erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

46) . Verwendung nach Anspruch 44, zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Lungenemphysemen, die ihren Ursprung haben in COPD oder α 1-
5 Proteinase-Inhibitor-Mangel.

47) Verwendung nach Anspruch 44, zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Restriktiven Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe
bestehend aus Allergische Alveolitis, durch berufliche Noxen ausgelöste restriktive
10 Lungenerkrankungen wie Asbestose oder Silikose und Restriktion aufgrund von
Lungentumoren, wie beispielsweise Lymphangiosis carcinomatosa, bronchoalveoläres
Karzinom und Lymphome.

48) Verwendung nach Anspruch 44, zur Herstellung eines Arzneimittels zur
15 Behandlung von Interstitiellen Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe
bestehend aus infektiös bedingte Pneumonien, wie beispielsweise aufgrund einer Infektion
mit Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen, Helminthen oder anderen Erregern, Pneumonitis
aufgrund unterschiedlicher Genese, wie beispielsweise Aspiration und
Linksherzinsuffizienz, Strahlen-induzierte Pneumonitis oder Fibrose, Kollagenosen, wie
20 beispielsweise Lupus erythematodes, systemische Sklerodermie oder Sarkoidose,
Granulomatosen, wie beispielsweise Morbus Boeck, idiopathische interstitielle Pneumonie
oder idiopathische pulmonäre Fibrose (IPF).

49) Verwendung nach Anspruch 44, zur Herstellung eines Arzneimittels zur
25 Behandlung von Zystischer Fibrose bzw. Mukoviszidose.

50) Verwendung nach Anspruch 44, zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Bronchitiden, wie Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion,
Allergische Bronchitis und Toxische Bronchitis.
30

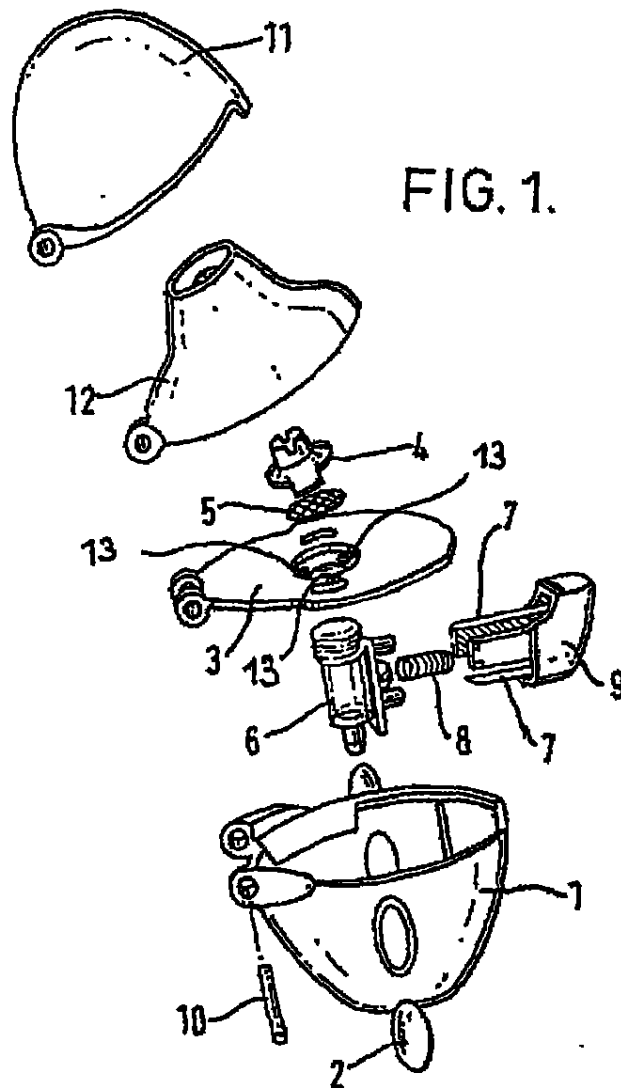
51) Verwendung nach Anspruch 44, zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Bronchiektasen.

52) Verwendung nach Anspruch 44, zur Herstellung eines Arzneimittels zur
35 Behandlung von ARDS (adult respiratory distress syndrom).

53) Verwendung nach Anspruch 44, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenödemen.

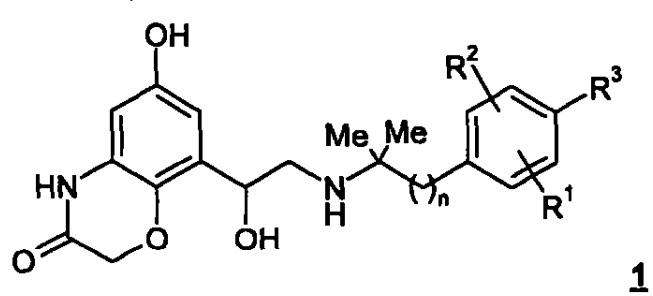
5

1/1



COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS QUE CONTIENEN BENZOXAZINA
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LAS VÍAS
RESPIRATORIAS

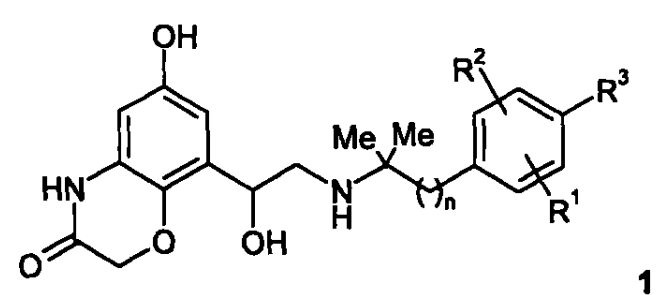
5 La presente invención se refiere a nuevas combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1



10 en la que los radicales R¹, R² y R³ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la descripción, contienen al menos otro principio activo 2, a procedimientos para su preparación, así como a su uso como medicamentos.

15 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1



- 20 en la que significan
- n 1 o 2, con preferencia 1;
 - R¹ hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;
 - R² hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;

R³ alquilo C₁-C₄, OH, halógeno, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄-COOH, -O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄,
contienen al menos otro principio activo 2.

5 Con preferencia, la presente invención se refiere a combinaciones farmacológicas que contienen, además de uno o varios, con preferencia un compuesto de la fórmula 1 como otro principio activo 2, uno o varios compuestos que están seleccionados de las clases de anticolinérgicos (2a), inhibidores de PDE IV (2b), esteroides (2c), antagonistas de LTD4 (2d) e inhibidores de EGFR (2e)

10 Se prefieren combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

n 1 o 2, con preferencia 1,

R¹ hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

15 R² hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

R³ alquilo C₁-C₄, OH, flúor, cloro, bromo, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄-COOH, -O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄,

contienen al menos otro principio activo 2.

20 Además, se prefieren combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

n 1,

R¹ hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹ hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

25 R³ alquilo C₁-C₄, OH, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄-COOH u -O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄,

contienen al menos otro principio activo 2.

30 Además, se prefieren combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

R¹ hidrógeno, metilo o etilo;

R² hidrógeno, metilo o etilo;

R³ metilo, etilo, OH, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOmetilo u -O-CH₂-COOetilo,

contienen al menos otro principio activo 2

5 Además, se prefieren combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

R¹ hidrógeno o metilo;

10 R² hidrógeno o metilo;

R³ metilo, OH, metoxi, -O-CH₂-COOH u -O-CH₂-COOetilo,

contienen al menos otro principio activo 2

Según la invención se prefieren combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

15 R³ metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOmetilo u -O-CH₂-COOetilo,

y R¹, R² y n pueden tener los significados mencionados precedentemente, contienen al menos otro principio activo 2.

20 La presente invención se refiere también a combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

R¹ halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;

25 R² halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;

R³ halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄, contienen al menos otro principio activo 2.

La presente invención se refiere también a combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

30 n 1;

R¹ flúor, cloro, metilo o metoxi;

R² flúor, cloro, metilo o metoxi;

R³ flúor, cloro, metilo o metoxi

contienen al menos otro principio activo 2.

Otro aspecto de la presente invención son combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

R¹ hidrógeno;

R² hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

10 R³ metilo, etilo, iso-propilo, ter-butilo, OH, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-COOetilo, -O-CH₂-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-CH₂-COOetilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOetilo,

contienen al menos otro principio activo 2.

15 Se prefieren especialmente las combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

R¹ hidrógeno;

20 R² hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R³ OH, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi u -O-CH₂-COOH, contienen al menos otro principio activo 2

Además, se prefieren aquellas combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

25 n 1;

R¹ hidrógeno;

R² halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄, con preferencia flúor, cloro, metoxi o metilo;

30 R³ halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄, con preferencia flúor, cloro, metoxi o metilo,

contienen al menos otro principio activo 2.

Otro aspecto preferido de la presente invención son combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que $n = 1$, R^1 y R^2 son hidrógeno y el radical R^3 puede tener los significados mencionados con anterioridad, contienen al menos otro principio activo 2.

Otro aspecto de la presente invención son combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;
10 R^1 y R^2 hidrógeno;
 R^3 metilo, etilo, iso-propilo, ter-butilo, OH, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-COOmetilo$, $-O-CH_2-COOetilo$, $-O-CH_2-CH_2-COOmetilo$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOetilo$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOmetilo$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOetilo$,
15 $COOetilo$,

contienen al menos otro principio activo 2.

Se prefieren especialmente combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

20 n 1;
 R^1 y R^2 hidrógeno,
 R^3 OH, flúor, cloro, metoxi, etoxi, $-O-CH_2-COOH$, con preferencia OH, flúor, cloro, etoxi o metoxi,

contienen al menos otro principio activo 2

25 Se prefieren especialmente combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;
 R^1 y R^2 hidrógeno;
30 R^3 flúor, cloro, metoxi o etoxi,

contienen al menos otro principio activo 2.

La presente invención se refiere también a combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

5 R¹ hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;

R² hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;

R³ hidrógeno,

contienen al menos otro principio activo 2.

En este caso se prefieren combinaciones farmacológicas que, además
10 de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

n 1,

R¹ hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

R² hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi,

15 R³ hidrógeno,

contienen al menos otro principio activo 2.

La presente invención se refiere también a combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente un compuesto de la fórmula general 1, en la que significan

20 n 1;

R¹ flúor, cloro, metilo o metoxi;

R² flúor, cloro, metilo o metoxi;

R³ hidrógeno,

contienen al menos otro principio activo 2.

25 En los compuestos de la fórmula 1, los radicales R¹ y R², siempre que no signifiquen hidrógeno, pueden estar dispuestos cada uno en posición orto o meta respecto de la unión con el grupo bencílico "-CH₂". Si ninguno de los radicales R¹ y R² significa hidrógeno, se prefieren para las combinaciones farmacológicas según la invención aquellos compuestos de la fórmula 1, en los
30 que ambos radicales R¹ y R² tienen configuración orto o ambos radicales R¹ y R² tienen configuración meta, dándose particular importancia a los compuestos en los que ambos radicales R¹ y R² tienen configuración orto.

En los compuestos de la fórmula 1, en los que uno de los radicales R¹ y R² no significa hidrógeno, éste puede estar dispuesto en posición orto o meta respecto de la unión con el grupo bencílico "-CH₂". En este caso, para las combinaciones farmacológicas según la invención se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula 1, en los que el radical R¹ o R², que no

significa hidrógeno, tiene configuración orto.

Además, se prefieren en especial combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1 seleccionado de los compuestos

- 10 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.1);
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.2);
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-ácido acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.3),
- 15 - 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.4);
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.5);
- 20 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.6);
- 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.7);
- 8-{2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.8);
- 25 - 8-{2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.9);
- 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.10);
- 30 - 8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.11);

- 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.12);
- 8-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.13);
- 5 - ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico (1.14);
- 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.15);
- 8-{2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.16);
- 10 - 8-{2-[2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.17);
- 8-{2-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.18);
- 15 - 8-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.19);
- 8-{2-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.20);
- 8-{2-[2-(4-fluoro-2,6-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.21);
- 20 - 8-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.22);
- 8-{2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.23);
- 25 - 8-{2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.24);
- 8-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.25);
- 8-{2-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.26);
- 30 - 8-{2-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.27);

- 8-{2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.28);
- 8-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.29);
- 5 - 8-{2-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.30);
- 8-{2-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.31);
- 8-{2-[2-(3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.32) y
- 10 - 8-{2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.33)

contienen al menos otro principio activo 2.

Se prefieren en especial las combinaciones farmacológicas que, además
15 de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1 seleccionado de los compuestos

- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.1);
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.2);
- 20 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-ácido acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.3);
- 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.4);
- 25 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.5);
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.6);
- 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.7);
- 30 - 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.12);

- ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico (1.14) y
- 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.15),

5 contienen al menos otro principio activo 2

En las combinaciones farmacológicas según la invención, los compuestos de la fórmula 1 pueden estar contenidos en forma de los correspondientes isómeros ópticos, mezclas de los correspondientes enantiómeros o racematos. En este caso, se prefieren especialmente aquellas

10 combinaciones farmacológicas, en las que están contenidos uno o varios, preferentemente un compuesto de la fórmula 1 en forma de los compuestos enantioméricamente puros, preferentemente en forma de los enantiómeros R. En el estado de la técnica se conocen procedimientos para la separación de racematos en los correspondientes enantiómeros y se pueden aplicar para

15 obtener los enantiómeros R o S enantioméricamente puros de los compuestos de la fórmula 1 de una forma análoga.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a combinaciones farmacológicas que contienen los compuestos de la fórmula 1 precedentemente mencionados en forma de las sales por adición de ácidos con

20 ácidos farmacológicamente inocuos, así como eventualmente en forma de los solvatos y/o hidratos.

Por sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos de los compuestos 1 se entienden en este caso, por ejemplo, sales seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato,

25 hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, con preferencia hidrocloruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato. De las sales por adición de

30 ácidos precedentemente mencionadas se prefieren en especial según la invención las sales del ácido clorhídrico, del ácido metansulfónico, del ácido benzoico y del ácido acético.

Combinaciones farmacológicas preferidas contienen, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula 1 como otro principio activo, uno o varios, preferentemente un anticolinérgico 2a, eventualmente en combinación con excipientes farmacéuticamente tolerables.

5 En las combinaciones farmacológicas según la invención, el anticolinérgico 2a está seleccionado preferentemente del grupo compuesto por sales de tiotropio (2a.1), sales de oxitropio (2a.2), sales de flutropio (2a.3), sales de ipratropio (2a.4), sales de glucopirronio (2a.5), sales de trospio (2a.6) y los compuestos de las fórmulas 2a.7 a 2a.13.

10 En las sales 2a.1 a 2a.6 previamente mencionadas, los cationes tiotropio, oxitropio, flutropio, ipratropio, glucopirronio y trospio representan los componentes farmacológicamente activos. Se hace una referencia explícita a los cationes precedentemente mencionados por medio de los dibujos 2a.1' a 2a.6'. Cada referencia a las sales 2a.1 a 2a.6 precedentemente mencionadas
15 incluye naturalmente una referencia a los correspondientes cationes tiotropio (2a.1'), oxitropio (2a.2'), flutropio (2a.3'), ipratropio (2a.4'), glucopirronio (2a.5'), trospio (2a.6').

Por las sales 2a.1 a 2a.6 se entienden según la invención aquellos compuestos que, además de los cationes tiotropio (2a.1'), oxitropio (2a.2'), flutropio (2a.3'),
20 ipratropio (2a.4'), glucopirronio (2a.5') y trospio (2a.6'), contienen como contraión (anión) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenosulfonato, prefiriéndose cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato o p-toluenosulfonato como contraiones. De todas las sales se
25 prefieren en especial los cloruros, bromuros, yoduros y metansulfonatos.

En el caso de las sales de trospio (2a.6) se prefiere en especial el cloruro. En las otras sales 2a.1 a 2a.5 son particularmente importantes los metansulfonatos y los bromuros.

De especial importancia son las combinaciones farmacológicas que
30 contienen sales de tiotropio (2a.1), sales de oxitropio (2a.2) o sales de ipratropio (2a.4), siendo de particular importancia según la invención los distintos bromuros. Es especialmente importante el bromuro de tiotropio (2a.1).

144

Las sales arriba mencionadas pueden existir en las combinaciones farmacológicas según la invención eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos, con preferencia en forma de sus hidratos. En el sentido del bromuro de tiotropio, las combinaciones farmacológicas lo contienen preferentemente en forma de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, conocido del documento WO 02/30928. Si se utiliza el bromuro de tiotropio en las combinaciones farmacológicas según la invención de forma anhidra, así se emplea preferentemente el bromuro de tiotropio cristalino anhidro que se conoce del documento WO 03/000265.

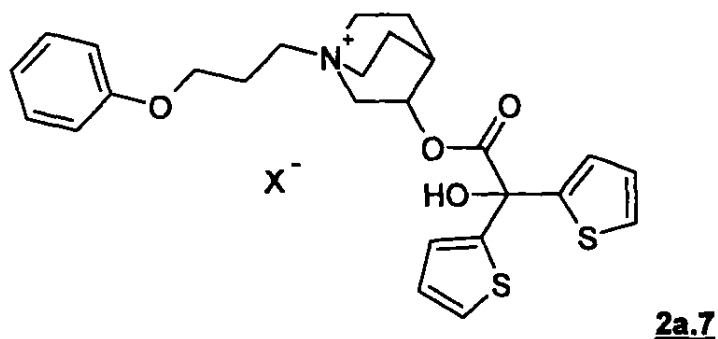
Ejemplos de combinaciones farmacológicas preferidas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los anticolinérgicos 2a.1 a 2a.6 mencionados precedentemente son combinaciones que contienen los compuestos 1.1 y 2a.1, 1.1 y 2a.2, 1.1 y 2a.3, 1.1 y 2a.4, 1.1 y 2a.5, 1.1 y 2a.6, 1.2 y 2a.1, 1.2 y 2a.2, 1.2 y 2a.3, 1.2 y 2a.4, 1.2 y 2a.5, 1.2 y 2a.6, 1.3 y 2a.1, 1.3 y 2a.2, 1.3 y 2a.3, 1.3 y 2a.4, 1.3 y 2a.5, 1.3 y 2a.6, 1.4 y 2a.1, 1.4 y 2a.2, 1.4 y 2a.3, 1.4 y 2a.4, 1.4 y 2a.5, 1.4 y 2a.6, 1.5 y 2a.1, 1.5 y 2a.2, 1.5 y 2a.3, 1.5 y 2a.4, 1.5 y 2a.5, 1.5 y 2a.6, 1.6 y 2a.1, 1.6 y 2a.2, 1.6 y 2a.3, 1.6 y 2a.4, 1.6 y 2a.5, 1.6 y 2a.6, 1.7 y 2a.1, 1.7 y 2a.2, 1.7 y 2a.3, 1.7 y 2a.4, 1.7 y 2a.5, 1.7 y 2a.6, 1.12 y 2a.1, 1.12 y 2a.2, 1.12 y 2a.3, 1.12 y 2a.4, 1.12 y 2a.5, 1.12 y 2a.6, 1.14 y 2a.1, 1.14 y 2a.2, 1.14 y 2a.3, 1.14 y 2a.4, 1.14 y 2a.5, 1.14 y 2a.6, 1.15 y 2a.1, 1.15 y 2a.2, 1.15 y 2a.3, 1.15 y 2a.4, 1.15 y 2a.5 o 1.15 y 2a.6, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

De las combinaciones mencionadas precedentemente se prefieren según la invención aquellas que contienen como compuesto de la fórmula 1 uno de los compuestos 1.1, 1.5, 1.6, o 1.12, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 1.1 o 1.12. De las combinaciones mencionadas precedentemente también se prefieren según la invención aquellas que, como compuesto 2a, contienen uno de los compuestos 2a.1, 2a.2 o 2a.4, siendo particularmente

importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen el compuesto **2a.1**.

Eventualmente, los anticolinérgicos previamente mencionados presentan centros quirales de carbono. En este caso, las combinaciones farmacológicas según la invención pueden contener los anticolinérgicos en forma de sus enantiómeros, mezclas de enantiómeros o racematos, utilizándose preferentemente anticolinérgicos de preferencia enantioméricamente puros.

En una forma de realización asimismo preferida de la presente invención, se seleccionan los anticolinérgicos **2a** contenidos en las combinaciones farmacológicas según la invención de las sales de la fórmula **2a.7**



en la que significa

X⁻ un anión con carga negativa simple, preferentemente un anión seleccionado del grupo compuesto por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos.

Combinaciones farmacológicas preferidas contienen sales de la fórmula **2a.7**, en la que significa

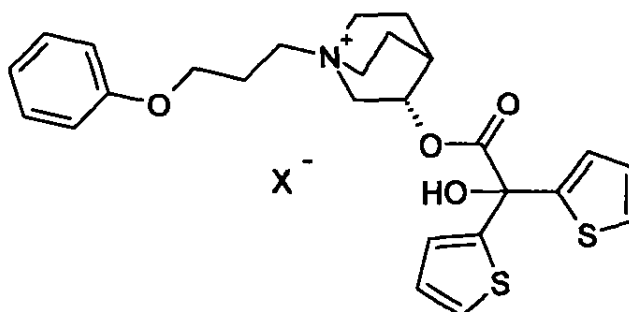
X⁻ un anión con carga negativa simple, preferentemente un anión seleccionado del grupo compuesto por fluoruro, cloruro, bromuro, metansulfonato y p-toluenosulfonato, con preferencia bromuro, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos.

Combinaciones farmacológicas preferidas contienen sales de la fórmula 2a.7, en la que significa

X⁻ un anión con carga negativa simple, preferentemente un anión seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro y metansulfonato, con preferencia bromuro, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos.

Combinaciones farmacológicas de especial preferencia contienen el compuesto de la fórmula 2a.7 en forma del bromuro

Tienen singular importancia aquellas combinaciones farmacológicas que contienen los enantiómeros de la fórmula 2a.7-en



2a.7-en

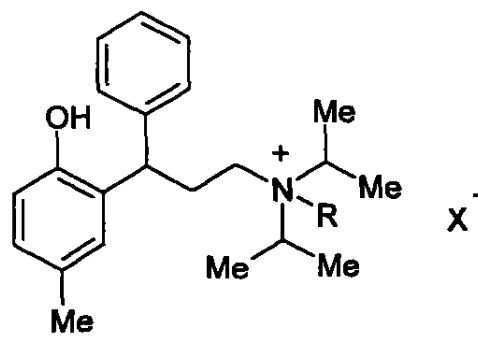
en la que X⁻ puede presentar los significados precedentemente mencionados.

Ejemplos de combinaciones farmacológicas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los anticolinérgicos 2a.7 precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los compuestos 1.1 y 2a.7; 1.1 y 2a.7-en; 1.2 y 2a.7; 1.2 y 2a.7-en; 1.3 y 2a.7; 1.3 y 2a.7-en; 1.4 y 2a.7; 1.4 y 2a.7-en; 1.5 y 2a.7; 1.5 y 2a.7-en; 1.6 y 2a.7; 1.6 y 2a.7-en; 1.7 y 2a.7; 1.7 y 2a.7-en; 1.12 y 2a.7; 1.12 y 2a.7-en; 1.14 y 2a.7; 1.14 y 2a.7-en; 1.15 y 2a.7; 1.15 y 2a.7-en, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables

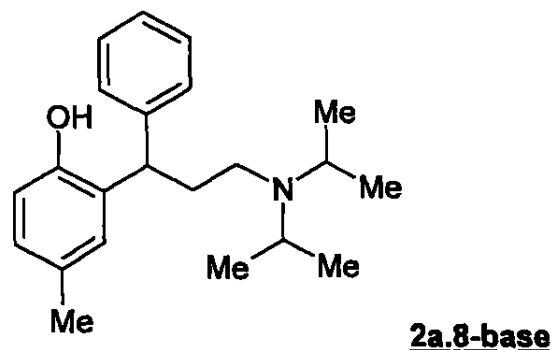
De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que contienen como compuestos de la fórmula 1 uno de los compuestos 1.1, 1.5, 1.6, o 1.12, siendo de particular importancia según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los

compuestos 1.1 o 1.12. De las combinaciones precedentemente mencionadas también se prefieren aquellas que, como compuesto 2a, contienen el compuesto 2a.7-en.

En otra forma de realización preferida de la presente invención se seleccionan los anticolinérgicos 2a contenidos en las combinaciones farmacológicas según la invención de las sales de la fórmula 2a.8



en la que R significa metilo (2a.8.1) o etilo (2a.8.2) y en la que X⁻ puede presentar los significados precedentemente mencionados. En una forma de realización alternativa, el compuesto de la fórmula 2a.8 está contenido en forma de la base libre 2a.8-base



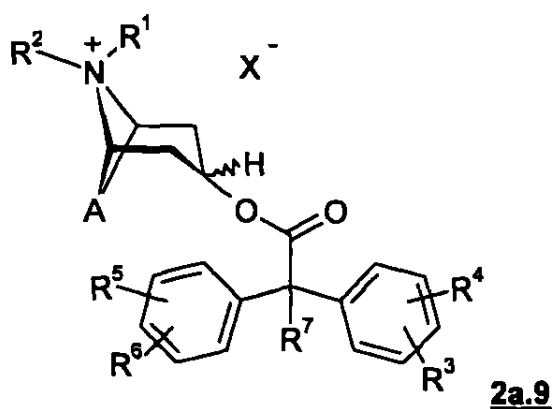
Las combinaciones farmacológicas según la invención pueden contener el anticolinérgico de la fórmula 2a.8 (o 2a.8-base) en forma de sus enantiómeros, mezclas de enantiómeros o racematos. Con preferencia, los anticolinérgicos de la fórmula 2a.8 (o 2a.8-base) están contenidos en forma de sus enantiómeros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

Ejemplos de combinaciones farmacológicas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los anticolinérgicos 2a.8

precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los compuestos 1.1 y 2a.8.1; 1.1 y 2a.8.2; 1.2 y 2a.8.1; 1.2 y 2a.8.2; 1.3 y 2a.8.1; 1.3 y 2a.8.2; 1.4 y 2a.8.1; 1.4 y 2a.8.2; 1.5 y 2a.8.1; 1.5 y 2a.8.2; 1.6 y 2a.8.1; 1.6 y 2a.8.2; 1.7 y 2a.8.1; 1.7 y 2a.8.2; 1.12 y 2a.8.1; 1.12 y 2a.8.2; 1.14 y 2a.8.1, 1.14 y 2a.8.2; 1.15 y 2a.8.1; 1.15 y 2a.8.2, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

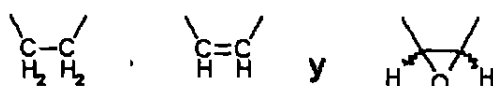
De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que, como compuestos de la fórmula 1, contienen uno de los compuestos 1.1, 1.5, 1.6, o 1.12, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 1.1 o 1.12.

En otra forma de realización preferida de la presente invención, los anticolinérgicos 2a contenidos en las combinaciones farmacológicas según la invención se seleccionan de los compuestos de la fórmula 2a.9



en la que significan

A un grupo de enlace doble seleccionado de los grupos



X⁻ uno de los aniones con carga negativa simple mencionados precedentemente, con preferencia cloruro, bromuro o metansulfonato,

R^1 y R^2 , iguales o distintos, un grupo seleccionado de metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxilo o flúor, con preferencia metilo insustituido;

5 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CN, CF_3 o NO_2 ;

R^7 hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3 , $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, $-O-COMe$, $-O-COEt$, $-O-COCF_3$, $-O-COCF_3$, flúor, cloro o bromo.

10 Los compuestos de la fórmula 2a.9 son conocidos en el estado de la técnica (documento WO 02/32899).

En el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención, compuestos preferidos de la fórmula 2a.9 son aquellos en los que significan

X - bromuro;

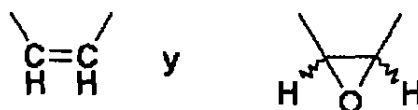
15 R^1 y R^2 , iguales o distintos, metilo o etilo, con preferencia metilo;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi, cloro o flúor;

R^7 hidrógeno, metilo o flúor.

Tienen particular importancia las combinaciones farmacológicas que contienen aquellos compuestos de la fórmula 2a.9, en los que significan

20 A un grupo de enlace doble seleccionado de



Tienen particular importancia aquellas combinaciones farmacológicas que, además de uno de los compuestos de la fórmula 1, contienen uno de los siguientes compuestos de la fórmula 2a.9:

25 - metobromuro de éster tropenólico del ácido 2,2-difenilpropiónico (2a.9.1),

- metobromuro del éster escopínico del ácido 2,2-difenilpropiónico (2a.9.2),

30 - metobromuro del éster escopínico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético (2a.9.3),

750

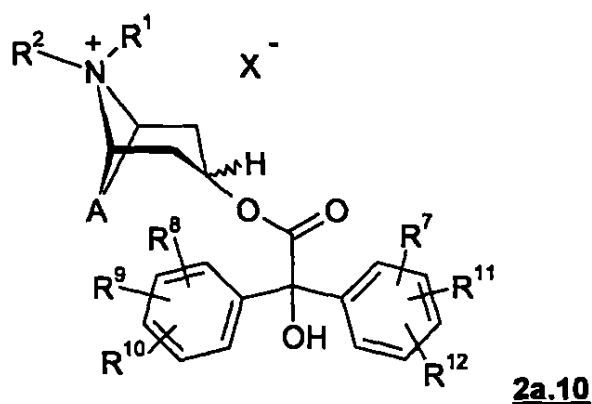
- metobromuro de éster tropenólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético (2a.9.4),;

Los compuestos de la fórmula 2a.9 pueden estar contenidos eventualmente en forma de sus enantiómeros, mezclas de sus enantiómeros o racematos, así como eventualmente en forma de sus hidratos y/o solvatos

Ejemplos de combinaciones farmacológicas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los anticolinérgicos 2a.9 precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los compuestos 1.1 y 2a.9.1; 1.1 y 2a.9.2; 1.1 y 2a.9.3; 1.1 y 2a.9.4; 1.2 y 2a.9.1; 1.2 y 2a.9.2; 1.2 y 2a.9.3; 1.2 y 2a.9.4; 1.3 y 2a.9.1; 1.3 y 2a.9.2; 1.3 y 2a.9.3; 1.3 y 2a.9.4; 1.4 y 2a.9.1; 1.4 y 2a.9.2; 1.4 y 2a.9.3; 1.4 y 2a.9.4; 1.5 y 2a.9.1; 1.5 y 2a.9.2; 1.5 y 2a.9.3; 1.5 y 2a.9.4; 1.6 y 2a.9.1; 1.6 y 2a.9.2; 1.6 y 2a.9.3; 1.6 y 2a.9.4; 1.7 y 2a.9.1; 1.7 y 2a.9.2; 1.7 y 2a.9.3; 1.7 y 2a.9.4; 1.12 y 2a.9.1; 1.12 y 2a.9.2; 1.12 y 2a.9.3; 1.12 y 2a.9.4; 1.14 y 2a.9.1; 1.14 y 2a.9.2; 1.14 y 2a.9.3; 1.14 y 2a.9.4; 1.15 y 2a.9.1; 1.15 y 2a.9.2; 1.15 y 2a.9.3; 1.15 y 2a.9.4, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que contienen, como compuestos de la fórmula 1, uno de los compuestos 1.1, 1.5, 1.6, o 1.12, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 1.1 o 1.12. De las combinaciones precedentemente mencionadas también se prefieren según la invención aquellas que, como compuesto 2a.9, contienen uno de los compuestos 2a.9.1 o 2a.9.2, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen el compuesto 2a.9.2.

En otra forma de realización de la presente invención, los anticolinérgicos 2a contenidos en las combinaciones farmacológicas según la invención se seleccionan de los compuestos de la fórmula 2a.10



en la que

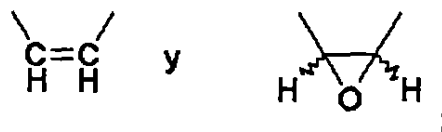
A, X⁻, R¹ y R² pueden tener los significados mencionados precedentemente y en la que significan

- 5 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹², iguales o distintos, hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CN, CF₃ o NO₂, en donde al menos uno de los grupos R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² no puede ser hidrógeno

Los compuestos de la fórmula **2a.10** se conocen del estado de la técnica (documento WO 02/32898).

- 10 En el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención, son compuestos preferidos de la fórmula **2a.10** aquellos en los que significan

A un grupo de enlace doble seleccionado de



X⁻ bromuro;

- 15 R¹ y R² iguales o distintos, metilo o etilo, con preferencia metilo,
R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹², iguales o distintos, hidrógeno, flúor, cloro o bromo,
con preferencia flúor, en donde al menos uno de los grupos R⁷,
R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² no puede ser hidrógeno.

- 20 De singular importancia son aquellas combinaciones farmacológicas que, además de uno de los compuestos de la fórmula **1**, también contienen uno de los siguientes compuestos de la fórmula **2a.10**:

- metobromuro de éster tropanólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico (**2a.10.1**),

- metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico (2a.10.2),
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 4,4'-difluorobencílico (2a.10.3),
- metobromuro del éster escopínico del ácido 4,4'-difluorobencílico (2a.10.4),
- 5 - metobromuro de éster tropenólico del ácido 3,3'-difluorobencílico (2a.10.5),
- metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3'-difluorobencílico (2a.10.6).

Los compuestos de la fórmula 2a.10 pueden estar contenidos eventualmente en forma de sus enantiómeros, mezclas de sus enantiómeros o racematos, así como eventualmente en forma de sus hidratos y/o solvatos.

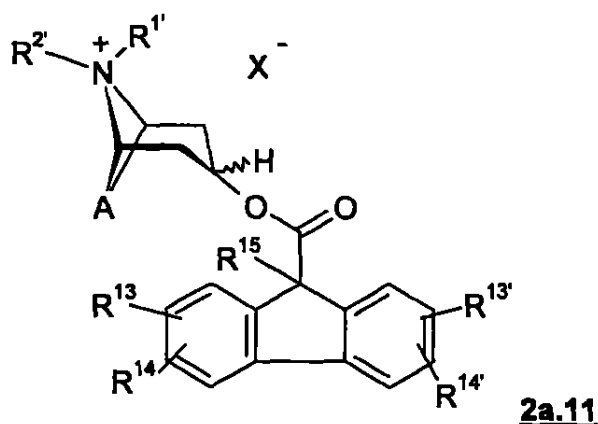
Ejemplos de combinaciones farmacológicas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los anticolinérgicos 2a.10 precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los

15 compuestos 1.1 y 2a.10.1; 1.1 y 2a.10.2; 1.1 y 2a.10.3; 1.1 y 2a.10.4; 1.1 y 2a.10.5; 1.1 y 2a.10.6; 1.2 y 2a.10.1; 1.2 y 2a.10.2; 1.2 y 2a.10.3; 1.2 y 2a.10.4; 1.2 y 2a.10.5; 1.2 y 2a.10.6; 1.3 y 2a.10.1; 1.3 y 2a.10.2; 1.3 y 2a.10.3; 1.3 y 2a.10.4; 1.3 y 2a.10.5; 1.3 y 2a.10.6; 1.4 y 2a.10.1; 1.4 y 2a.10.2; 1.4 y 2a.10.3; 1.4 y 2a.10.4; 1.4 y 2a.10.5; 1.4 y 2a.10.6; 1.5 y 2a.10.1; 1.5 y 2a.10.2; 1.5 y 2a.10.3; 1.5 y 2a.10.4; 1.5 y 2a.10.5; 1.5 y 2a.10.6; 1.6 y 2a.10.1; 1.6 y 2a.10.2; 1.6 y 2a.10.3; 1.6 y 2a.10.4; 1.6 y 2a.10.5; 1.6 y 2a.10.6; 1.7 y 2a.10.1; 1.7 y 2a.10.2; 1.7 y 2a.10.3; 1.7 y 2a.10.4; 1.7 y 2a.10.5; 1.7 y 2a.10.6; 1.12 y 2a.10.1; 1.12 y 2a.10.2; 1.12 y 2a.10.3; 1.12 y 2a.10.4; 1.12 y 2a.10.5; 1.12 y 2a.10.6; 1.14 y 2a.10.1; 1.14 y 2a.10.2; 1.14 y 2a.10.3; 1.14 y 2a.10.4; 1.14 y 2a.10.5; 1.14 y 2a.10.6; 1.15 y 2a.10.1; 1.15 y 2a.10.2; 1.15 y 2a.10.3; 1.15 y 2a.10.4; 1.15 y 2a.10.5; 1.15 y 2a.10.6, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

30 De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que, como compuestos de la fórmula 1, contienen uno de los compuestos 1.1, 1.5, 1.6, o 1.12, siendo de particular importancia

según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 1.1 o 1.12. De las combinaciones precedentemente mencionadas también se prefieren según la invención aquellas que, como compuesto 2a.10, contienen uno de los compuestos 2a.10.1, 2a.10.2, 2a.10.3 o 2a.10.4, siendo de particular importancia según la invención aquellas combinaciones que

En otra forma de realización de la presente invención, los anticolinérgicos 2a contenidos en las combinaciones farmacológicas según la invención se seleccionan de los compuestos de la fórmula 2a.11



en la que

A y X⁻ pueden tener los significados mencionados precedentemente y en la que significan

R¹⁵ hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, -CF₃, CHF₂ o flúor;

R^{1'} y R^{2'} iguales o distintos, alquilo C₁-C₅ que eventualmente puede estar sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno,

o

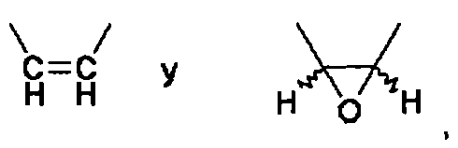
R^{1'} y R^{2'} juntos un puente de alquileo C₃-C₅;

R¹³, R¹⁴, R^{13'} y R^{14'} iguales o distintos, hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquiloxi C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno.

Los compuestos de la fórmula 2a.11 son conocidos del estado de la técnica (documento WO 03/064419).

En el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención, son compuestos preferidos de la fórmula 2a.11 aquellos en los que significan

A un grupo de enlace doble seleccionado de



X⁻ un anión seleccionado de cloruro, bromuro y metansulfonato, con preferencia bromuro;

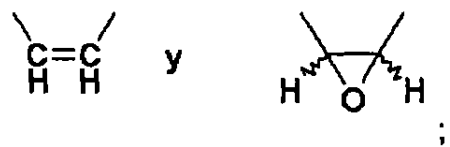
5 R¹⁵ hidroxí, metilo o flúor, con preferencia metilo o hidroxí;

R^{1'} y R^{2'} igual o distinto, metilo o etilo, con preferencia metilo;

R¹³, R¹⁴, R^{13'} y R^{14'} iguales o distintos, hidrógeno, -CF₃, -CHF₂ o flúor, con preferencia hidrógeno o flúor.

10 En el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención, compuestos de la fórmula 2a.11 de especial preferencia son aquellos en los cuales significan

A un grupo de enlace doble seleccionado de



X⁻ bromuro;

15 R¹⁵ hidroxí o metilo, con preferencia metilo,

R^{1'} y R^{2'} igual o distinto, metilo o etilo, con preferencia metilo;

R¹³, R¹⁴, R^{13'} y R^{14'}, iguales o distintos, hidrógeno o flúor.

Tienen singular importancia aquellas combinaciones farmacológicas que, además de un compuesto de la fórmula 1, contienen uno de los siguientes
20 compuestos de la fórmula 2a.11:

- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxí-fluoren-9-carboxílico (2a.11.1);

- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico (2a.11.2);

25 - metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxí-fluoren-9-carboxílico (2a.11.3);

- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico (2a.11.4);

- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico (2a.11.5);
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico (2a.11.6);

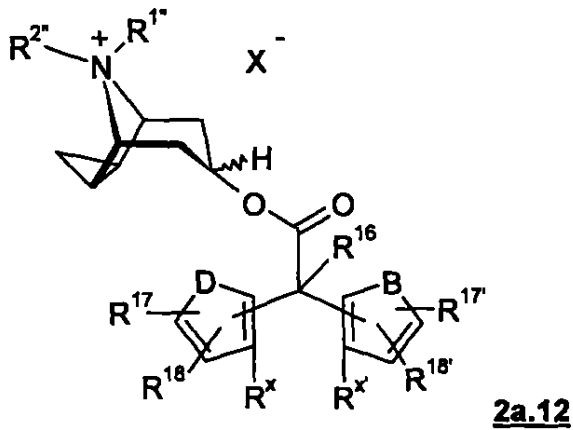
5 Los compuestos de la fórmula 2a.11 pueden estar contenidos eventualmente en forma de sus enantiómeros, mezclas de sus enantiómeros o racematos, así como eventualmente en forma de sus hidratos y/o solvatos.

Ejemplos de combinaciones farmacológicas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los anticolinérgicos 2a.11
10 precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los compuestos 1.1 y 2a.11.1; 1.1 y 2a.11.2; 1.1 y 2a.11.3; 1.1 y 2a.11.4; 1.1 y 2a.11.5; 1.1 y 2a.11.6; 1.2 y 2a.11.1; 1.2 y 2a.11.2; 1.2 y 2a.11.3; 1.2 y 2a.11.4; 1.2 y 2a.11.5; 1.2 y 2a.11.6; 1.3 y 2a.11.1; 1.3 y 2a.11.2; 1.3 y 2a.11.3; 1.3 y 2a.11.4; 1.3 y 2a.11.5; 1.3 y 2a.11.6; 1.4 y 2a.11.1; 1.4 y 2a.11.2; 1.4 y 2a.11.3; 1.4 y 2a.11.4; 1.4 y 2a.11.5; 1.4 y 2a.11.6; 1.5 y 2a.11.1; 1.5 y 2a.11.2; 1.5 y 2a.11.3; 1.5 y 2a.11.4; 1.5 y 2a.11.5; 1.5 y 2a.11.6; 1.6 y 2a.11.1; 1.6 y 2a.11.2; 1.6 y 2a.11.3; 1.6 y 2a.11.4; 1.6 y 2a.11.5; 1.6 y 2a.11.6; 1.7 y 2a.11.1; 1.7 y 2a.11.2; 1.7 y 2a.11.3; 1.7 y 2a.11.4; 1.7 y 2a.11.5; 1.7 y 2a.11.6; 1.12 y 2a.11.1; 1.12 y 2a.11.2; 1.12 y 2a.11.3; 1.12 y 2a.11.4; 1.12 y 2a.11.5; 1.12 y 2a.11.6; 1.14 y 2a.11.1; 1.14 y 2a.11.2; 1.14 y 2a.11.3; 1.14 y 2a.11.4; 1.14 y 2a.11.5; 1.14 y 2a.11.6; 1.15 y 2a.11.1; 1.15 y 2a.11.2; 1.15 y 2a.11.3; 1.15 y 2a.11.4; 1.15 y 2a.11.5; 1.15 y 2a.11.6, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos
25 farmacológicamente tolerables.

De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que contienen, como compuestos de la fórmula 1, uno de los compuestos 1.1, 1.5, 1.6 o 1.12, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los
30 compuestos 1.1 o 1.12. De las combinaciones precedentemente mencionadas también se prefieren según la invención aquellas que contienen como compuesto 2a.11 uno de los compuestos 2a.11.2, 2a.11.4, 2a.11.5 o 2a.11.6.

siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen los compuestos 2a.11.5 o 2a.11.6.

En otra forma de realización de la presente invención, los anticolinérgicos 2a contenidos en las combinaciones farmacológicas según la invención se seleccionan de los compuestos de la fórmula 2a.12



en la que X - puede tener los significados precedentemente mencionados y en la que significan

- D y B iguales o distintos, con preferencia iguales O, S, NH, CH₂, CH=CH o N(alquilo C₁-C₄);
- 10 R¹⁶ hidrógeno, hidroxí, -alquilo C₁-C₄, -alquiloxi C₁-C₄, -alquilen C₁-C₄-halógeno, -O-alquilen C₁-C₄-halógeno, -alquilen C₁-C₄-OH, -CF₃, CHF₂, -alquilen C₁-C₄-alquiloxi C₁-C₄, -O-COalquilo C₁-C₄, -O-COalquilen C₁-C₄-halógeno, -alquilen C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆, -O-COCF₃ o halógeno;
- 15 R^{1''} y R^{2''} iguales o distintos, -alquilo C₁-C₅, que eventualmente puede estar sustituido con -cicloalquilo C₃-C₆, hidroxí o halógeno, o R^{1''} y R^{2''} juntos un puente de -alquilen C₃-C₅;
- 20 R¹⁷, R¹⁸, R^{17'} y R^{18'}, iguales o distintos, hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquiloxi C₁-C₄, hidroxí, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno;
- R^x y R^{x'} iguales o distintos, -alquilo C₁-C₄, -alquiloxi C₁-C₄, hidroxí, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno, o

R^x y $R^{x'}$ juntos un enlace simple o uno de los grupos de enlace doble O, S, NH, CH_2 , CH_2-CH_2 , N(alquilo C_1-C_4), CH(alquilo C_1-C_4) y -C(alquilo C_1-C_4)₂.

Los compuestos de la fórmula 2a.12 se conocen en el estado de la técnica (documento WO 03/064418).

En el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención, son compuestos preferidos de la fórmula 2a.12 aquellos en los que significan

- X^- cloruro, bromuro o metansulfonato, con preferencia bromuro;
 D y B iguales o distintos, con preferencia iguales O, S, NH o $CH=CH$;
10 R^{16} hidrógeno, hidroxilo, -alquilo C_1-C_4 , -alquilo C_1-C_4 , - CF_3 , - CHF_2 ,
flúor, cloro o bromo;
 $R^{1''}$ y $R^{2''}$ iguales o distintos, alquilo C_1-C_4 , que eventualmente puede estar
sustituido con hidroxilo, flúor, cloro o bromo,
o
15 $R^{1''}$ y $R^{2''}$ juntos un puente de -alquilenos C_3-C_4 ;
 R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ y $R^{18'}$, iguales o distintos, hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 ,
hidroxilo, - CF_3 , - CHF_2 , CN, NO_2 , flúor, cloro o bromo;
 R^x y $R^{x'}$ iguales o distintos, hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , hidroxilo,
- CF_3 , - CHF_2 , CN, NO_2 , flúor, cloro o bromo,
20 o
 R^x y $R^{x'}$ juntos un enlace simple o un grupo de doble enlace seleccionado de
O, S, NH- y CH_2 .

En el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención, compuestos particularmente preferidos de la fórmula 2a.12 son aquellos en los que significan

- X^- cloruro, bromuro o metansulfonato, con preferencia bromuro;
 D y B iguales o distintos, con preferencia iguales, S o $CH=CH$;
 R^{16} hidrógeno, hidroxilo o metilo;
 $R^{1''}$ y $R^{2''}$ iguales o distintos, metilo o etilo;

R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ y $R^{18'}$, iguales o distintos, hidrógeno, $-CF_3$ o flúor, con preferencia hidrógeno,

R^X y $R^{X'}$ iguales o distintos, hidrógeno, $-CF_3$ o flúor, con preferencia hidrógeno, o

5 R^X y $R^{X'}$ juntos un enlace simple u $-O-$.

En el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención, compuestos particularmente preferidos de la fórmula 2a.12 son aquellos en los que significan

X - bromuro;

10 D y B $-CH=CH-$;

R^{16} hidrógeno, hidroxilo o metilo;

$R^{1''}$ y $R^{2''}$ metilo;

R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ y $R^{18'}$, iguales o distintos, hidrógeno o flúor, con preferencia hidrógeno;

15 R^X y $R^{X'}$ iguales o distintos, hidrógeno o flúor, con preferencia hidrógeno, o R^X y $R^{X'}$ juntos un enlace simple o el grupo $-O-$.

Son particularmente importantes aquellas combinaciones farmacológicas que, además de un compuesto de la fórmula 1, contienen uno de los siguientes compuestos de la fórmula 2a.12:

20 - metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido benzoico (2a.12.1),

- metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico (2a.12.2);

- metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico (2a.12.3);

25 - metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico (2a.12.4);

- metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico (2a.12.5);

30 - metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico (2a.12.6);

- metobromuro de éster ciclopropiltropínico del éster metílico del ácido 4,4'-difluorobencílico (2a.12.7).

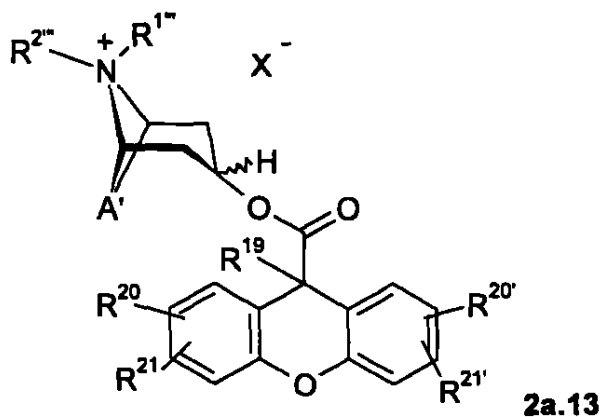
Los compuestos de la fórmula 2a.12 pueden estar contenidos eventualmente en forma de sus enantiómeros, mezclas de sus enantiómeros o
5 racematos, así como eventualmente en forma de sus hidratos y/o solvatos.

Ejemplos de combinaciones farmacológicas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los anticolinérgicos 2a.12 precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los compuestos 1.1 y 2a.12.1; 1.1 y 2a.12.2; 1.1 y 2a.12.3; 1.1 y 2a.12.4; 1.1 y
10 2a.12.5, 1.1 y 2a.12.6; 1.1 y 2a.12.7; 1.2 y 2a.12.1, 1.2 y 2a.12.2; 1.2 y 2a.12.3;
1.2 y 2a.12.4, 1.2 y 2a.12.5; 1.2 y 2a.12.6; 1.2 y 2a.12.7; 1.3 y 2a.12.1, 1.3 y
2a.12.2, 1.3 y 2a.12.3; 1.3 y 2a.12.4, 1.3 y 2a.12.5, 1.3 y 2a.12.6, 1.3 y 2a.12.7;
1.4 y 2a.12.1, 1.4 y 2a.12.2; 1.4 y 2a.12.3; 1.4 y 2a.12.4; 1.4 y 2a.12.5; 1.4 y
2a.12.6, 1.4 y 2a.12.7; 1.5 y 2a.12.1; 1.5 y 2a.12.2; 1.5 y 2a.12.3; 1.5 y 2a.12.4,
15 1.5 y 2a.12.5; 1.5 y 2a.12.6; 1.5 y 2a.12.7; 1.6 y 2a.12.1, 1.6 y 2a.12.2, 1.6 y
2a.12.3, 1.6 y 2a.12.4; 1.6 y 2a.12.5; 1.6 y 2a.12.6; 1.6 y 2a.12.7; 1.7 y 2a.12.1,
1.7 y 2a.12.2; 1.7 y 2a.12.3; 1.7 y 2a.12.4; 1.7 y 2a.12.5; 1.7 y 2a.12.6; 1.7 y
2a.12.7; 1.12 y 2a.12.1; 1.12 y 2a.12.2; 1.12 y 2a.12.3; 1.12 y 2a.12.4; 1.12 y
2a.12.5, 1.12 y 2a.12.6; 1.12 y 2a.12.7, 1.14 y 2a.12.1; 1.14 y 2a.12.2, 1.14 y
20 2a.12.3; 1.14 y 2a.12.4; 1.14 y 2a.12.5; 1.14 y 2a.12.6, 1.14 y 2a.12.7; 1.15 y
2a.12.1, 1.15 y 2a.12.2; 1.15 y 2a.12.3, 1.15 y 2a.12.4, 1.15 y 2a.12.5; 1.15 y
2a.12.6; 1.15 y 2a.12.7, en cada caso eventualmente en forma de sus
racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de
sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente
25 tolerables

De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que, como compuestos de la fórmula 1, contienen uno de los compuestos 1.1, 1.5, 1.6 o 1.12, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los
30 compuestos 1.1 o 1.12. De las combinaciones precedentemente mencionadas también se prefieren según la invención aquellas que, como compuesto 2a.11, contienen uno de los compuestos 2a.12.1, 2a.12.2, 2a.12.5 o 2a.12.7, siendo

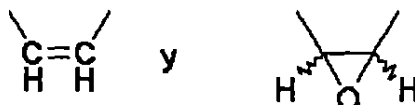
particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen los compuestos 2a.12.1 o 2a.12.2.

En otra forma de realización de la presente invención, los anticolinérgicos 2a contenidos en las combinaciones farmacológicas según la invención se seleccionan de los compuestos de la fórmula 2a.13



en la que X⁻ puede tener los significados precedentemente mencionados y en la que significan

A un grupo de enlace doble seleccionado de



10

R¹⁹ hidroxilo, metilo, hidroximetilo, etilo, -CF₃, CHF₂ o flúor;

R^{1''} y R^{2''} iguales o distintos, alquilo C₁-C₅, que eventualmente puede estar sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno,

o

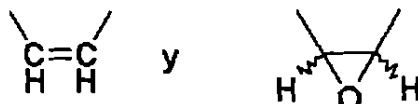
15 R^{1''} y R^{2''} juntos un puente de -alquilenos C₃-C₅;

R²⁰, R²¹, R^{20'} y R^{21'} iguales o distintos, hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno.

Los compuestos de la fórmula 2a.13 son conocidos en el estado de la técnica (documento WO 03/064417).

20 En el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención, son compuestos preferidos de la fórmula 2a.13 aquellos en los que significan

A un grupo de enlace doble seleccionado de



X - cloruro, bromuro o metansulfonato, con preferencia bromuro;

R¹⁹ hidroxí o metilo,

R^{1'''} y R^{2'''} iguales o distintos, metilo o etilo, con preferencia metilo;

- 5 R²⁰, R²¹, R^{20'} y R^{21'} iguales o distintos, hidrógeno, -CF₃, -CHF₂ o flúor, con preferencia hidrógeno o flúor.

En el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención, compuestos de la fórmula 2a.13 de especial preferencia son aquellos en los que significan

- 10 A un grupo de enlace doble seleccionado de



X - bromuro;

R¹⁹ hidroxí o metilo, con preferencia metilo;

R^{1'''} y R^{2'''} iguales o distintos, metilo o etilo, con preferencia metilo,

- 15 R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'} iguales o distintos, hidrógeno o flúor.

Tienen particular importancia aquellas combinaciones farmacológicas que, además de uno de los compuestos de la fórmula 1, contienen uno de los siguientes compuestos de la fórmula 2a.13:

- metobromuro de éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico (2a.13.1);
- 20 - metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico (2a.13.2);
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico (2a.13.3);
- 25 - metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico (2a.13.4);
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico (2a.13.5);

- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico (2a.13.6);
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico (2a.13.7)

5 Los compuestos de la fórmula 2a.13 pueden estar contenidos eventualmente en forma de sus enantiómeros, mezclas de sus enantiómeros o racematos, así como eventualmente en forma de sus hidratos y/o solvatos.

Ejemplos de combinaciones farmacológicas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los anticolinérgicos 2a.13

10 precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los compuestos 1.1 y 2a.13.1; 1.1 y 2a.13.2, 1.1 y 2a.13.3; 1.1 y 2a.13.4; 1.1 y 2a.13.5, 1.1 y 2a.13.6, 1.1 y 2a.13.7, 1.2 y 2a.13.1, 1.2 y 2a.13.2, 1.2 y 2a.13.3; 1.2 y 2a.13.4; 1.2 y 2a.13.5; 1.2 y 2a.13.6, 1.2 y 2a.13.7, 1.3 y 2a.13.1; 1.3 y 2a.13.2; 1.3 y 2a.13.3; 1.3 y 2a.13.4; 1.3 y 2a.13.5; 1.3 y 2a.13.6; 1.3 y 2a.13.7; 1.4 y 2a.13.1; 1.4 y 2a.13.2; 1.4 y 2a.13.3; 1.4 y 2a.13.4; 1.4 y 2a.13.5; 1.4 y 2a.13.6; 1.4 y 2a.13.7, 1.5 y 2a.13.1; 1.5 y 2a.13.2, 1.5 y 2a.13.3; 1.5 y 2a.13.4; 1.5 y 2a.13.5; 1.5 y 2a.13.6; 1.5 y 2a.13.7; 1.6 y 2a.13.1; 1.6 y 2a.13.2; 1.6 y 2a.13.3; 1.6 y 2a.13.4, 1.6 y 2a.13.5; 1.6 y 2a.13.6, 1.6 y 2a.13.7; 1.7 y 2a.13.1, 1.7 y 2a.13.2; 1.7 y 2a.13.3; 1.7 y 2a.13.4, 1.7 y 2a.13.5, 1.7 y 2a.13.6; 1.7 y 2a.13.7; 1.12 y 2a.13.1; 1.12 y 2a.13.2; 1.12 y 2a.13.3, 1.12 y 2a.13.4; 1.12 y 2a.13.5, 1.12 y 2a.13.6; 1.12 y 2a.13.7; 1.14 y 2a.13.1; 1.14 y 2a.13.2; 1.14 y 2a.13.3; 1.14 y 2a.13.4, 1.14 y 2a.13.5; 1.14 y 2a.13.6, 1.14 y 2a.13.7; 1.15 y 2a.13.1; 1.15 y 2a.13.2; 1.15 y 2a.13.3; 1.15 y 2a.13.4; 1.15 y 2a.13.5, 1.15 y 2a.13.6; 1.15 y 2a.13.7, en cada caso eventualmente en forma de sus

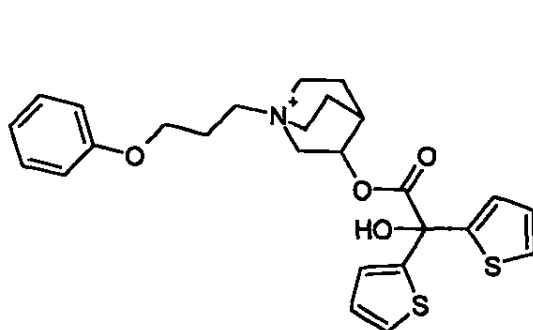
25 racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que, como compuestos de la fórmula 1, contienen

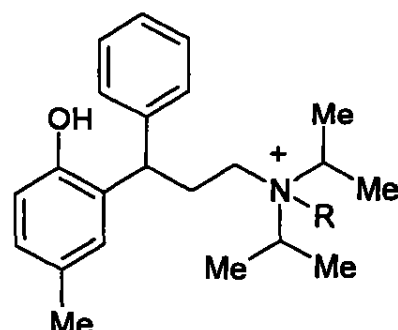
30 uno de los compuestos 1.1, 1.5, 1.6 o 1.12, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 1.1 o 1.12. De las combinaciones precedentemente mencionadas

también se prefieren según la invención aquellas que, como compuesto 2a.11, contienen uno de los compuestos 2a.13.2, 2a.13.3, 2a.13.4 o 2a.13.5, siendo de particular importancia según la invención aquellas combinaciones que contienen los compuestos 2a.13.3 o 2a.13.4

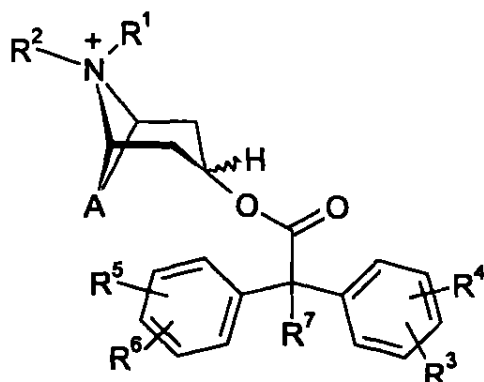
- 5 En el marco de la presente invención, una referencia a los anticolinérgicos 1' se debe entender como referencia a los cationes farmacológicamente activos de las correspondientes sales. Estos cationes son tiotropio (2a.1'), oxitropio (2a.2'), flutropio (2a.3'), ipratropio (2a.4'), glucopirronio (2a.5'), trospio (2a.6'), así como los siguientes cationes



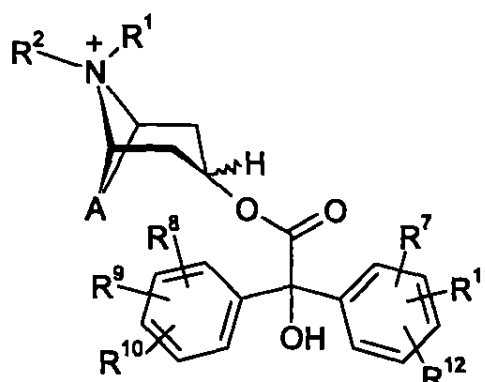
2a.7'



2a.8'

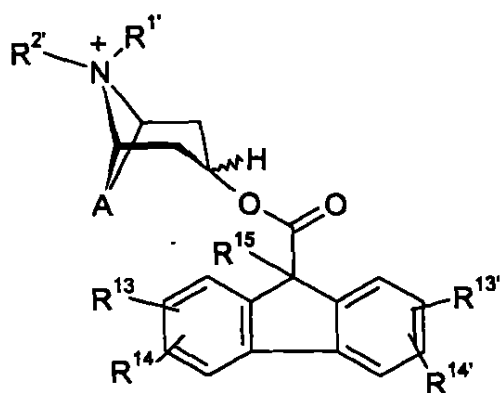
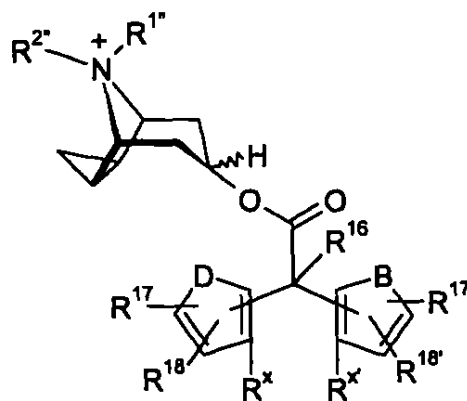
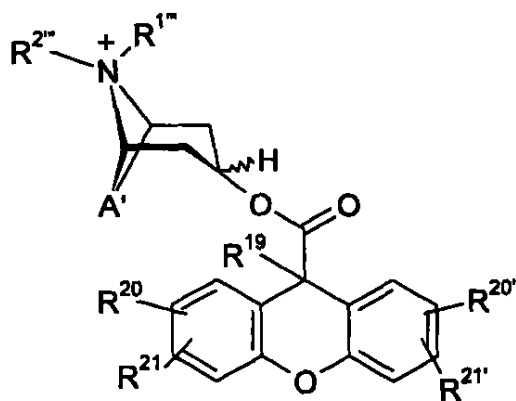


2a.9'



2a.10'

10

**2a.11';****2a.12';****2a.13'.**

o

Por otra parte, según la invención, combinaciones farmacológicas
 5 preferidas contienen, además de uno o varios, con preferencia de un
 compuesto de la fórmula 1 como otro principio activo uno o varios, con
 preferencia un inhibidor de PDE IV 2b, eventualmente en combinación con
 coadyuvantes farmacéuticamente tolerables.

En combinaciones farmacológicas de este tipo se prefiere el inhibidor de
 10 PDE IV 2b, seleccionado preferentemente del grupo compuesto por
 emprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396
 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-
 difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, NCS-613, pumafentina, (-)-p-
 [(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-
 15 metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-
 bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentiloxi-4-
 metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona, ácido
 cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico], 2-

carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-
ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol],
(R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, (S)-(-)-
etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, CDP840, Bay-
5 198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, arofilina, atizoram, V-11294A, CI-
1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-
dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-
ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*ter*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-
a]piridina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o
10 diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de
ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

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

En combinaciones farmacológicas de especial preferencia, el inhibidor
de PDE IV **2b** está seleccionado del grupo compuesto por roflumilast (**2b.2**),
anflo (cilomilast) (**2b.3**), AWD-12-281 (GW-842470) (**2b.4**), arofilina (**2b.8**), 2-
30 carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-
ona (**2b.10**), cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-
1-ol] (**2b.11**), atizoram (**2b.13**), Z-15370 (**2b.19**), 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-

3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (**2b.20**) y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*ter*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (**2b.21**), atribuyéndose especial importancia a roflumilast (**2b.2**), Z-15370 (**2b.19**) y AWD-12-281 (**2b.4**), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables

Por sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente tolerables, para cuya formación están eventualmente en condiciones los compuestos **2b**, se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas del grupo compuesto por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, con preferencia hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

Ejemplos de combinaciones farmacológicas preferidas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los inhibidores de PDE IV **2b** precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los compuestos **1.1** y **2b.1**, **1.1** y **2b.2**; **1.1** y **2b.3**; **1.1** y **2b.4**; **1.1** y **2b.5**; **1.1** y **2b.6**; **1.1** y **2b.7**; **1.1** y **2b.8**; **1.1** y **2b.9**; **1.1** y **2b.10**; **1.1** y **2b.11**; **1.1** y **2b.12**; **1.1** y **2b.13**; **1.1** y **2b.14**; **1.1** y **2b.15**; **1.1** y **2b.16**; **1.1** y **2b.17**; **1.1** y **2b.18**; **1.1** y **2b.19**; **1.1** y **2b.20**; **1.1** y **2b.21**; **1.2** y **2b.1**, **1.2** y **2b.2**; **1.2** y **2b.3**; **1.2** y **2b.4**, **1.2** y **2b.5**, **1.2** y **2b.6**; **1.2** y **2b.7**; **1.2** y **2b.8**; **1.2** y **2b.9**, **1.2** y **2b.10**; **1.2** y **2b.11**; **1.2** y **2b.12**, **1.2** y **2b.13**; **1.2** y **2b.14**; **1.2** y **2b.15**; **1.2** y **2b.16**, **1.2** y **2b.17**; **1.2** y **2b.18**; **1.2** y **2b.19**; **1.2** y **2b.20**, **1.2** y **2b.21**; **1.3** y **2b.1**, **1.3** y **2b.2**; **1.3** y **2b.3**; **1.3** y **2b.4**; **1.3** y **2b.5**; **1.3** y **2b.6**; **1.3** y **2b.7**; **1.3** y **2b.8**; **1.3** y **2b.9**; **1.3** y **2b.10**; **1.3** y **2b.11**, **1.3** y **2b.12**; **1.3** y **2b.13**, **1.3** y **2b.14**; **1.3** y **2b.15**; **1.3** y **2b.16**, **1.3** y **2b.17**; **1.3** y **2b.18**; **1.3** y **2b.19**; **1.3** y **2b.20**; **1.3** y **2b.21**; **1.4** y **2b.1**, **1.4** y **2b.2**; **1.4** y **2b.3**; **1.4** y **2b.4**; **1.4** y **2b.5**, **1.4** y **2b.6**; **1.4** y **2b.7**; **1.4** y **2b.8**; **1.4** y **2b.9**; **1.4** y **2b.10**; **1.4** y **2b.11**; **1.4** y **2b.12**; **1.4** y **2b.13**; **1.4** y **2b.14**; **1.4** y **2b.15**; **1.4** y **2b.16**; **1.4** y **2b.17**; **1.4** y **2b.18**; **1.4** y **2b.19**; **1.4** y **2b.20**; **1.4** y **2b.21**; **1.5** y **2b.1**; **1.5** y **2b.2**; **1.5** y **2b.3**; **1.5** y **2b.4**; **1.5** y **2b.5**; **1.5** y **2b.6**;

1.5 y 2b.7, 1.5 y 2b.8, 1.5 y 2b.9, 1.5 y 2b.10, 1.5 y 2b.11, 1.5 y 2b.12, 1.5 y 2b.13, 1.5 y 2b.14, 1.5 y 2b.15, 1.5 y 2b.16, 1.5 y 2b.17, 1.5 y 2b.18, 1.5 y 2b.19, 1.5 y 2b.20, 1.5 y 2b.21, 1.6 y 2b.1, 1.6 y 2b.2, 1.6 y 2b.3, 1.6 y 2b.4, 1.6 y 2b.5, 1.6 y 2b.6, 1.6 y 2b.7, 1.6 y 2b.8, 1.6 y 2b.9, 1.6 y 2b.10, 1.6 y 2b.11, 1.6 y 2b.12, 1.6 y 2b.13, 1.6 y 2b.14, 1.6 y 2b.15, 1.6 y 2b.16, 1.6 y 2b.17, 1.6 y 2b.18, 1.6 y 2b.19, 1.6 y 2b.20, 1.6 y 2b.21, 1.7 y 2b.1, 1.7 y 2b.2, 1.7 y 2b.3, 1.7 y 2b.4, 1.7 y 2b.5, 1.7 y 2b.6, 1.7 y 2b.7, 1.7 y 2b.8, 1.7 y 2b.9, 1.7 y 2b.10, 1.7 y 2b.11, 1.7 y 2b.12, 1.7 y 2b.13, 1.7 y 2b.14, 1.7 y 2b.15, 1.7 y 2b.16, 1.7 y 2b.17, 1.7 y 2b.18, 1.7 y 2b.19, 1.7 y 2b.20, 1.7 y 2b.21, 1.12 y 2b.1, 1.12 y 2b.2, 1.12 y 2b.3, 1.12 y 2b.4, 1.12 y 2b.5, 1.12 y 2b.6, 1.12 y 2b.7, 1.12 y 2b.8, 1.12 y 2b.9, 1.12 y 2b.10, 1.12 y 2b.11, 1.12 y 2b.12, 1.12 y 2b.13, 1.12 y 2b.14, 1.12 y 2b.15, 1.12 y 2b.16, 1.12 y 2b.17, 1.12 y 2b.18, 1.12 y 2b.19, 1.12 y 2b.20, 1.12 y 2b.21, 1.14 y 2b.1, 1.14 y 2b.2, 1.14 y 2b.3, 1.14 y 2b.4, 1.14 y 2b.5, 1.14 y 2b.6, 1.14 y 2b.7, 1.14 y 2b.8, 1.14 y 2b.9, 1.14 y 2b.10, 1.14 y 2b.11, 1.14 y 2b.12, 1.14 y 2b.13, 1.14 y 2b.14, 1.14 y 2b.15, 1.14 y 2b.16, 1.14 y 2b.17, 1.14 y 2b.18, 1.14 y 2b.19, 1.14 y 2b.20, 1.14 y 2b.21, 1.15 y 2b.1, 1.15 y 2b.2, 1.15 y 2b.3, 1.15 y 2b.4, 1.15 y 2b.5, 1.15 y 2b.6, 1.15 y 2b.7, 1.15 y 2b.8, 1.15 y 2b.9, 1.15 y 2b.10, 1.15 y 2b.11, 1.15 y 2b.12, 1.15 y 2b.13, 1.15 y 2b.14, 1.15 y 2b.15, 1.15 y 2b.16, 1.15 y 2b.17, 1.15 y 2b.18, 1.15 y 2b.19, 1.15 y 2b.20 o 1.15 y 2b.21, en cada caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables

De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que contienen, como compuestos de la fórmula **1**, uno de los compuestos **1.1, 1.5, 1.6 o 1.12**, siendo de particular importancia según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos **1.1 o 1.12**. De las combinaciones precedentemente mencionadas también se prefieren según la invención aquellas que, como compuesto **2b**, contienen uno de los compuestos **2b.2, 2b.3, 2b.4, 2b.8, 2b.10, 2b.11, 2b.13, 2b.19, 2b.20 o 2b.21**, siendo de particular importancia según la invención

aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 2b.2, 2b.4 o 2b.19.

De acuerdo con la invención, otras combinaciones farmacológicas preferidas contienen, además de uno o varios, con preferencia de un
5 compuesto de la fórmula 1, como otro principio activo uno o varios, con preferencia un esteroide 2c, eventualmente en combinación con coadyuvantes farmacéuticamente tolerables.

En combinaciones farmacológicas de este tipo, el esteroide 2c está seleccionado, con preferencia, del grupo compuesto por prednisolona (2c.1),
10 prednisona (2c.2), butixocortpropionato (2c.3), RPR-106541 (2c.4), flunisolida (2c.5), beclometasona (2c.6), triamcinolona (2c.7), budesonida (2c.8), fluticasona (2c.9), mometasona (2c.10), ciclesonida (2c.11), rofleponida (2c.12), ST-126 (2c.13), dexametasona (2c.14), éster (S)-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-
15 androsta-1,4-dien-17 α -carbotiónico (2c.15), éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 α -carbotiónico (2c.16) y dicloroacetato de etiprednol (BNP-166, 2c.17), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y
20 derivados, sus solvatos y/o hidratos.

En combinaciones farmacológicas de especial preferencia, el esteroide 2c está seleccionado del grupo compuesto por flunisolida (2c.5), beclometasona (2c.6), triamcinolona (2c.7), budesonida (2c.8), fluticasona (2c.9), mometasona (2c.10), ciclesonida (2c.11), rofleponida (2c.12), ST-126
25 (2c.13), dexametasona (2c.14), éster (S)-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 α -carbotiónico (2c.15), éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 α -carbotiónico (2c.16) y dicloroacetato de etiprednol (2c.17),
30 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

169

En combinaciones farmacológicas de especial preferencia, el esteroide 2c está seleccionado del grupo compuesto por budesonida (2c.8), fluticasona (2c.9), mometasona (2c.10), ciclesonida (2c.11), éster (S)-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 α -carbotiónico (2c.15) y dicloroacetato de etiprednol (2c.17), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

Toda referencia a esteroides 2c incluye una referencia a sus sales o derivados, hidratos o solvatos eventualmente existentes. Ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides 2c pueden ser: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos

Ejemplos de combinaciones farmacológicas preferidas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los esteroides 2c precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los compuestos 1.1 y 2c.1; 1.1 y 2c.2; 1.1 y 2c.3; 1.1 y 2c.4; 1.1 y 2c.5; 1.1 y 2c.6; 1.1 y 2c.7; 1.1 y 2c.8; 1.1 y 2c.9; 1.1 y 2c.10; 1.1 y 2c.11; 1.1 y 2c.12; 1.1 y 2c.13; 1.1 y 2c.14; 1.1 y 2c.15; 1.1 y 2c.16; 1.1 y 2c.17; 1.2 y 2c.1; 1.2 y 2c.2; 1.2 y 2c.3; 1.2 y 2c.4; 1.2 y 2c.5; 1.2 y 2c.6; 1.2 y 2c.7; 1.2 y 2c.8; 1.2 y 2c.9; 1.2 y 2c.10; 1.2 y 2c.11; 1.2 y 2c.12; 1.2 y 2c.13; 1.2 y 2c.14; 1.2 y 2c.15; 1.2 y 2c.16; 1.2 y 2c.17; 1.3 y 2c.1; 1.3 y 2c.2; 1.3 y 2c.3; 1.3 y 2c.4; 1.3 y 2c.5; 1.3 y 2c.6; 1.3 y 2c.7; 1.3 y 2c.8; 1.3 y 2c.9; 1.3 y 2c.10; 1.3 y 2c.11; 1.3 y 2c.12; 1.3 y 2c.13; 1.3 y 2c.14; 1.3 y 2c.15; 1.3 y 2c.16; 1.3 y 2c.17; 1.4 y 2c.1; 1.4 y 2c.2; 1.4 y 2c.3; 1.4 y 2c.4; 1.4 y 2c.5; 1.4 y 2c.6; 1.4 y 2c.7; 1.4 y 2c.8; 1.4 y 2c.9; 1.4 y 2c.10; 1.4 y 2c.11; 1.4 y 2c.12; 1.4 y 2c.13; 1.4 y 2c.14; 1.4 y 2c.15; 1.4 y 2c.16; 1.4 y 2c.17; 1.5 y 2c.1; 1.5 y 2c.2; 1.5 y 2c.3; 1.5 y 2c.4; 1.5 y 2c.5; 1.5 y 2c.6; 1.5 y 2c.7; 1.5 y 2c.8; 1.5 y 2c.9; 1.5 y 2c.10; 1.5 y 2c.11; 1.5 y 2c.12; 1.5 y 2c.13; 1.5 y 2c.14; 1.5 y 2c.15; 1.5 y 2c.16; 1.5 y 2c.17; 1.6 y 2c.1; 1.6 y 2c.2; 1.6 y 2c.3; 1.6 y 2c.4; 1.6 y 2c.5; 1.6 y 2c.6; 1.6 y 2c.7; 1.6 y 2c.8; 1.6 y 2c.9; 1.6 y 2c.10; 1.6 y 2c.11; 1.6 y 2c.12; 1.6 y 2c.13; 1.6 y 2c.14;

1.6 y 2c.15; 1.6 y 2c.16; 1.6 y 2c.17; 1.7 y 2c.1; 1.7 y 2c.2; 1.7 y 2c.3; 1.7 y 2c.4; 1.7 y 2c.5; 1.7 y 2c.6; 1.7 y 2c.7; 1.7 y 2c.8; 1.7 y 2c.9; 1.7 y 2c.10; 1.7 y 2c.11; 1.7 y 2c.12; 1.7 y 2c.13; 1.7 y 2c.14; 1.7 y 2c.15; 1.7 y 2c.16; 1.7 y 2c.17; 1.12 y 2c.1; 1.12 y 2c.2; 1.12 y 2c.3; 1.12 y 2c.4; 1.12 y 2c.5; 1.12 y 2c.6; 1.12 y 2c.7; 1.12 y 2c.8; 1.12 y 2c.9; 1.12 y 2c.10; 1.12 y 2c.11; 1.12 y 2c.12; 1.12 y 2c.13; 1.12 y 2c.14; 1.12 y 2c.15; 1.12 y 2c.16; 1.12 y 2c.17; 1.14 y 2c.1; 1.14 y 2c.2; 1.14 y 2c.3; 1.14 y 2c.4; 1.14 y 2c.5; 1.14 y 2c.6; 1.14 y 2c.7; 1.14 y 2c.8; 1.14 y 2c.9; 1.14 y 2c.10; 1.14 y 2c.11; 1.14 y 2c.12; 1.14 y 2c.13; 1.14 y 2c.14; 1.14 y 2c.15; 1.14 y 2c.16; 1.14 y 2c.17; 1.15 y 2c.1; 1.15 y 2c.2; 1.15 y 2c.3; 1.15 y 2c.4; 1.15 y 2c.5; 1.15 y 2c.6; 1.15 y 2c.7; 1.15 y 2c.8; 1.15 y 2c.9; 1.15 y 2c.10; 1.15 y 2c.11; 1.15 y 2c.12; 1.15 y 2c.13; 1.15 y 2c.14; 1.15 y 2c.15; 1.15 y 2c.16 o 1.15 y 2c.17, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que, como compuestos de la fórmula 1, contienen uno de los compuestos 1.1, 1.5, 1.6 o 1.12, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 1.1 o 1.12. De las combinaciones precedentemente mencionadas también se prefieren según la invención aquellas que, como compuesto 2c, contienen uno de los compuestos 2c.5, 2c.6, 2c.7, 2c.8, 2c.9, 2c.10, 2c.11, 2c.12, 2c.13, 2c.14, 2c.15, 2c.16 o 2c.17, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 2c.8, 2c.9, 2c.10, 2c.11, 2c.15 o 2c.17.

De acuerdo con la invención, otras combinaciones farmacológicas preferidas contienen, además de uno o varios, con preferencia de un compuesto de la fórmula 1, como otro principio activo uno o varios, con preferencia un antagonista de LTD4 2d, eventualmente en combinación con coadyuvantes farmacéuticamente tolerables.

En combinaciones farmacológicas de este tipo, el antagonista de LTD4 2d está seleccionado, con preferencia, del grupo compuesto por montelukast

171

(2d.1), ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropan-acético (2d.2), ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanacético (2d.3), pranlukast (2d.4),
 5 zafirlukast (2d.5), ácido [2-[[2-(4-ter-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético (2d.6), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8), MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), VUF-5078 (2d.10), VUF-K-8707 (2d.11) y L-733321 (2d.12), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos
 10 farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

En combinaciones farmacológicas preferidas, el antagonista de LTD4 2d está seleccionado del grupo compuesto por montelukast (2d.1), pranlukast (2d.4), zafirlukast (2d.5), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8), MEN-
 15 91507 (LM-1507) (2d.9), VUF-5078 (2d.10), VUF-K-8707 (2d.11) y L-733321 (2d.12), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

En combinaciones farmacológicas de especial preferencia, el antagonista de LTD4 2d está seleccionado del grupo compuesto por montelukast (2d.1), pranlukast (2d.4), zafirlukast (2d.5), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8) y MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), siendo especialmente preferidos montelukast (2d.1), pranlukast (2d.4) y zafirlukast (2d.5),
 25 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

Por sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente tolerables, para cuya formación están eventualmente en condiciones los compuestos 2d, se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas del grupo
 30 compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato,

hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato y hidro-p-toluenosulfonato, con preferencia hidrocloruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e

5 hidrometansulfonato.

Por sales o derivados, para cuya formación están eventualmente en condiciones los compuestos 2d, se entienden por ejemplo: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérreas, sulfobenczoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-

10 fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Ejemplos de combinaciones farmacológicas preferidas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los antagonistas de LTD4 2d precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los compuestos 1.1 y 2d.1; 1.1 y 2d.2; 1.1 y 2d.3; 1.1 y 2d.4; 1.1 y 2d.5; 1.1 y 2d.6,
 15 1.1 y 2d.7; 1.1 y 2d.8, 1.1 y 2d.9; 1.1 y 2d.10; 1.1 y 2d.11; 1.1 y 2d.12; 1.2 y 2d.1; 1.2 y 2d.2; 1.2 y 2d.3, 1.2 y 2d.4; 1.2 y 2d.5; 1.2 y 2d.6; 1.2 y 2d.7; 1.2 y 2d.8; 1.2 y 2d.9; 1.2 y 2d.10; 1.2 y 2d.11; 1.2 y 2d.12, 1.3 y 2d.1, 1.3 y 2d.2; 1.3 y 2d.3; 1.3 y 2d.4; 1.3 y 2d.5; 1.3 y 2d.6, 1.3 y 2d.7; 1.3 y 2d.8; 1.3 y 2d.9; 1.3 y 2d.10; 1.3 y 2d.11; 1.3 y 2d.12; 1.4 y 2d.1; 1.4 y 2d.2; 1.4 y 2d.3, 1.4 y 2d.4; 1.4 y 2d.5; 1.4 y 2d.6; 1.4 y 2d.7; 1.4 y 2d.8; 1.4 y 2d.9; 1.4 y 2d.10, 1.4 y 2d.11; 1.4 y 2d.12; 1.5 y 2d.1; 1.5 y 2d.2; 1.5 y 2d.3; 1.5 y 2d.4; 1.5 y 2d.5; 1.5 y 2d.6, 1.5 y 2d.7; 1.5 y 2d.8; 1.5 y 2d.9; 1.5 y 2d.10; 1.5 y 2d.11; 1.5 y 2d.12,
 20 1.6 y 2d.1; 1.6 y 2d.2; 1.6 y 2d.3; 1.6 y 2d.4; 1.6 y 2d.5; 1.6 y 2d.6; 1.6 y 2d.7; 1.6 y 2d.8; 1.6 y 2d.9, 1.6 y 2d.10; 1.6 y 2d.11; 1.6 y 2d.12; 1.7 y 2d.1; 1.7 y 2d.2; 1.7 y 2d.3; 1.7 y 2d.4; 1.7 y 2d.5; 1.7 y 2d.6; 1.7 y 2d.7; 1.7 y 2d.8; 1.7 y 2d.9; 1.7 y 2d.10, 1.7 y 2d.11, 1.7 y 2d.12; 1.12 y 2d.1; 1.12 y 2d.2; 1.12 y 2d.3, 1.12 y 2d.4; 1.12 y 2d.5; 1.12 y 2d.6, 1.12 y 2d.7, 1.12 y 2d.8; 1.12 y 2d.9; 1.12 y 2d.10; 1.12 y 2d.11; 1.12 y 2d.12; 1.14 y 2d.1; 1.14 y 2d.2; 1.14 y 2d.3, 1.14 y 2d.4; 1.14 y 2d.5, 1.14 y 2d.6; 1.14 y 2d.7; 1.14 y 2d.8; 1.14 y 2d.9; 1.14 y 2d.10; 1.14 y 2d.11; 1.14 y 2d.12; 1.15 y 2d.1; 1.15 y 2d.2; 1.15 y 2d.3, 1.15 y 2d.4; 1.15 y 2d.5; 1.15 y 2d.6; 1.15 y 2d.7; 1.15 y 2d.8; 1.15 y 2d.9; 1.15 y 2d.10; 1.15 y 2d.11 o 1.15 y 2d.12, en cada caso eventualmente

173

en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que, como compuestos de la fórmula 1, contienen uno de los compuestos 1.1, 1.5, 1.6 o 1.12, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 1.1 o 1.12. De las combinaciones precedentemente mencionadas también se prefieren según la invención aquellas que, como compuesto 2d, contienen uno de los compuestos 2d.1, 2d.4, 2d.5, 2d.7, 2d.8, 2d.9, 2d.10, 2d.11 o 2d.12, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 2d.1, 2d.4, 2d.5, 2d.7, 2d.8 o 2d.9, atribuyéndose destacada importancia a aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 2d.1, 2d.4 o 2d.5.

De acuerdo con la invención, otras combinaciones farmacológicas preferidas contienen, además de uno o varios, con preferencia de un compuesto de la fórmula 1, como otro principio activo uno o varios, con preferencia un inhibidor de EGFR 2e, eventualmente en combinación con coadyuvantes farmacéuticamente tolerables.

En combinaciones farmacológicas de este tipo, el inhibidor de EGFR 2e está seleccionado, por ejemplo, del grupo compuesto por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-

- cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-
- 5 ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 10 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-
- 15 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-
- 20 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-
- 25 d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-etoxi-quinolina, 4-[[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino]-6-(5-[[2-metansulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il)quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{{4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(morfolin-4-
- 30 il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-

- {[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(ter.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-

- 4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(ter.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-{(morfolin-4-il)carbonilamino}-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-

[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]}-piperidin-4-
 iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-
 aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]}-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-
 cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]}-
 5 piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-
 piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-
 metoxietil)carbonil]}-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-
 fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]}-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-
 10 amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-
 fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-
 1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-
 metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-
 15 cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-
 il)carbonil]}-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-
 4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-
 (tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-
 20 metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-
 fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, cetuximab,
 trastuzumab, ABX-EGF y Mab ICR-62, eventualmente en forma de sus
 racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus
 sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o
 25 hidratos.

En combinaciones farmacológicas de este tipo, el inhibidor de EGFR 2e
 está seleccionado, con preferencia, del grupo compuesto por 4-[(3-cloro-4-
 fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-
 ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-
 30 dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-
 cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-
 ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-

- 1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-
- 5 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
- 10 fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-
- 15 quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-
- 20 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-
- 25 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-
- 30 propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(3-cloro-

- 4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino}-6-(5-[[2-(metansulfonil-etil)amino]metil]-furan-2-il)quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-
- 5 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-
- 10 (2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-
- 15 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(ter.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-
- 20 [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-
- 25 fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-
- 30 {trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-

- ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(ter-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-

quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y cetuximab, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros,

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o hidratos.

Con preferencia especial, en el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención se utilizan los inhibidores de EGFR 2a, que

5 están seleccionados del grupo compuesto por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-
 {[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-
 [(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-
 ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-
 2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-
 10 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-
 il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-((4-[N-(2-
 metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-
 quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-((4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-
 amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
 15 fluorofenil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-
 il)amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-
 dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-
 quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(R)-
 (1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-
 20 cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-
 etoxi-quinolona, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-
 1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-
 6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-
 quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-
 25 2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-
 morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-
 fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-
 cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-
 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-
 30 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-
 piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-
 (piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-

- acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 5 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 15 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 30 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-

184

il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o hidratos.

10 Combinaciones farmacológicas particularmente preferidas según la invención contienen como inhibidor de EGFR 2e aquellos compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por

- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina (2e.1),
- 15 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina (2e.2),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina (2e.3),
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina (2e.4),
- 20 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina (2e.5),
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina (2e.6),
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina (2e.7),
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (2e.8),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (2e.9),
- 30 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-il-oxi]-7-metoxi-quinazolina (2e.10),

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina (**2e.11**),
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.12**),
- 5 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.13**),
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.14**),
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina (**2e.15**),
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina (**2e.16**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.17**),
- 15 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.18**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.19**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.20**),
- 20 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.21**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.22**),
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina (**2e.23**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.24**) y
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.25**),
- 30

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o hidratos.

Por sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente tolerables, para cuya formación están eventualmente en condiciones los compuestos 2e, se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, con preferencia hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato

Ejemplos de combinaciones farmacológicas preferidas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los inhibidores de EGFR 2e precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los compuestos 1.1 y 2e.1; 1.1 y 2e.2; 1.1 y 2e.3; 1.1 y 2e.4; 1.1 y 2e.5; 1.1 y 2e.6; 1.1 y 2e.7; 1.1 y 2e.8; 1.1 y 2e.9; 1.1 y 2e.10; 1.1 y 2e.11; 1.1 y 2e.12; 1.1 y 2e.13; 1.1 y 2e.14; 1.1 y 2e.15; 1.1 y 2e.16; 1.1 y 2e.17; 1.1 y 2e.18; 1.1 y 2e.19; 1.1 y 2e.20; 1.1 y 2e.21; 1.1 y 2e.22; 1.1 y 2e.23; 1.1 y 2e.24; 1.1 y 2e.25; 1.2 y 2e.1; 1.2 y 2e.2; 1.2 y 2e.3; 1.2 y 2e.4; 1.2 y 2e.5; 1.2 y 2e.6; 1.2 y 2e.7; 1.2 y 2e.8; 1.2 y 2e.9; 1.2 y 2e.10; 1.2 y 2e.11; 1.2 y 2e.12; 1.2 y 2e.13; 1.2 y 2e.14; 1.2 y 2e.15; 1.2 y 2e.16; 1.2 y 2e.17; 1.2 y 2e.18; 1.2 y 2e.19; 1.2 y 2e.20; 1.2 y 2e.21; 1.2 y 2e.22; 1.2 y 2e.23; 1.2 y 2e.24; 1.2 y 2e.25; 1.3 y 2e.1; 1.3 y 2e.2; 1.3 y 2e.3; 1.3 y 2e.4; 1.3 y 2e.5; 1.3 y 2e.6; 1.3 y 2e.7; 1.3 y 2e.8; 1.3 y 2e.9; 1.3 y 2e.10; 1.3 y 2e.11; 1.3 y 2e.12; 1.3 y 2e.13; 1.3 y 2e.14; 1.3 y 2e.15; 1.3 y 2e.16; 1.3 y 2e.17; 1.3 y 2e.18; 1.3 y 2e.19; 1.3 y 2e.20; 1.3 y 2e.21; 1.3 y 2e.22; 1.3 y 2e.23; 1.3 y 2e.24; 1.3 y 2e.25; 1.4 y 2e.1; 1.4 y 2e.2; 1.4 y 2e.3; 1.4 y 2e.4; 1.4 y 2e.5; 1.4 y 2e.6; 1.4 y 2e.7; 1.4 y 2e.8; 1.4 y 2e.9; 1.4 y 2e.10; 1.4 y 2e.11; 1.4 y 2e.12; 1.4 y 2e.13; 1.4 y 2e.14; 1.4 y 2e.15; 1.4 y 2e.16; 1.4 y 2e.17; 1.4 y 2e.18; 1.4 y 2e.19; 1.4 y 2e.20; 1.4 y 2e.21; 1.4 y 2e.22; 1.4 y 2e.23; 1.4 y 2e.24; 1.4 y 2e.25; 1.5 y 2e.1; 1.5 y 2e.2; 1.5 y 2e.3; 1.5 y 2e.4; 1.5 y 2e.5; 1.5 y 2e.6; 1.5 y 2e.7; 1.5 y 2e.8; 1.5 y 2e.9; 1.5 y 2e.10;

1.5 y 2e.11; 1.5 y 2e.12; 1.5 y 2e.13; 1.5 y 2e.14; 1.5 y 2e.15; 1.5 y 2e.16; 1.5 y 2e.17; 1.5 y 2e.18; 1.5 y 2e.19; 1.5 y 2e.20; 1.5 y 2e.21; 1.5 y 2e.22; 1.5 y 2e.23; 1.5 y 2e.24; 1.5 y 2e.25; 1.6 y 2e.1; 1.6 y 2e.2; 1.6 y 2e.3; 1.6 y 2e.4; 1.6 y 2e.5; 1.6 y 2e.6; 1.6 y 2e.7; 1.6 y 2e.8; 1.6 y 2e.9; 1.6 y 2e.10; 1.6 y 2e.11; 1.6 y 2e.12; 1.6 y 2e.13; 1.6 y 2e.14; 1.6 y 2e.15; 1.6 y 2e.16; 1.6 y 2e.17; 1.6 y 2e.18; 1.6 y 2e.19; 1.6 y 2e.20; 1.6 y 2e.21; 1.6 y 2e.22; 1.6 y 2e.23; 1.6 y 2e.24; 1.6 y 2e.25; 1.7 y 2e.1; 1.7 y 2e.2; 1.7 y 2e.3; 1.7 y 2e.4; 1.7 y 2e.5; 1.7 y 2e.6; 1.7 y 2e.7; 1.7 y 2e.8; 1.7 y 2e.9; 1.7 y 2e.10; 1.7 y 2e.11; 1.7 y 2e.12; 1.7 y 2e.13; 1.7 y 2e.14; 1.7 y 2e.15; 1.7 y 2e.16; 1.7 y 2e.17; 1.7 y 2e.18; 1.7 y 2e.19; 1.7 y 2e.20; 1.7 y 2e.21; 1.7 y 2e.22; 1.7 y 2e.23; 1.7 y 2e.24; 1.7 y 2e.25; 1.12 y 2e.1; 1.12 y 2e.2; 1.12 y 2e.3; 1.12 y 2e.4; 1.12 y 2e.5; 1.12 y 2e.6; 1.12 y 2e.7; 1.12 y 2e.8; 1.12 y 2e.9; 1.12 y 2e.10; 1.12 y 2e.11; 1.12 y 2e.12; 1.12 y 2e.13; 1.12 y 2e.14; 1.12 y 2e.15; 1.12 y 2e.16; 1.12 y 2e.17; 1.12 y 2e.18; 1.12 y 2e.19; 1.12 y 2e.20; 1.12 y 2e.21; 1.12 y 2e.22; 1.12 y 2e.23; 1.12 y 2e.24; 1.12 y 2e.25; 1.14 y 2e.1; 1.14 y 2e.2; 1.14 y 2e.3; 1.14 y 2e.4; 1.14 y 2e.5; 1.14 y 2e.6; 1.14 y 2e.7; 1.14 y 2e.8; 1.14 y 2e.9; 1.14 y 2e.10; 1.14 y 2e.11; 1.14 y 2e.12; 1.14 y 2e.13; 1.14 y 2e.14; 1.14 y 2e.15; 1.14 y 2e.16; 1.14 y 2e.17; 1.14 y 2e.18; 1.14 y 2e.19; 1.14 y 2e.20; 1.14 y 2e.21; 1.14 y 2e.22; 1.14 y 2e.23; 1.14 y 2e.24; 1.14 y 2e.25; 1.15 y 2e.1; 1.15 y 2e.2; 1.15 y 2e.3; 1.15 y 2e.4; 1.15 y 2e.5; 1.15 y 2e.6; 1.15 y 2e.7; 1.15 y 2e.8; 1.15 y 2e.9; 1.15 y 2e.10; 1.15 y 2e.11; 1.15 y 2e.12; 1.15 y 2e.13; 1.15 y 2e.14; 1.15 y 2e.15; 1.15 y 2e.16; 1.15 y 2e.17; 1.15 y 2e.18; 1.15 y 2e.19; 1.15 y 2e.20; 1.15 y 2e.21; 1.15 y 2e.22; 1.15 y 2e.23; 1.15 y 2e.24 o 1.15 y 2e.25, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que, como compuestos de la fórmula **1**, contienen uno de los compuestos **1.1**, **1.5**, **1.6** o **1.12**, siendo de particular importancia según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos **1.1** o **1.12**. De las combinaciones precedentemente mencionadas también se prefieren según la invención aquellas que, como compuesto **2e**,

contienen uno de los compuestos 2e.1, 2e.2, 2e.3, 2e.4, 2e.10, 2e.11, 2e.14, 2e.16, 2e.17, 2e.18, 2e.19, 2e.20, 2e.21, 2e.22, 2e.23, 2e.24 o 2e.25, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 2e.2, 2e.3 o 2e.4.

- 5 Las combinaciones farmacológicas según la invención a partir de compuestos de la fórmula 1 con al menos otro principio activo 2 no están limitadas a combinaciones binarias de principios activos. Las combinaciones mencionadas precedentemente en parte como ejemplos que, además de un compuesto de la fórmula 1, contienen otro principio activo 2, también pueden
- 10 contener un tercero o cuarto, con preferencia un tercer principio activo que también está seleccionado del grupo precedentemente mencionado de anticolinérgicos (2a), inhibidores de PDE IV (2b), esteroides (2c), antagonistas de LTD4 (2d) e inhibidores de EGFR (2e)

- Combinaciones especialmente preferidas que, además de un compuesto
- 15 de la fórmula 1, contienen otros 2 principios activos, están seleccionadas de las combinaciones de principios activos enumeradas a continuación. Ellas son combinaciones farmacológicas que, por ejemplo, pueden contener:

- A) un compuesto de la fórmula 1, un anticolinérgico (2a), un inhibidor de PDE IV (2b);
- 20 B) un compuesto de la fórmula 1, un anticolinérgico (2a), un esteroide (2c),
- C) un compuesto de la fórmula 1, un anticolinérgico (2a), un antagonista de LTD4 (2d),
- D) un compuesto de la fórmula 1, un anticolinérgico (2a), un inhibidor de EGFR (2e);
- 25 E) un compuesto de la fórmula 1, un inhibidor de PDE IV (2b), un esteroide (2c);
- F) un compuesto de la fórmula 1, un inhibidor de PDE IV (2b), un antagonista de LTD4 (2d);
- G) un compuesto de la fórmula 1, un inhibidor de PDE IV (2b), un inhibidor de
- 30 EGFR (2e);
- H) un compuesto de la fórmula 1, un esteroide (2c), un antagonista de LTD4 (2d);

189

I) un compuesto de la fórmula 1, un esteroide (2c), un inhibidor de EGFR (2e),

J) un compuesto de la fórmula 1, un antagonista de LTD4 (2d), un inhibidor de EGFR (2e)

- Ejemplos especialmente preferidos de combinaciones farmacológicas del grupo antes mencionado están seleccionados del grupo compuesto por las siguientes combinaciones.
- compuestos 1.1 y 2a.1 y 2b.2, 1.1 y 2a.1 y 2b.4, 1.1 y 2a.1 y 2b.11; 1.1 y 2a.1 y 2b.19; 1.1 y 2a.9.1 y 2b.2; 1.1 y 2a.9.1 y 2b.4; 1.1 y 2a.9.1 y 2b.11; 1.1 y 2a.9.1 y 2b.19, 1.1 y 2a.9.2 y 2b.2; 1.1 y 2a.9.2 y 2b.4; 1.1 y 2a.9.2 y 2b.11; 1.1 y 2a.9.2 y 2b.19; 1.1 y 2a.10.1 y 2b.2; 1.1 y 2a.10.1 y 2b.4; 1.1 y 2a.10.1 y 2b.11; 1.1 y 2a.10.1 y 2b.19, 1.1 y 2a.10.2 y 2b.2, 1.1 y 2a.10.2 y 2b.4, 1.1 y 2a.10.2 y 2b.11; 1.1 y 2a.10.2 y 2b.19, 1.1 y 2a.11.1 y 2b.2, 1.1 y 2a.11.1 y 2b.4; 1.1 y 2a.11.1 y 2b.11; 1.1 y 2a.11.1 y 2b.19, 1.1 y 2a.11.6 y 2b.2; 1.1 y 2a.11.6 y 2b.4; 1.1 y 2a.11.6 y 2b.11; 1.1 y 2a.11.6 y 2b.19, 1.12 y 2a.1 y 2b.2; 1.12 y 2a.1 y 2b.4; 1.12 y 2a.1 y 2b.11; 1.12 y 2a.1 y 2b.19; 1.12 y 2a.9.1 y 2b.2; 1.12 y 2a.9.1 y 2b.4, 1.12 y 2a.9.1 y 2b.11; 1.12 y 2a.9.1 y 2b.19; 1.12 y 2a.9.2 y 2b.2; 1.12 y 2a.9.2 y 2b.4; 1.12 y 2a.9.2 y 2b.11; 1.12 y 2a.9.2 y 2b.19, 1.12 y 2a.10.1 y 2b.2, 1.12 y 2a.10.1 y 2b.4; 1.12 y 2a.10.1 y 2b.11; 1.12 y 2a.10.1 y 2b.19, 1.12 y 2a.10.2 y 2b.2, 1.12 y 2a.10.2 y 2b.4; 1.12 y 2a.10.2 y 2b.11, 1.12 y 2a.10.2 y 2b.19, 1.12 y 2a.11.12 y 2b.2; 1.12 y 2a.11.12 y 2b.4; 1.12 y 2a.11.12 y 2b.11; 1.12 y 2a.11.12 y 2b.19, 1.12 y 2a.11.6 y 2b.2; 1.12 y 2a.11.6 y 2b.4; 1.12 y 2a.11.6 y 2b.11; 1.12 y 2a.11.6 y 2b.19, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables

- Ejemplos de especial preferencia de combinaciones farmacológicas de especial preferencia según la invención del grupo B antes mencionado están seleccionados del grupo compuesto por las siguientes combinaciones:
- compuesto 1.1 y 2a.1 y 2c.8; 1.1 y 2a.1 y 2c.9; 1.1 y 2a.1 y 2c.10; 1.1 y 2a.1 y 2c.11; 1.1 y 2a.1 y 2c.17; 1.1 y 2a.9.1 y 2c.8; 1.1 y 2a.9.1 y 2c.9; 1.1 y 2a.9.1 y 2c.10; 1.1 y 2a.9.1 y 2c.11; 1.1 y 2a.9.1 y 2c.17; 1.1 y 2a.9.2 y 2c.8; 1.1 y 2a.9.2 y 2c.9; 1.1 y 2a.9.2 y 2c.10, 1.1 y 2a.9.2 y 2c.11; 1.1 y 2a.9.2 y 2c.17;

190

1.1 y 2a.10.1 y 2c.8, 1.1 y 2a.10.1 y 2c.9; 1.1 y 2a.10.1 y 2c.10; 1.1 y 2a.10.1 y 2c.11; 1.1 y 2a.10.1 y 2c.17; 1.1 y 2a.10.2 y 2c.8; 1.1 y 2a.10.2 y 2c.9, 1.1 y 2a.10.2 y 2c.10; 1.1 y 2a.10.2 y 2c.11, 1.1 y 2a.10.2 y 2c.17; 1.1 y 2a.11.1 y 2c.8, 1.1 y 2a.11.1 y 2c.9; 1.1 y 2a.11.1 y 2c.10; 1.1 y 2a.11.1 y 2c.11; 1.1 y 2a.11.1 y 2c.17; 1.1 y 2a.11.6 y 2c.8; 1.1 y 2a.11.6 y 2c.9; 1.1 y 2a.11.6 y 2c.10; 1.1 y 2a.11.6 y 2c.11; 1.1 y 2a.11.6 y 2c.17; 1.12 y 2a.1 y 2c.8, 1.12 y 2a.1 y 2c.9; 1.12 y 2a.1 y 2c.10; 1.12 y 2a.1 y 2c.11; 1.12 y 2a.1 y 2c.17; 1.12 y 2a.9.1 y 2c.8; 1.12 y 2a.9.1 y 2c.9; 1.12 y 2a.9.1 y 2c.10; 1.12 y 2a.9.1 y 2c.11; 1.12 y 2a.9.1 y 2c.17; 1.12 y 2a.9.2 y 2c.8; 1.12 y 2a.9.2 y 2c.9; 1.12 y 2a.9.2 y 2c.10; 1.12 y 2a.9.2 y 2c.11; 1.12 y 2a.9.2 y 2c.17; 1.12 y 2a.10.1 y 2c.8; 1.12 y 2a.10.1 y 2c.9, 1.12 y 2a.10.1 y 2c.10; 1.12 y 2a.10.1 y 2c.11; 1.12 y 2a.10.1 y 2c.17, 1.12 y 2a.10.2 y 2c.8; 1.12 y 2a.10.2 y 2c.9, 1.12 y 2a.10.2 y 2c.10; 1.12 y 2a.10.2 y 2c.11; 1.12 y 2a.10.2 y 2c.17; 1.12 y 2a.11.12 y 2c.8; 1.12 y 2a.11.12 y 2c.9, 1.12 y 2a.11.12 y 2c.10; 1.12 y 2a.11.12 y 2c.11, 1.12 y 2a.11.12 y 2c.17; 1.12 y 2a.11.6 y 2c.8, 1.12 y 2a.11.6 y 2c.9; 1.12 y 2a.11.6 y 2c.10; 1.12 y 2a.11.6 y 2c.11; 1.12 y 2a.11.6 y 2c.17, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

20 Ejemplos de especial preferencia de combinaciones farmacológicas del grupo C antes mencionado están seleccionados del grupo compuesto por las siguientes combinaciones:

compuestos 1.1 y 2a.1 y 2d.1; 1.1 y 2a.1 y 2d.4, 1.1 y 2a.1 y 2d.5; 1.1 y 2a.1 y 2d.8; 1.1 y 2a.9.1 y 2d.1; 1.1 y 2a.9.1 y 2d.4; 1.1 y 2a.9.1 y 2d.5; 1.1 y 2a.9.1 y 2d.8; 1.1 y 2a.9.2 y 2d.1; 1.1 y 2a.9.2 y 2d.4; 1.1 y 2a.9.2 y 2d.5; 1.1 y 2a.9.2 y 2d.8; 1.1 y 2a.10.1 y 2d.1, 1.1 y 2a.10.1 y 2d.4; 1.1 y 2a.10.1 y 2d.5; 1.1 y 2a.10.1 y 2d.8, 1.1 y 2a.10.2 y 2d.1; 1.1 y 2a.10.2 y 2d.4, 1.1 y 2a.10.2 y 2d.5; 1.1 y 2a.10.2 y 2d.8; 1.1 y 2a.11.1 y 2d.1; 1.1 y 2a.11.1 y 2d.4, 1.1 y 2a.11.1 y 2d.5, 1.1 y 2a.11.1 y 2d.8; 1.1 y 2a.11.6 y 2d.1; 1.1 y 2a.11.6 y 2d.4; 1.1 y 2a.11.6 y 2d.5; 1.1 y 2a.11.6 y 2d.8; 1.12 y 2a.1 y 2d.1, 1.12 y 2a.1 y 2d.4, 1.12 y 2a.1 y 2d.5, 1.12 y 2a.1 y 2d.8; 1.12 y 2a.9.1 y 2d.1, 1.12 y 2a.9.1 y 2d.4; 1.12 y 2a.9.1 y 2d.5; 1.12 y 2a.9.1 y 2d.8; 1.12 y 2a.9.2 y 2d.1; 1.12 y 2a.9.2 y 2d.4

2d.4; 1.12 y 2a.9.2 y 2d.5; 1.12 y 2a.9.2 y 2d.8; 1.12 y 2a.10.1 y 2d.1; 1.12 y 2a.10.1 y 2d.4; 1.12 y 2a.10.1 y 2d.5; 1.12 y 2a.10.1 y 2d.8; 1.12 y 2a.10.2 y 2d.1; 1.12 y 2a.10.2 y 2d.4; 1.12 y 2a.10.2 y 2d.5; 1.12 y 2a.10.2 y 2d.8; 1.12 y 2a.11.12 y 2d.1; 1.12 y 2a.11.12 y 2d.4; 1.12 y 2a.11.12 y 2d.5; 1.12 y 2a.11.12 y 2d.8; 1.12 y 2a.11.6 y 2d.1; 1.12 y 2a.11.6 y 2d.4; 1.12 y 2a.11.6 y 2d.5; 1.12 y 2a.11.6 y 2d.8, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Ejemplos de especial preferencia de combinaciones farmacológicas del grupo D antes mencionado están seleccionados del grupo compuesto por las siguientes combinaciones:

compuestos 1.1 y 2a.1 y 2e.2; 1.1 y 2a.1 y 2e.3; 1.1 y 2a.1 y 2e.4; 1.1 y 2a.1 y 2e.10; 1.1 y 2a.9.1 y 2e.2; 1.1 y 2a.9.1 y 2e.3; 1.1 y 2a.9.1 y 2e.4; 1.1 y 2a.9.1 y 2e.10; 1.1 y 2a.9.2 y 2e.2; 1.1 y 2a.9.2 y 2e.3; 1.1 y 2a.9.2 y 2e.4; 1.1 y 2a.9.2 y 2e.10; 1.1 y 2a.10.1 y 2e.2; 1.1 y 2a.10.1 y 2e.3; 1.1 y 2a.10.1 y 2e.4; 1.1 y 2a.10.1 y 2e.10; 1.1 y 2a.10.2 y 2e.2; 1.1 y 2a.10.2 y 2e.3; 1.1 y 2a.10.2 y 2e.4; 1.1 y 2a.10.2 y 2e.10; 1.1 y 2a.11.1 y 2e.2; 1.1 y 2a.11.1 y 2e.3; 1.1 y 2a.11.1 y 2e.4; 1.1 y 2a.11.1 y 2e.10; 1.1 y 2a.11.6 y 2e.2; 1.1 y 2a.11.6 y 2e.3; 1.1 y 2a.11.6 y 2e.4; 1.1 y 2a.11.6 y 2e.10; 1.12 y 2a.1 y 2e.2; 1.12 y 2a.1 y 2e.3; 1.12 y 2a.1 y 2e.4; 1.12 y 2a.1 y 2e.10; 1.12 y 2a.9.1 y 2e.2; 1.12 y 2a.9.1 y 2e.3; 1.12 y 2a.9.1 y 2e.4; 1.12 y 2a.9.1 y 2e.10; 1.12 y 2a.9.2 y 2e.2; 1.12 y 2a.9.2 y 2e.3; 1.12 y 2a.9.2 y 2e.4; 1.12 y 2a.9.2 y 2e.10; 1.12 y 2a.10.1 y 2e.2; 1.12 y 2a.10.1 y 2e.3; 1.12 y 2a.10.1 y 2e.4; 1.12 y 2a.10.1 y 2e.10; 1.12 y 2a.10.2 y 2e.2; 1.12 y 2a.10.2 y 2e.3; 1.12 y 2a.10.2 y 2e.4; 1.12 y 2a.10.2 y 2e.10; 1.12 y 2a.11.12 y 2e.2; 1.12 y 2a.11.12 y 2e.3; 1.12 y 2a.11.12 y 2e.4; 1.12 y 2a.11.12 y 2e.10; 1.12 y 2a.11.6 y 2e.2; 1.12 y 2a.11.6 y 2e.3; 1.12 y 2a.11.6 y 2e.4; 1.12 y 2a.11.6 y 2e.10, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Ejemplos de especial preferencia de combinaciones farmacológicas del grupo E antes mencionado están seleccionados del grupo compuesto por las siguientes combinaciones:

compuestos 1.1 y 2c.8 y 2b.2; 1.1 y 2c.8 y 2b.4; 1.1 y 2c.8 y 2b.11; 1.1 y 2c.8 y 2b.19; 1.1 y 2c.9 y 2b.2; 1.1 y 2c.9 y 2b.4; 1.1 y 2c.9 y 2b.11; 1.1 y 2c.9 y 2b.19; 1.1 y 2c.10 y 2b.2; 1.1 y 2c.10 y 2b.4; 1.1 y 2c.10 y 2b.11; 1.1 y 2c.10 y 2b.19; 1.1 y 2c.11 y 2b.2; 1.1 y 2c.11 y 2b.4; 1.1 y 2c.11 y 2b.11; 1.1 y 2c.11 y 2b.19; 1.1 y 2c.17 y 2b.2; 1.1 y 2c.17 y 2b.4; 1.1 y 2c.17 y 2b.11; 1.1 y 2c.17 y 2b.19; 1.12 y 2c.8 y 2b.2; 1.12 y 2c.8 y 2b.4; 1.12 y 2c.8 y 2b.11; 1.12 y 2c.8 y 2b.19; 1.12 y 2c.9 y 2b.2; 1.12 y 2c.9 y 2b.4; 1.12 y 2c.9 y 2b.11; 1.12 y 2c.9 y 2b.19; 1.12 y 2c.10 y 2b.2; 1.12 y 2c.10 y 2b.4; 1.12 y 2c.10 y 2b.11; 1.12 y 2c.10 y 2b.19; 1.12 y 2c.11 y 2b.2; 1.12 y 2c.11 y 2b.4; 1.12 y 2c.11 y 2b.11; 1.12 y 2c.11 y 2b.19; 1.12 y 2c.17 y 2b.2; 1.12 y 2c.17 y 2b.4; 1.12 y 2c.17 y 2b.11; 1.12 y 2c.17 y 2b.19, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables

Ejemplos de especial preferencia de combinaciones farmacológicas del grupo F antes mencionado están seleccionados del grupo compuesto por las siguientes combinaciones:

compuestos 1.1 y 2d.1 y 2b.2; 1.1 y 2d.1 y 2b.4; 1.1 y 2d.1 y 2b.11; 1.1 y 2d.1 y 2b.19; 1.1 y 2d.4 y 2b.2; 1.1 y 2d.4 y 2b.4; 1.1 y 2d.4 y 2b.11; 1.1 y 2d.4 y 2b.19; 1.1 y 2d.5 y 2b.2; 1.1 y 2d.5 y 2b.4; 1.1 y 2d.5 y 2b.11; 1.1 y 2d.5 y 2b.19; 1.1 y 2d.8 y 2b.2; 1.1 y 2d.8 y 2b.4; 1.1 y 2d.8 y 2b.11; 1.1 y 2d.8 y 2b.19; 1.12 y 2d.1 y 2b.2; 1.12 y 2d.1 y 2b.4; 1.12 y 2d.1 y 2b.11; 1.12 y 2d.1 y 2b.19; 1.12 y 2d.4 y 2b.2; 1.12 y 2d.4 y 2b.4; 1.12 y 2d.4 y 2b.11; 1.12 y 2d.4 y 2b.19; 1.12 y 2d.5 y 2b.2; 1.12 y 2d.5 y 2b.4; 1.12 y 2d.5 y 2b.11; 1.12 y 2d.5 y 2b.19; 1.12 y 2d.8 y 2b.2; 1.12 y 2d.8 y 2b.4; 1.12 y 2d.8 y 2b.11; 1.12 y 2d.8 y 2b.19, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Ejemplos de especial preferencia de combinaciones farmacológicas del grupo G antes mencionado están seleccionados del grupo compuesto por las siguientes combinaciones:

compuestos 1.1 y 2e.2 y 2b.2, 1.1 y 2e.2 y 2b.4, 1.1 y 2e.2 y 2b.11; 1.1 y 2e.2 y 2b.19, 1.1 y 2e.3 y 2b.2, 1.1 y 2e.3 y 2b.4, 1.1 y 2e.3 y 2b.11; 1.1 y 2e.3 y 2b.19, 1.1 y 2e.4 y 2b.2, 1.1 y 2e.4 y 2b.4, 1.1 y 2e.4 y 2b.11, 1.1 y 2e.4 y 2b.19; 1.1 y 2e.10 y 2b.2, 1.1 y 2e.10 y 2b.4, 1.1 y 2e.10 y 2b.11, 1.1 y 2e.10 y 2b.19, 1.12 y 2e.2 y 2b.2, 1.12 y 2e.2 y 2b.4, 1.12 y 2e.2 y 2b.11; 1.12 y 2e.2 y 2b.19, 1.12 y 2e.3 y 2b.2, 1.12 y 2e.3 y 2b.4, 1.12 y 2e.3 y 2b.11; 1.12 y 2e.3 y 2b.19, 1.12 y 2e.4 y 2b.2, 1.12 y 2e.4 y 2b.4, 1.12 y 2e.4 y 2b.11; 1.12 y 2e.4 y 2b.19, 1.12 y 2e.10 y 2b.2, 1.12 y 2e.10 y 2b.4, 1.12 y 2e.10 y 2b.11; 1.12 y 2e.10 y 2b.19, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Ejemplos de especial preferencia de combinaciones farmacológicas del grupo H antes mencionado están seleccionados del grupo compuesto por las siguientes combinaciones:

compuestos 1.1 y 2c.8 y 2d.1, 1.1 y 2c.8 y 2d.4, 1.1 y 2c.8 y 2d.5; 1.1 y 2c.8 y 2d.8; 1.1 y 2c.9 y 2d.1, 1.1 y 2c.9 y 2d.4; 1.1 y 2c.9 y 2d.5; 1.1 y 2c.9 y 2d.8; 1.1 y 2c.10 y 2d.1, 1.1 y 2c.10 y 2d.4; 1.1 y 2c.10 y 2d.5; 1.1 y 2c.10 y 2d.8; 1.1 y 2c.11 y 2d.1; 1.1 y 2c.11 y 2d.4, 1.1 y 2c.11 y 2d.5; 1.1 y 2c.11 y 2d.8; 1.1 y 2c.17 y 2d.1; 1.1 y 2c.17 y 2d.4; 1.1 y 2c.17 y 2d.5; 1.1 y 2c.17 y 2d.8; 1.12 y 2c.8 y 2d.1, 1.12 y 2c.8 y 2d.4; 1.12 y 2c.8 y 2d.5; 1.12 y 2c.8 y 2d.8; 1.12 y 2c.9 y 2d.1; 1.12 y 2c.9 y 2d.4, 1.12 y 2c.9 y 2d.5; 1.12 y 2c.9 y 2d.8; 1.12 y 2c.10 y 2d.1; 1.12 y 2c.10 y 2d.4, 1.12 y 2c.10 y 2d.5; 1.12 y 2c.10 y 2d.8; 1.12 y 2c.11 y 2d.1; 1.12 y 2c.11 y 2d.4; 1.12 y 2c.11 y 2d.5, 1.12 y 2c.11 y 2d.8, 1.12 y 2c.17 y 2d.1; 1.12 y 2c.17 y 2d.4; 1.12 y 2c.17 y 2d.5; 1.12 y 2c.17 y 2d.8; en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Ejemplos de especial preferencia de combinaciones farmacológicas del grupo I antes mencionado están seleccionados del grupo compuesto por las siguientes combinaciones.

- compuestos 1.1 y 2c.8 y 2e.2; 1.1 y 2c.8 y 2e.3; 1.1 y 2c.8 y 2e.4; 1.1 y 2c.8 y 2e.10; 1.1 y 2c.9 y 2e.2; 1.1 y 2c.9 y 2e.3; 1.1 y 2c.9 y 2e.4; 1.1 y 2c.9 y 2e.10; 1.1 y 2c.10 y 2e.2; 1.1 y 2c.10 y 2e.3; 1.1 y 2c.10 y 2e.4; 1.1 y 2c.10 y 2e.10; 1.1 y 2c.11 y 2e.2; 1.1 y 2c.11 y 2e.3; 1.1 y 2c.11 y 2e.4; 1.1 y 2c.11 y 2e.10; 1.1 y 2c.17 y 2e.2; 1.1 y 2c.17 y 2e.3; 1.1 y 2c.17 y 2e.4; 1.1 y 2c.17 y 2e.10; 1.12 y 2c.8 y 2e.2; 1.12 y 2c.8 y 2e.3; 1.12 y 2c.8 y 2e.4; 1.12 y 2c.8 y 2e.10; 1.12 y 2c.9 y 2e.2; 1.12 y 2c.9 y 2e.3; 1.12 y 2c.9 y 2e.4; 1.12 y 2c.9 y 2e.10; 1.12 y 2c.10 y 2e.2; 1.12 y 2c.10 y 2e.3; 1.12 y 2c.10 y 2e.4; 1.12 y 2c.10 y 2e.10; 1.12 y 2c.11 y 2e.2; 1.12 y 2c.11 y 2e.3; 1.12 y 2c.11 y 2e.4; 1.12 y 2c.11 y 2e.10; 1.12 y 2c.17 y 2e.2; 1.12 y 2c.17 y 2e.3; 1.12 y 2c.17 y 2e.4; 1.12 y 2c.17 y 2e.10, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Ejemplos de especial preferencia de combinaciones farmacológicas del grupo J antes mencionado están seleccionados del grupo compuesto por las siguientes combinaciones:

- compuestos 1.1 y 2d.1 y 2e.2; 1.1 y 2d.1 y 2e.3; 1.1 y 2d.1 y 2e.4; 1.1 y 2d.1 y 2e.10; 1.1 y 2d.4 y 2e.2; 1.1 y 2d.4 y 2e.3; 1.1 y 2d.4 y 2e.4; 1.1 y 2d.4 y 2e.10; 1.1 y 2d.5 y 2e.2; 1.1 y 2d.5 y 2e.3; 1.1 y 2d.5 y 2e.4; 1.1 y 2d.5 y 2e.10; 1.1 y 2d.8 y 2e.2; 1.1 y 2d.8 y 2e.3; 1.1 y 2d.8 y 2e.4; 1.1 y 2d.8 y 2e.10; 1.12 y 2d.1 y 2e.2; 1.12 y 2d.1 y 2e.3; 1.12 y 2d.1 y 2e.4; 1.12 y 2d.1 y 2e.10; 1.12 y 2d.4 y 2e.2; 1.12 y 2d.4 y 2e.3; 1.12 y 2d.4 y 2e.4; 1.12 y 2d.4 y 2e.10; 1.12 y 2d.5 y 2e.2; 1.12 y 2d.5 y 2e.3; 1.12 y 2d.5 y 2e.4; 1.12 y 2d.5 y 2e.10; 1.12 y 2d.8 y 2e.2; 1.12 y 2d.8 y 2e.3; 1.12 y 2d.8 y 2e.4; 1.12 y 2d.8 y 2e.10, en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

De acuerdo con la invención, tienen destacada importancia todas aquellas combinaciones farmacológicas divulgadas en el marco de la presente

invención que contienen los compuestos de la fórmula 1 en forma de sus enantiómeros R.

Como grupos alquilo se designan, siempre que no se indique otra cosa, grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono.

5 Como ejemplos se mencionan: metilo, etilo, propilo o butilo. Para designar los grupos metilo, etilo, propilo o también butilo también se usan eventualmente las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones propilo y butilo comprenden todas las formas imaginables de los distintos radicales. De esta manera, por ejemplo propilo comprende n-
10 propilo e iso-propilo, butilo comprende iso-butilo, sec.-butilo y ter -butilo, etc

Por grupos cicloalquilo se entienden, siempre que no se indique otra cosa, grupos alicíclicos con 3 a 6 átomos de carbono. En este caso se trata de los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. De acuerdo con la invención, el ciclopropilo tiene especial importancia en el marco de la presente
15 invención.

Como grupos alquilenos, siempre que no se indique otra cosa, se designan puentes de alquilo de enlace doble ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos se mencionan. metileno, etileno, propileno o butileno

20 Como grupos halogenados de alquilenos, siempre que no se indique otra cosa, se designan puentes de alquilo de doble enlace ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono que están mono-, di- o trisustituídos, con preferencia disustituídos con un halógeno. Conforme a ello, como grupos alquilen-OH, siempre que no se indique otra cosa, se designan puentes de
25 alquilo de enlace doble ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono que están mono-, di- o trisustituídos, con preferencia monosustituídos con un hidroxilo.

Como grupos alquiloxi, siempre que no se indique otra cosa, se designan grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono que están unidos a través de un átomo de oxígeno. Como ejemplos se mencionan: metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi. Para designar los grupos
30 metiloxi, etiloxi, propiloxi o también butiloxi también se usan eventualmente las

- abreviaturas MeO-, EtO-, PropO- o BuO-. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones propiloxi y butiloxi comprenden todas las formas imaginables de los distintos radicales. De esta manera, por ejemplo propiloxi comprende n-propiloxi e iso-propiloxi, butiloxi comprende iso-butiloxi, sec.-butiloxi y ter.-butiloxi, etc. Eventualmente, en el marco de la presente invención también se usa, en lugar de la denominación alquiloxi, también la denominación alcoxi. Para designar los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o también butiloxi también se utilizan, de conformidad con lo anterior, eventualmente las expresiones metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.
- 10 Como grupos alquilen-alquiloxi, siempre que no se indique otra cosa, se designan puentes alquilo de enlace doble ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono que están mono-, di- o trisustituidos, con preferencia monosustituidos con un grupo alquiloxi.
- 15 Como grupos -O-CO-alquilo, siempre que no se indique otra cosa, se designan grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono que están unidos a través de un grupo éster. En este caso, los grupos alquilo están unidos directamente con un carbono del carbonilo del grupo éster. De manera análoga se debe entender la denominación grupo -O-CO-alquil-halógeno. El grupo -O-CO-CF₃ es trifluoroacetato.
- 20 Halógeno es, en el marco de la presente invención, flúor, cloro, bromo o yodo. Siempre que no se indique lo contrario, flúor y bromo valen como halógenos preferidos. El grupo CO designa un grupo carbonilo.
- 25 En el marco de la presente invención, por combinación farmacológica de los componentes 1 y 2 se entiende la aplicación conjunta de ambos principios activos en una única forma de administración o formulación o las aplicaciones separadas de ambos principios activos en formas de administración separadas. Cuando se aplican los principios activos 1 y 2 en formas de administración separadas, esta aplicación separada puede realizarse simultáneamente o escalonada en el tiempo, es decir, de forma sucesiva.
- 30 Un aspecto de la presente invención se refiere a las combinaciones farmacológicas precedentemente mencionadas que, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1 y 2, contienen un excipiente farmacéuticamente

tolerable. Un aspecto de la presente invención se refiere a los medicamentos precedentemente mencionados que, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1 y 2, no contienen un excipiente farmacéuticamente tolerable.

La presente invención se refiere, además, al uso de cantidades terapéuticamente eficaces de los principios activos 1 para la preparación de un medicamento que contiene uno o varios, con preferencia un principio activo 2 para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias y obstructivas, para la inhibición de las contracciones prematuras en obstetricia (tocólisis), para la reconstitución del ritmo sinusoidal en el corazón en caso de bloqueo atrioventricular, para la subsanación de alteraciones bradicárdicas del ritmo cardíaco (antiarrítmico), para la terapia del choque circulatorio (agrandamiento de los vasos y aumento del volumen / tiempo cardíaco), así como para el tratamiento de prurito e inflamaciones de la piel.

Un aspecto preferido de la presente invención se refiere al uso de cantidades terapéuticamente eficaces de los principios activos 1 para la preparación de un medicamento que, además, contiene uno o varios, con preferencia un principio activo 2 para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias que están seleccionadas del grupo compuesto por enfermedades pulmonares obstructivas de génesis diversa, enfisemas pulmonares de génesis diversa, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de génesis diversa, bronquiectasias, ARDS (adult respiratory distress syndrom - síndrome de distrés respiratorio del adulto) y todas las formas del edema pulmonar.

Se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas que están seleccionadas del grupo compuesto por asma bronquial, asma pediátrico, asma severo, ataque de asma agudo, bronquitis crónica y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), teniendo especial preferencia según la invención el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma bronquial y EPOC.

Además, se prefiere el uso precedentemente mencionado de las

198

combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares que tienen su origen en la EPOC o el déficit del inhibidor de α 1-proteinasa.

5 También se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas que están seleccionadas del grupo compuesto por alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas provocadas por noxas profesionales tales como asbestosis o silicosis y restricción debido a tumores de pulmón, tales como, por
10 ejemplo, linfoma, linfoma angiosarcoma, carcinoma broncoalveolar y linfomas

Además, se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales que están seleccionadas del grupo compuesto por neumonías de origen
15 infeccioso, tales como, por ejemplo, debidas a una infección con virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros patógenos, neumonitis debida a génesis diversa, tal como, por ejemplo, aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis inducida por rayos o fibrosis, colagenosis tal como, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica o sarcoidosis,
20 granulomatosis tal como, por ejemplo, Morbus Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (IPF)

Además, se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística o bien mucoviscidosis.

25 Además, se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquitis tales como, por ejemplo, bronquitis debida a una infección bacteriana o viral, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.

30 Además, se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquiectasias.

También se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de ARDS (adult respiratory distress syndrom - síndrome de distrés respiratorio del adulto).

5 Además, se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas pulmonares, por ejemplo edemas pulmonares tóxicos después de aspiración o inhalación de sustancias tóxicas y sustancias extrañas.

10 Con especial preferencia, se refiere al uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma o EPOC. También es de especial importancia el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de
15 un medicamento para el tratamiento una vez por día de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias y obstructivas, con preferencia especial para el tratamiento una vez por día de asma o EPOC. La presente invención se refiere también al uso de cantidades terapéuticamente eficaces de un principio activo de la fórmula 1 en combinación con cantidades terapéuticamente eficaces de
20 un principio activo 2 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una de las enfermedades precedentemente mencionadas.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento de una de las enfermedades precedentemente mencionadas que está caracterizado porque se aplican cantidades terapéuticamente eficaces de
25 un principio activo de la fórmula 1 en combinación con cantidades terapéuticamente eficaces de un principio activo 2.

En el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención, se pueden aplicar en una única administración por ejemplo 0,1 - 1000 µg de un compuesto de la fórmula 1. Con preferencia, se aplican en una única
30 administración 1 - 500 µg, con preferencia especial 3 - 100 µg de los compuestos de la fórmula 1, prefiriéndose de acuerdo con la invención un intervalo posológico de 5 - 75 µg, con preferencia de 7 - 50 µg. Con preferencia

mo

especial, los medicamentos según la invención se aplican en una cantidad tal que en una única vez se administran 9 - 40 μg , con preferencia especial 11 - 30 μg , también con preferencia 12 - 25 μg de los compuestos de la fórmula 1. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 5 μg , 7,5 μg , 10 μg , 12,5 μg , 15 μg , 17,5 μg , 20 μg , 22,5 μg , 25 μg , 27,5 μg , 30 μg , 32,5 μg , 35 μg , 37,5 μg , 40 μg , 42,5 μg , 45 μg , 47,5 μg , 50 μg , 52,5 μg , 55 μg , 57,5 μg , 60 μg , 62,5 μg , 65 μg , 67,5 μg , 70 μg , 72,5 μg o 75 μg de un compuesto de la fórmula 1.

Las dosis precedentemente mencionadas se refieren a los compuestos de la fórmula 1 en forma de su base libre. Cuando los compuestos de la fórmula 1 se aplican en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, a partir de los intervalos posológicos precedentemente mencionados los especialistas pueden calcular con facilidad los correspondientes intervalos posológicos para las sales por adición de ácidos, teniendo en cuenta el peso molecular de los ácidos utilizados. Con preferencia especial, los compuestos de la fórmula 1 se aplican en los intervalos posológicos antes mencionados en forma de compuestos enantioméricamente puros, con preferencia especial en forma de sus enantiómeros R

Quando los compuestos de la fórmula 1 se aplican en combinación con un anticolinérgico 2a, la cantidad del anticolinérgico utilizado varía considerablemente en función de la elección del principio activo.

Sin limitar el alcance de la invención, en el caso del tiotropio 2a.1' se pueden aplicar tales cantidades de anticolinérgico (2a.1') de modo que en una única administración estén contenidos 0,1 - 80 μg , con preferencia 0,5 - 60 μg , con preferencia especial aproximadamente 1 - 50 μg de 2a.1. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 2,5 μg , 5 μg , 10 μg , 18 μg , 20 μg , 36 μg o 40 μg de 2a.1'. La cantidad correspondiente en cada caso de la sal que se va a utilizar 2a.1 o eventualmente de los hidratos o solvatos que se van a utilizar puede ser calculada con facilidad por el especialista de acuerdo con la elección del anión. Cuando como sal de tiotropio 2a.1 preferida según la invención se

utiliza, por ejemplo, bromuro de tiotropio, las cantidades de principio activo de 2a.1', aplicadas en una única administración mencionada precedentemente a modo de ejemplo, corresponden a las siguientes cantidades de 2a.1 aplicadas en una única administración. 3 µg, 6 µg, 12 µg, 21,7 µg, 24,1 µg, 43,3 µg y 48,1

5 µg de 2a.1 En el caso del tiotropio 2a.1, la aplicación de las dosis precedentemente mencionadas se realiza, con preferencia, una o dos veces por día, prefiriéndose en especial según la invención una única aplicación diaria.

10 Sin limitar el alcance de la invención, en el caso del catión 2a.2' se pueden aplicar tales cantidades de anticolinérgico (2a.2') que, en una única administración, estén contenidos 1 - 500 µg, con preferencia 5 - 300 µg, con preferencia especial 15-200 µg de 2a.2'. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70
15 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg o 200 µg de 2a.2' La cantidad correspondiente en cada caso de la sal 2a.2 que se debe utilizar o eventualmente de los hidratos o solvatos que se deben utilizar se puede
20 calcular con facilidad por el especialista según la elección del anión. En el caso del oxitropio 2a.2', la aplicación de las dosis precedentemente mencionadas se realiza, con preferencia, una a cuatro veces por día, prefiriéndose en especial según la invención la aplicación dos a tres veces por día.

25 Sin limitar el alcance de la invención, en el caso del catión 2a.3' se pueden aplicar tales cantidades de anticolinérgico (2a.3') que, en una única administración, estén contenidos 1 - 500 µg, con preferencia 5 - 300 µg, con preferencia especial 15-200 µg de 2a.3'. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70
30 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg o 200 µg de 2a.3'. La cantidad

correspondiente en cada caso de la sal 2a.3 que se debe utilizar o eventualmente de los hidratos o solvatos que se deben utilizar puede ser calculada con facilidad por el especialista según la elección del anión. En el caso del flutropio 2a.3', la aplicación de las dosis precedentemente mencionadas se realiza con preferencia una a cuatro veces por día, prefiriéndose en especial según la invención la aplicación dos a tres veces por día

Sin limitar el alcance de la invención, en el caso del catión 2a.4' se pueden aplicar tales cantidades de anticolinérgico (2a.4') que, en una única administración, estén contenidos 1 - 500 µg, con preferencia 5 - 300 µg, con preferencia especial 20-200 µg de 2a.4'. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg o 200 µg de 2a.4'. La cantidad correspondiente de la sal 2a.4 que se debe utilizar o eventualmente de los hidratos o solvatos que se deben utilizar puede ser calculada con facilidad por el especialista según la elección del anión. En el caso del ipratropio 2a.4', la aplicación de las dosis precedentemente mencionadas se realiza con preferencia una a cuatro veces por día, prefiriéndose en especial según la invención la aplicación tres veces por día.

Sin limitar el alcance de la invención, en el caso del catión 2a.5' se pueden aplicar tales cantidades de anticolinérgico (2a.5') que, en una única administración, estén contenidos 1 - 500 µg, con preferencia 5 - 300 µg, con preferencia especial 15-200 µg. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg o 200 µg de 2a.5'. La cantidad correspondiente en cada caso de la sal 2a.5 que se debe utilizar o

eventualmente de los hidratos o solvatos que se deben utilizar puede ser calculada con facilidad por el especialista según la elección del anión. En el caso del glucopirronio 2a.5', la aplicación de las dosis precedentemente mencionadas se realiza con preferencia una a cuatro veces por día, prefiriéndose en especial según la invención la aplicación dos a tres veces por día.

Sin limitar el alcance de la invención, en el caso del catión 2a.6' se pueden aplicar tales cantidades de anticolinérgico (2a.6') que, en una única administración, estén contenidos 1000 - 6500 µg, con preferencia 2000 - 6000 µg, con preferencia especial 3000 - 5500 µg, con preferencia especial 4000 - 5000 µg de 2a.6'. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 3500 µg, 3750 µg, 4000 µg, 4250 µg, 4500 µg, 4750 µg o 5000 µg de 2a.6'. La cantidad correspondiente en cada caso de la sal 2a.6 que se debe utilizar o eventualmente de los hidratos o solvatos que se deben utilizar puede ser calculada con facilidad por el especialista según la elección del anión. En el caso del trospio 2a.6', la aplicación de las dosis precedentemente mencionadas se realiza con preferencia una a cuatro veces por día, prefiriéndose en especial según la invención la aplicación dos a tres veces por día.

Sin limitar el alcance de la invención, en el alcance del catión 2a.7' se pueden aplicar tales cantidades de anticolinérgico (2a.7') que, en una única administración, estén contenidos 50 - 1000 µg, con preferencia 100 - 800 µg, con preferencia especial 200 - 700 µg, con preferencia especial 300 - 600 µg de 2a.7'. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg, 500 µg, 550 µg o 600 µg de 2a.7'. La cantidad correspondiente en cada caso de la sal 2a.7 que se debe utilizar o eventualmente de los hidratos o solvatos que se deben utilizar puede ser calculada con facilidad por el especialista según la elección del anión. En el caso del catión 2a.7', la aplicación de las dosis precedentemente mencionadas se realiza con preferencia una a tres veces por día, prefiriéndose en especial según la invención la aplicación una a dos veces por día.

Sin limitar el alcance de la invención, en el caso de los cationes 2a.9' y 2a.10' se pueden aplicar tales cantidades de anticolinérgico (2a.9' o 2a.10') que, en una única administración, estén contenidos 1 - 500 µg, con preferencia 5 - 300 µg, con preferencia especial 15-200 µg de 2a.9' o 2a.10'. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg o 200 µg de 2a.9' o 2a.10'. La correspondiente cantidad de la sal 2a.9' o 2a.10' que se debe utilizar o eventualmente de los hidratos o solvatos que se deben utilizar puede ser calculada con facilidad por el especialista según la elección del anión. En el caso de los cationes 2a.9' o 2a.10', la aplicación de las dosis precedentemente mencionadas se realiza con preferencia una a tres veces por día, prefiriéndose en especial según la invención la aplicación una vez por día.

Sin limitar el alcance de la invención, en el caso de los cationes 2a.11' a 2a.13' se pueden aplicar tales cantidades de anticolinérgico (2a.11', 2a.12' o 2a.13') que, en una única administración, estén contenidos 1 - 500 µg, con preferencia 5 - 300 µg, con preferencia especial 10-200 µg de 2a.11', 2a.12' o 2a.13'. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 10 µg, 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg o 200 µg de 2a.11', 2a.12' o 2a.13'. La correspondiente cantidad de la sal 2a.11, 2a.12 o 2a.13 que se debe utilizar o eventualmente de los hidratos o solvatos que se deben utilizar puede ser calculada con facilidad por el especialista según la elección del anión

En el caso de los cationes 2a.11, 2a.12 o 2a.13, la aplicación de las dosis precedentemente mencionadas se realiza con preferencia una a tres

veces por día, prefiriéndose en especial según la invención la aplicación una a dos veces por día, con preferencia especial la aplicación una vez por día.

Cuando los compuestos de la fórmula 1 se aplican en combinación con un inhibidor de PDE IV 2b, se aplican con preferencia aproximadamente 1 - 10000 µg de 2b en una única administración. Con preferencia, se aplican tales cantidades de 2b que, en una única administración, estén contenidos 10 - 5000 µg, con preferencia 50 - 2500 µg, con preferencia especial 100-1000 µg de 2b. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 100 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg, 200 µg, 205 µg, 210 µg, 215 µg, 220 µg, 225 µg, 230 µg, 235 µg, 240 µg, 245 µg, 250 µg, 255 µg, 260 µg, 265 µg, 270 µg, 275 µg, 280 µg, 285 µg, 290 µg, 295 µg, 300 µg, 305 µg, 310 µg, 315 µg, 320 µg, 325 µg, 330 µg, 335 µg, 340 µg, 345 µg, 350 µg, 355 µg, 360 µg, 365 µg, 370 µg, 375 µg, 380 µg, 385 µg, 390 µg, 395 µg, 400 µg, 405 µg, 410 µg, 415 µg, 420 µg, 425 µg, 430 µg, 435 µg, 440 µg, 445 µg, 450 µg, 455 µg, 460 µg, 465 µg, 470 µg, 475 µg, 480 µg, 485 µg, 490 µg, 495 µg, 500 µg, 505 µg, 510 µg, 515 µg, 520 µg, 525 µg, 530 µg, 535 µg, 540 µg, 545 µg, 550 µg, 555 µg, 560 µg, 565 µg, 570 µg, 575 µg, 580 µg, 585 µg, 590 µg, 595 µg, 600 µg, 605 µg, 610 µg, 615 µg, 620 µg, 625 µg, 630 µg, 635 µg, 640 µg, 645 µg, 650 µg, 655 µg, 660 µg, 665 µg, 670 µg, 675 µg, 680 µg, 685 µg, 690 µg, 695 µg, 700 µg, 705 µg, 710 µg, 715 µg, 720 µg, 725 µg, 730 µg, 735 µg, 740 µg, 745 µg, 750 µg, 755 µg, 760 µg, 765 µg, 770 µg, 775 µg, 780 µg, 785 µg, 790 µg, 795 µg, 800 µg, 805 µg, 810 µg, 815 µg, 820 µg, 825 µg, 830 µg, 835 µg, 840 µg, 845 µg, 850 µg, 855 µg, 860 µg, 865 µg, 870 µg, 875 µg, 880 µg, 885 µg, 890 µg, 895 µg, 900 µg, 905 µg, 910 µg, 915 µg, 920 µg, 925 µg, 930 µg, 935 µg, 940 µg, 945 µg, 950 µg, 955 µg, 960 µg, 965 µg, 970 µg, 975 µg, 980 µg, 985 µg, 990 µg, 995 µg o 1000 µg de 2b. En el caso de las sales por adición de ácidos de 2b que se deben utilizar, la cantidad correspondiente de la sal que se debe utilizar puede ser calculada con facilidad por el especialista según la elección del ácido a partir de los valores precedentes.

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

Cuando los compuestos de la fórmula 1 se aplican en combinación con un antagonista de LTD4 2d, se aplican con preferencia aproximadamente 0,01 - 500 mg de 2d en una única administración. Con preferencia, se aplican tales cantidades de 2d que, en una única administración, estén contenidos 0,1 - 250 mg, con preferencia 0,5 - 100 mg, con preferencia especial 1-50 mg de 2d. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 5,5 mg, 7 mg, 7, 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 32,5 mg, 35 mg, 37,5 mg, 40 mg, 42,5 mg, 45 mg, 47,5 mg o 50 mg de 2d. En caso de sales por adición de ácidos, sales o derivados de 2d que se deben utilizar eventualmente, la cantidad correspondiente de la sal/del derivado que se debe usar puede ser calculada con facilidad por el especialista según la elección de la sal/del derivado a partir de los valores anteriores.

Cuando se aplican los compuestos de la fórmula 1 en combinación con un inhibidor de EGFR 2e, se aplican con preferencia aproximadamente 100 - 15000 µg de 2e en una única administración. Con preferencia, se aplican tales cantidades de 2e que, en una única administración, estén contenidos 500 - 10000 µg, con preferencia 750 - 8000 µg, con preferencia especial 1000-7000 µg de 2e. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 1000 µg, 1150 µg, 1200 µg, 1250 µg, 1300 µg, 1350 µg, 1400 µg, 1450 µg, 1500 µg, 1550 µg, 1600 µg, 1650 µg, 1700 µg, 1750 µg, 1800 µg, 1850 µg, 1900 µg, 1950 µg, 2000 µg, 2050 µg, 2100 µg, 2150 µg, 2200 µg, 2250 µg, 2300 µg, 2350 µg, 2400 µg, 2450 µg, 2500 µg, 2550 µg, 2600 µg, 2650 µg, 2700 µg, 2750 µg, 2800 µg, 2850 µg, 2900 µg, 2950 µg, 3000 µg, 3050 µg, 3100 µg, 3150 µg, 3200 µg, 3250 µg, 3300 µg, 3350 µg, 3400 µg, 3450 µg, 3500 µg, 3550 µg, 3600 µg, 3650 µg, 3700 µg, 3750 µg, 3800 µg, 3850 µg, 3900 µg, 3950 µg, 4000 µg, 4050 µg, 4100 µg, 4150 µg, 4200 µg, 4250 µg, 4300 µg, 4350 µg, 4400 µg, 4450 µg, 4500 µg, 4550 µg, 4600 µg, 4650 µg, 4700 µg, 4750 µg, 4800 µg, 4850 µg, 4900 µg, 4950 µg, 5000 µg, 5050 µg, 5100 µg, 5150 µg, 5200 µg, 5250 µg, 5300 µg, 5350 µg, 5400 µg, 5450 µg, 5500 µg, 5550 µg, 5600 µg, 5650 µg, 5700 µg, 5750 µg, 5800 µg, 5850 µg, 5900 µg, 5950 µg, 6000 µg, 6050 µg,

6100 µg, 6150 µg, 6200 µg, 6250 µg, 6300 µg, 6350 µg, 6400 µg, 6450 µg, 6500 µg, 6550 µg, 6600 µg, 6650 µg, 6700 µg, 6750 µg, 6800 µg, 6850 µg, 6900 µg, 6950 µg o 7000 µg de 2e. En el caso de las sales por adición de ácidos de 2e que se deben utilizar, la cantidad correspondiente de la sal que se debe utilizar puede ser calculada con facilidad por el especialista según la elección del ácido a partir de los valores precedentes.

Los dos componentes activos 1 y 2 pueden ser aplicados -juntos o separados temporalmente- de una manera en sí conocida, por inhalación, por vía oral, parenteral o por otra vía en las más diversas formulaciones usuales, tales como, por ejemplo, comprimidos, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, polvos y disoluciones, utilizando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados.

Formas adecuadas para aplicar los compuestos de la fórmula 1 y 2 son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, óvulos, disoluciones, polvos, etc. La proporción del o de los compuestos farmacéuticamente eficaces deberá oscilar en cada caso en el intervalo de 0,05 a 90% en peso, con preferencia de 0,1 a 50% en peso de la composición total. Se pueden obtener los correspondientes comprimidos, por ejemplo, por mezcladura del o de los principios activos con coadyuvantes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para lograr el efecto retardado, tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden estar compuestos por varias capas.

De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De la misma manera, también la cubierta de la gragea puede estar compuesta por varias capas para lograr un

efecto retardado, pudiendo utilizarse los coadyuvantes mencionados arriba para los comprimidos.

Los jugos de los principios activos según la invención o bien las combinaciones de principios activos pueden contener, adicionalmente, un
5 endulzante, tales como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un mejorador del sabor, por ejemplo aromatizantes tales como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener auxiliares de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias
10 protectoras tales como p-hidroxibenzoatos.

Las disoluciones se emplean de manera usual, por ejemplo, con adición de agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilendiamintetraacético, eventualmente empleando emulsionantes y /o dispersantes, pudiendo utilizar
15 eventualmente, por ejemplo al emplear agua como diluyente, disolventes orgánicos como solubilizantes o auxiliares de disolución, y se envasan en frascos para inyección o ampollas o frascos para infusión.

Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos, o bien combinaciones de principios activos, pueden ser preparadas, por ejemplo,
20 mezclando los principios activos con soportes inertes, tales como lactosa o sorbita, e incorporándolos en cápsulas de gelatina.

Los óvulos apropiados se pueden preparar, por ejemplo, por mezclado con los excipientes previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

25 Como coadyuvantes se pueden mencionar, a modo de ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceite de origen vegetal (por ejemplo, aceite de maní o sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerina), excipientes tales como, por ejemplo, harinas minerales
30 naturales (por ejemplo, caolines, alúminas, talco, greda), harinas minerales sintéticas (por ejemplo, ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y dextrosa), emulsionantes (por ejemplo,

lignina, lejías de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

En el caso de la aplicación oral, los comprimidos también pueden
5 contener, naturalmente, además de los excipientes mencionados, aditivos tales como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con otros agregados tales como almidón, preferentemente almidón de papa, gelatina y similares. Además, se pueden utilizar también lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para formar los
10 comprimidos. En el caso de las suspensiones acuosas, los principios activos también se pueden mezclar con diferentes mejoradores del sabor o colorantes, además de los coadyuvantes precedentemente mencionados

Con preferencia, también en la aplicación separada de ambos componentes 1 y 2 se aplica al menos el componente 1 por inhalación. Si el
15 componente 1 se aplica por inhalación, el componente 2 se puede aplicar con una administración separada de ambos principios activos, por ejemplo, por vía oral o incluso parenteral sobre la base de formulaciones usuales en el estado de la técnica tales como comprimidos, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, polvos y disoluciones, utilizando
20 excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados.

Con preferencia, las combinaciones farmacológicas según la invención se pueden aplicar, sin embargo, por inhalación por medio de una única forma de administración que contiene ambos principios activos 1 y 2 o por medio de formas de administración separadas que contienen sólo uno de los principios
25 activos 1 y 2, apropiadas para la aplicación por inhalación.

Como formas de aplicación inhalables se consideran polvos para inhalación, aerosoles dosificables con contenido de gas propelente o disoluciones para inhalación sin gas propelente. Los polvos para inhalación según la invención que contienen la combinación de principios activos de 1 y 2
30 pueden estar compuestos exclusivamente por los principios activos mencionados o por una mezcla de los principios activos mencionados con coadyuvantes fisiológicamente tolerables. En el marco de la presente

invención, en la expresión disoluciones para inhalación sin gas propelente están comprendidos también concentrados o disoluciones para inhalación estériles, listas para usar. Las formas de administración conformes a la invención pueden contener la combinación de principios activos 1 y 2 juntos en una o en dos formas de administración separadas. Estas formas de administración aplicables en el marco de la presente invención se describen en la siguiente sección de la descripción de forma detallada.

A) Polvos para inhalación que contienen las combinaciones de principios activos según la invención:

Los polvos para inhalación según la invención pueden contener 1 y 2 ya sea solos o en mezcla con coadyuvantes apropiados fisiológicamente inocuos.

Si los principios activos 1 y 2 están contenidos en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, para obtener estos polvos para inhalación según la invención se pueden emplear los siguientes coadyuvantes fisiológicamente inocuos. monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo, dextranos), polialcoholes (por ejemplo, sorbita, manita, xilita), sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. Con preferencia se emplean monosacáridos o disacáridos, prefiniéndose el uso de lactosa, trehalosa o glucosa, en especial pero no exclusivamente en forma de sus hidratos.

Los coadyuvantes presentan, en el marco de los polvos para inhalación según la invención, un tamaño de partícula medio máximo de hasta 250 μm , con preferencia entre 10 y 150 μm , con preferencia especial entre 15 y 80 μm . Eventualmente, puede parecer conveniente mezclar con los coadyuvantes arriba mencionados fracciones más finas de coadyuvantes con un tamaño de partícula medio de 1 a 9 μm . Los últimos coadyuvantes más finos mencionados también se seleccionan del grupo arriba citado de coadyuvantes aplicables. Finalmente, para la preparación de los polvos para inhalación según la invención se añade el principio activo micronizado 1 y 2, preferentemente con un tamaño de partícula medio de 0,5 a 10 μm , con preferencia especial de 1 a 6 μm , al coadyuvante o a la mezcla de principios activos. Procedimientos para

la preparación de los polvos para inhalación según la invención por trituración y micronización, así como por posterior mezcladura de los componentes son conocidos del estado de la técnica. Los polvos para inhalación según la invención pueden ser preparados y aplicados ya sea en forma de una única
5 mezcla de polvos que contiene tanto 1 como también 2, o en forma de polvos para inhalación separados que contienen únicamente 1 y 2.

Los polvos para inhalación según la invención se pueden aplicar por medio de inhaladores conocidos del estado de la técnica.

Los polvos para inhalación según la invención, que contienen además de
10 1 y 2 un coadyuvante fisiológicamente inocuo, se pueden aplicar, por ejemplo, por medio de inhaladores que dosifican una única dosis desde un depósito de reserva a través de una cámara graduada, tal como se describe en el documento US 4570630A, o a través de otros dispositivos, tal como se describen en el documento DE 36 25 685 A. Los polvos para inhalación según
15 la invención que contienen 1 y 2 eventualmente en combinación con un coadyuvante fisiológicamente tolerable, pueden ser aplicados, por ejemplo, por medio del inhalador conocido bajo el nombre de Turbuhaler[□] o bien con inhaladores tal como se divulgan, por ejemplo, en el documento EP 237507 A. Con preferencia, los polvos para inhalación según la invención que, además de
20 1 y 2, contienen coadyuvantes fisiológicamente inocuos, se envasan en cápsulas (las así llamadas inhaletas), que se aplican en inhaladores tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/28958.

De la Figura 1 se puede extraer un inhalador especialmente preferido para utilizar la combinación farmacológica según la invención en inhaletas.

25 Este inhalador (Handihaler[□]) para la inhalación de medicamentos pulverulentos desde cápsulas se caracteriza por una carcasa 1, que contiene dos ventanas 2, una tapa 3 en la que se hallan aberturas para la entrada de aire y que está provista de un tamiz 5 sujeto sobre una carcasa para tamiz 4, una cámara de inhalación 6 unida con la tapa 3, en la que está previsto un
30 gatillo 9 provisto con dos púas biseladas 7, que se pueden mover contra un resorte 8, así como una boquilla 12 unida a través de un eje 10 que se puede

213

rebatir con la carcasa 1, la tapa 3 y una cubierta 11, así como perforaciones para el paso del aire 13 para regular la resistencia al flujo.

Si los polvos para inhalación según la invención se deben envasar en cápsulas en el sentido de la aplicación preferida precedentemente mencionada, se ofrecen cantidades de llenado de 1 a 30 mg por cápsula. Estas contienen según la invención las dosis juntas o en cada caso las dosis ya mencionadas previamente para 1 y 2 en una única administración.

B) Aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente que contienen las combinaciones de principios activos según la invención:

Los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente según la invención pueden contener 1 y 2 en el gas propelente en forma disuelta o dispersa. En este caso, 1 y 2 pueden estar contenidos en formas de administración separadas o en una forma de administración conjunta, en donde 1 y 2 pueden estar contenidos ambos en forma disuelta, ambos en forma dispersa o solamente un componente en forma disuelta y el otro en forma dispersa.

Los gases propelentes aplicables para preparar los aerosoles para inhalación según la invención son conocidos del estado de la técnica. Gases propelentes apropiados son seleccionados del grupo compuesto por hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano e hidrocarburos halogenados tales como, con preferencia, derivados clorados y fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes previamente mencionados pueden ser utilizados aquí solos o en mezclas de ellos. Gases propelentes de especial preferencia son derivados de alcano halogenados seleccionados de TG11, TG12, TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y sus mezclas, prefiriéndose los gases propelentes TG134a, TG227 y sus mezclas.

Además, los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente según la invención pueden contener otros componentes tales como co-disolventes, estabilizantes, agentes tensioactivos, antioxidantes, lubricantes, así como agentes para regular el valor del pH. Todos estos componentes son conocidos del estado de la técnica.

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

Cuando los principios activos 1 y/o 2 están presentes en forma dispersa, las partículas de los principios activos presentan preferentemente un tamaño de partícula medio de hasta 10 μm , con preferencia de 0,1 a 6 μm , con preferencia especial de 1 a 5 μm .

Los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente según la invención precedentemente mencionados pueden ser aplicados por medio de inhaladores conocidos en el estado de la técnica (MDIs = metered dose inhalers - inhaladores de dosis graduada). Conforme a ello, otro aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de aerosoles con contenido de gas propelente tal como se describieron con anterioridad con uno o varios inhaladores apropiados para la administración de estos aerosoles. Además, la presente invención se refiere a inhaladores, caracterizados porque contienen los aerosoles con contenido de gas propelente según la invención descritos precedentemente.

La presente invención se refiere también a cartuchos que, equipados con una válvula apropiada, se pueden aplicar en un inhalador adecuado y que contienen uno de los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente según la invención, precedentemente mencionados. Cartuchos y procedimientos apropiados para envasar estos cartuchos con los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente según la invención son conocidos del estado de la técnica.

C) Disoluciones o suspensiones para inhalación sin gas propelente que contienen las combinaciones de principios activos según la invención:

Las disoluciones para inhalación sin gas propelente según la invención contienen, por ejemplo, disoluciones acuosas o alcohólicas, con preferencia etanólicas, eventualmente etanólicas en mezcla con disolventes acuosos. En el caso de mezclas de disolventes acuosos/etanólicos, la proporción en etanol

respecto del agua no está limitada, pero el límite máximo es, con preferencia, de hasta el 70% en volumen, en especial de hasta el 60% en volumen en etanol. Los demás porcentajes en volumen son completados por agua. Las disoluciones o suspensiones que contienen 1 y 2 por separado o juntos se regulan con ácidos apropiados en un valor pH de 2 a 7, con preferencia de 2 a 5. Para regular este valor pH se pueden usar ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. También se pueden usar los ácidos que ya forman una sal por adición de ácidos con uno de los principios activos. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente, también se pueden emplear mezclas de los ácidos mencionados, en especial en casos de ácidos que, además de sus propiedades de acidificación, también poseen otras propiedades, por ejemplo como saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. Según la invención, se usa con preferencia especial ácido clorhídrico para regular el valor del pH.

Según la invención, en la presente formulación se puede prescindir de la adición de ácido edítico (EDTA) o una de sus sales conocidas, edetato sódico, como estabilizante o formador de complejos.

Otras formas de realización contienen este o estos compuestos.

En una forma de realización preferida de este tipo, el contenido respecto de edetato sódico está por debajo de 100 mg/100 ml, con preferencia por debajo de 50 mg/100 ml, con preferencia especial por debajo de 20 mg/100 ml. En general, se prefieren aquellas disoluciones para inhalación en las que el contenido en edetato sódico varía entre 0 y 10 mg/100 ml

A las disoluciones para inhalación sin gas propelente según la invención se pueden añadir co-disolventes y/u otros coadyuvantes.

Co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes -en especial alcohol isopropílico, glicoles -en especial propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter glicólico, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno.

Por coadyuvantes y aditivos se entiende en este contexto toda sustancia farmacológicamente tolerable que no es un principio activo, pero que se puede formular junto con el o los principios activos en el disolvente farmacológicamente apropiado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Con preferencia, estas sustancias no despliegan efecto farmacológico alguno o, en el contexto con la terapia buscada, no despliegan un efecto farmacológico digno de mencionar o al menos no indeseable. Entre los coadyuvantes y aditivos se cuentan, por ejemplo, agentes tensioactivos tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, éster de sorbitano, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes, que garantizan o prolongan la duración de uso de la formulación farmacológica lista para usar, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en el estado de la técnica. Entre los aditivos se cuentan también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, como agentes isotónicos.

Entre los coadyuvantes preferidos se cuentan antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se haya usado para regular el valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y similares vitaminas o provitaminas presentes en el organismo humano.

Se pueden emplear conservantes para proteger a la formulación de una contaminación con gérmenes. Como conservantes son apropiados los conocidos del estado de la técnica, en especial cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o bien benzoatos tales como benzoato de sodio en la concentración conocida del estado de la técnica. Los conservantes mencionados precedentemente están contenidos, con preferencia, en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, con preferencia especial entre 5 y 20 mg/100 ml.

Las formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua y la combinación de principios activos 1 y 2, sólo cloruro de benzalconio y edetato sódico

En otra forma de realización preferida, se prescinde de edetato sódico.

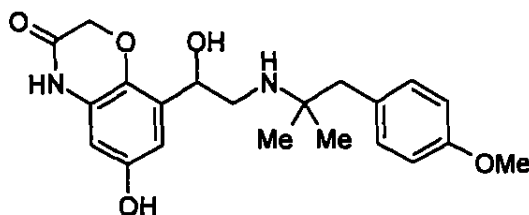
5 Para aplicar las disoluciones para inhalación sin gas propelente según la invención se prefieren aquellos inhaladores que pueden nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosis terapéuticamente necesaria en un lapso de algunos segundos en un aerosol apropiado desde un punto de vista terapéutico-inhalativo. En el marco de la presente invención se prefieren
10 aquellos nebulizadores, en los que se puede nebulizar una cantidad inferior a 100 µl, con preferencia inferior a 50 µl, con preferencia especial entre 10 y 30 µl de disolución de principio activo preferentemente con un disparo en un aerosol con un tamaño de partícula promedio inferior a 20 µm, con preferencia inferior a 10 µm, de modo que la proporción inhalable del aerosol corresponda ya a la
15 cantidad terapéuticamente eficaz.

Un dispositivo de este tipo para la administración sin gas propelente de una cantidad dosificada de un medicamento líquido para uso por inhalación se describe detalladamente, por ejemplo, en la solicitud internacional de patente WO 91/14468, como también en el documento WO 97/12687 (allí, en especial
20 las Figuras 6a y 6b) Los nebulizadores allí descritos (dispositivos) también se conocen por el nombre Respimat[®].

Los representantes precedentemente mencionados de los principios activos 2 son conocidos en el estado de la técnica. Contrariamente, los compuestos de la fórmula 1 no son conocidos aún en el estado de la técnica.

25 Los ejemplos de síntesis descritos a continuación sirven para ilustrar posibles accesos de síntesis a los nuevos compuestos de la fórmula 1. Sin embargo, sólo se deben entender como formas de proceder ejemplares para la mayor explicación de la invención, sin limitar las mismas al objeto descrito a continuación a modo de ejemplo.

30 **Ejemplo 1.1: 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**



a) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A una disolución de 3,6 g de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)-etilamina en
 5 100 ml de etanol se añaden a 70°C 7,5 g de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glioxalhidrato y se deja agitar durante 15 minutos. Luego se añade en un lapso de 30 minutos a 10 - 20°C 1 g de borhidruro de sodio. Se agita durante una hora, se mezcla con 10 ml de acetona y se agita durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con 150 ml de acetato de etilo, se lava con
 10 agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El residuo se disuelve en 50 ml de metanol y 100 ml de acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Tras añadir 100 ml de éter dietílico, se genera el producto. Los cristales se filtran, se lavan y se recristalizan en 50 ml de etanol.

Rendimiento. 7 g (68%; hidrocloreuro); punto de fusión = 232-234°C.

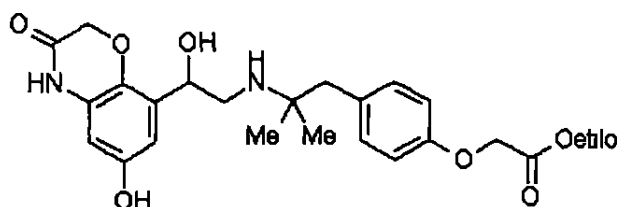
15 b) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se hidrogenan 6,8 g del compuesto bencilo obtenido con anterioridad en 125 ml de metanol, añadiendo 1 g de paladio sobre carbón (al 5%) a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se filtra y el filtrado se
 20 libera del disolvente. Después de recristalizar el residuo en 50 ml de acetona y un poco de agua, se obtiene un sólido que se filtra y se lava.

Rendimiento: 5,0 g (89 %; hidrocloreuro); punto de fusión = 155-160°C

Los enantiómeros (R) y (S) del Ejemplo 1.1 se pueden obtener a partir del racemato, por ejemplo por medio de HPLC quiral (por ejemplo, columna:
 25 Chirobiotic T de la empresa Astec, 250 x 22,1 mm, 5 µm). Como fase móvil se puede utilizar metanol con 0,05 % de trietilamina y 0,05% de ácido acético. Los tiempos de retención del enantiómero R o S oscilan según el flujo entre 35 y 65 min, eluyéndose primero el enantiómero R. Conforme a la invención, es de destacada importancia el enantiómero R del Ejemplo 1.1.

Ejemplo 1.2: 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



5 **a) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**

Análogamente a la forma de proceder descrita en el Ejemplo 1.1a), se obtiene el compuesto del título a partir de 15 g de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glioxalhidrato y 11,8 g de hidrocloreto de 1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-etilamina.

10 Rendimiento: 16,5 g (69%, hidrocloreto); punto de fusión = 212-214°C.

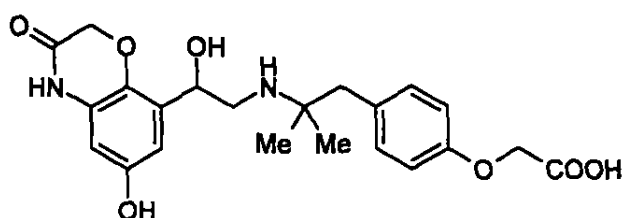
b) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se disuelven 8 g del alcohol bencilico obtenido precedentemente en 100 ml de etanol, 100 ml de metanol y 10 ml de agua y se hidrogenan en presencia de 1 g de paladio sobre carbón (al 5%). Tras captar la cantidad teóricamente calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador y se concentra el filtrado. El producto recristalizado al destilar el disolvente se filtra por succión y se lava.

Rendimiento 5,5 g (81%; hidrocloreto), punto de fusión = 137-140°C.

20 Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 1.3: 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-ácido acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

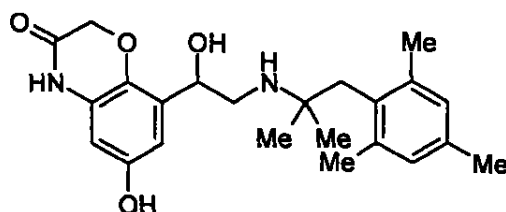


Se disuelven 11 g de hidrocloreto de 8-[2-[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Ejemplo 4a) en 125 ml de metanol y se hidrogenan en presencia de 1 g de paladio sobre carbón (al 5%). Después de captar la cantidad teóricamente calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador. Al filtrado se añaden 2,6 g de hidróxido de sodio disuelto en 20 ml de agua. Se deja calentar a reflujo durante 30 minutos, se destila el metanol y se mezcla con 10 ml de agua, 20 ml de n-butanol y 3,9 ml de ácido acético. Se filtra por succión el sólido producido y se lava con éter dietílico.

10 Rendimiento: 7 g (87%) Por recristalización en ácido clorhídrico 0,5 molar se obtiene el hidrocloreto. Punto de fusión = 152°C.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

15 **Ejemplo 1.4: 8-[2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**



a) 1-(6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-etanona

20 Se calientan 7,2 g de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glioxalhidrato y 3,6 g de 1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamina durante una hora en 100 ml de etanol hasta 70°C. Después de enfriar, los cristales producidos se filtran y se lavan con etanol y éter dietílico. Rendimiento: 8,6 g (94%); punto de fusión = 175°C.

25 **b) 8-[2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**

Se disuelven 8,6 g de la base de Schiff obtenida de acuerdo con la disposición 1.4a) en 100 ml de etanol y 20 ml de THF, se mezcla en un lapso de 30 min a 10-20°C con 0,7 g de borhidruro de sodio y se agita durante una

hora Tras añadir 10 ml de acetona, se agita durante 30 minutos y luego se diluye con acetato de etilo y agua. El producto recristalizado al acidificar con ácido clorhídrico concentrado se filtra y se lava.

5 Rendimiento: 7,4 g (80%, hidrocloreto); punto de fusión = 235°C (descomposición)

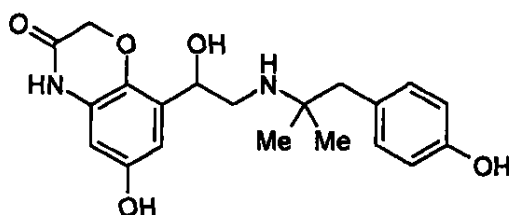
c) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

10 Se hidrogenan 7,4 g del compuesto bencilo obtenido en la etapa b) en 125 ml de metanol, añadiendo 1 g de paladio sobre carbón (al 5%) a temperatura ambiente y a presión normal. Luego se filtra el catalizador y se concentra el filtrado. El producto recristalizado al añadir acetona se filtra por succión y se lava con acetona y éter dietílico.

Rendimiento: 5 g (78%, hidrocloreto); punto de fusión 160°C (descomposición).

15 Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica

Ejemplo 1.5: 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



20

a) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

25 El compuesto del título se prepara a partir de 10 g de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glioxalhidrato y 4,6 g de 1,1-dimetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamina de modo análogo a la disposición para el Ejemplo 1 1a).

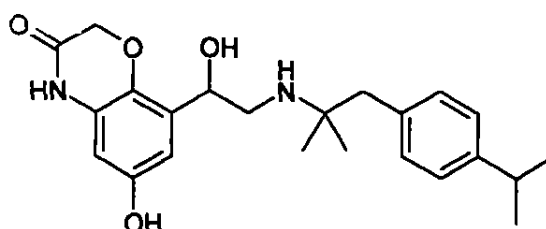
Rendimiento: 9,0 g (64%, hidrocloreto), punto de fusión = 255-258°C.

b) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se hidrogenan 5,7 g del producto de acoplamiento obtenido precedentemente en presencia de 0,6 g de paladio sobre carbón (al 5%) en 100 ml de metanol. Tras captar la cantidad teóricamente calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador y el filtrado se libera del disolvente. El residuo se disuelve calentando en etanol y luego se mezcla con éter dietílico. El producto generado se filtra por succión y se recristaliza una vez en agua. Rendimiento: 3,6 g (72%, hidroclicuro), punto de fusión = 159-162°C

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 1.6: 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 1-(4-Isopropil-fenil)-2-metil-propan-2-ol

La reacción de un compuesto de Grignard, preparado a partir de 20 g (119 mmol) de cloruro de 4-isopropilbencilo, con 11,4 ml (155 mmol) de acetona proporciona el compuesto objeto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 13,0 g (57%), espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 193$.

b) N-[2-(4-Isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-acetamida

Se lleva a cabo una reacción de Ritter con 10,2 g (53 mmol) de 1-(4-isopropil-fenil)-2-metil-propan-2-ol de la manera descrita para el Ejemplo 1.7b). La mezcla de reacción se vierte en agua helada y se alcaliniza con lejía de sosa, produciéndose un sólido. Éste se filtra por succión y se seca. Rendimiento: 9,90 g (80%), espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 234$.

c) 2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

Reacción de 9,80 g (42 mmol) de N-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-acetamida por analogía a la disposición para el Ejemplo 1.7c). Rendimiento: 7,00 g (71%, hidroclicuro); punto de fusión 202-206°C.

d) 6-benciloxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

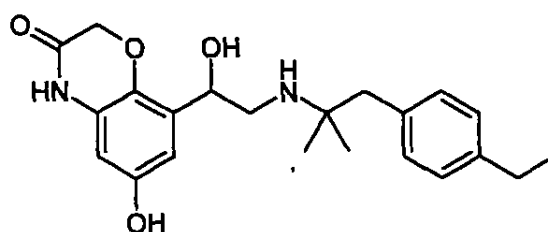
Se agitan 2,18 g (6,1 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1,1 g (5,8 mmol) de 2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina durante una hora a 50-80°C en 40 ml de etanol. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden 0,24 g (6,3 mmol) de borhidruro de sodio. Se deja agitar durante una hora, se diluye con 5 ml de acetona y se deja agitar durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico, se mezcla con 100 ml de agua y 80 ml de acetato de etilo y se alcaliniza con amoníaco. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se libera del disolvente. El residuo se diluye en 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se diluye con éter dietílico. Tras añadir un auxiliar para cristalización, el sólido producido se filtra por succión y se lava. Sólido blanco. Rendimiento 1,7 g (52 %, hidrocloreuro), punto de fusión 220-222°C.

e) 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se disuelven 1,6 g (3,0 mmol) de 6-benciloxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en metanol y se hidrogenan con paladio sobre carbón como catalizador a presión normal y temperatura ambiente. El catalizador se filtra por succión, el disolvente se destila y el disolvente se recristaliza en isopropanol. Sólido blanco. Rendimiento: 1,1 g (85%, hidrocloreuro); punto de fusión 248-250°C; espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 399$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 1.7: 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 1-(4-etil-fenil)-2-metil-propan-2-ol

A 39 ml de una disolución 3 molar de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico se añaden gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo 14,8 g (90 mmol) de 1-(4-etil-fenil)-propan-2-ona, disueltos en éter dietílico, de modo que la temperatura no supere 30°C. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1,5 horas y se hidroliza luego con disolución de cloruro de amonio al 10%. Después de separar la fase orgánica, la fase acuosa se extrae con éter dietílico. Las fases de éter combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El aceite obtenido de esta manera se hace reaccionar luego de forma directa. Rendimiento: 15,5 g (90%).

b) N-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-acetamida

A 15,5 g (87 mmol) de 1-(4-etil-fenil)-2-metil-propan-2-ol en 4,8 ml (91 mmol) de acetonitrilo y 15 ml de ácido acético glacial se añaden gota a gota en un lapso de 15 minutos 6,2 ml de ácido sulfúrico concentrado, con lo cual la temperatura se eleva a 65°C. Luego se agita durante una hora, se diluye con agua helada y se alcaliza con lejía de sosa concentrada. Después de seguir agitando durante 30 minutos, se filtra el sólido producido por succión y se lava con agua. El producto en bruto se disuelve en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El aceite residual se mezcla con éter de petróleo, produciéndose un sólido que se filtra y se seca. Rendimiento: 16,3 g (85%), punto de fusión 90-92°C.

c) 2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

Se calientan a reflujo 16,3 g (74 mmol) de N-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-acetamida y 8,0 g de hidróxido de potasio durante 15 horas en 60 ml de etilenglicol. La mezcla de reacción se combina con agua helada y se extrae tres veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se liberan del disolvente. Para preparar al

hidrocloruro se disuelve el producto en bruto en acetonitrilo y se mezcla de forma sucesiva con ácido clorhídrico etérico y éter dietílico. El sólido producido se filtra por succión y se seca. Rendimiento: 11,0 g (69%, hidrocloruro); punto de fusión 165-167°C.

5 d) 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

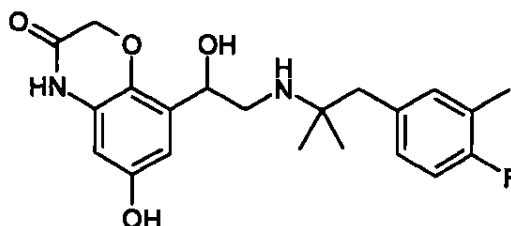
El compuesto objeto se prepara por analogía a la disposición para el Ejemplo 1 6d) a partir de 2,14 g (6,0 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1,0 g (5,6 mmol) de 2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Sólido blanco. Rendimiento: 1,7 g (54%, hidrocloruro); punto de fusión 210-214°C.

10 e) 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

La hidrogenólisis de 1,45 g (2,75 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona de acuerdo con la disposición para el Ejemplo 1.6e) proporciona el compuesto objeto en forma de un sólido blanco. Rendimiento. 1,07 g (92%; hidrocloruro); punto de fusión 266-269°C; espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 385$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

20 Ejemplo 1.8: 8-{2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



25 a) 1-fluoro-2-metil-4-(2-metil-propenil)-benceno

Se mezclan 100 ml de una disolución 0,5 molar de bromuro de 4-fluoro-3-metil-fenilmagnesio en THF en un lapso de 30 minutos con 4,7 ml (50 mmol) de isopropilaldehído, con lo cual la temperatura asciende hasta 45°C. Se agita durante 30 minutos, se calienta a reflujo durante 1 hora y luego se hidroliza con

disolución de cloruro de amonio al 10%. Después de separar la fase orgánica, se extrae con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinan, se secan y se concentran. El alcohol obtenido de esta manera se disuelve en 100 ml de tolueno, se mezcla con 1 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato y se calienta a reflujo durante tres horas en el separador de agua. La mezcla de reacción se vierte en agua y se alcaliniza con lejía de sosa concentrada. Después de separar la fase orgánica, ésta se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se libera del disolvente. Una destilación fraccionada del residuo proporciona el producto en forma de un líquido incoloro (punto de ebullición 80-85°C/10 mbar). Rendimiento. 4,1 g (50%)

b) N-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida

A 1,5 g (31 mmol) de cianuro de sodio en 5 ml de ácido acético glacial se añaden gota a gota a 5-15°C 4,9 ml de ácido sulfúrico concentrado. Luego se combina la mezcla con 3,9 g (24 mmol) de 1-fluoro-2-metil-4-(2-metil-propenil)-benceno, disuelto en 10 ml de ácido acético glacial y se agita durante 1 hora a 50-60°C. La mezcla de reacción se diluye con agua helada, se alcaliniza con lejía de sosa concentrada y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se libera del disolvente al vacío. El aceite ligeramente amarillo obtenido de esta manera se hace reaccionar luego de forma directa. Rendimiento: 4,3 g (87%).

c) 2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

Se calientan a reflujo 4,3 g (20,6 mmol) de N-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida, 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y 20 ml de agua durante 2 horas. Se diluye la mezcla de reacción con agua, se alcaliniza con lejía de sosa concentrada y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se mezcla con ácido clorhídrico etérico y se enfría. Los cristales producidos se filtran por succión y se lavan con éter dietílico y se secan. Sólido blanco. Rendimiento: 3,9 g (87%, hidrocioruro); punto de fusión 196-198°C.

d) 6-benciloxi-8-[2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

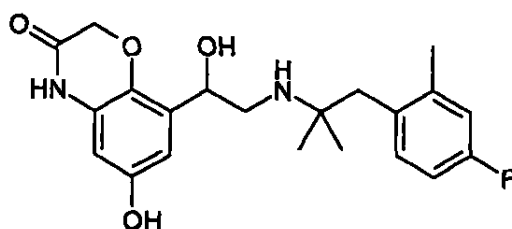
Se hacen reaccionar 1,10 g (3,1 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,50 g (2,8 mmol) de 2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina de forma análoga a la disposición para el Ejemplo 1 6d) y se elaboran. Sólido blanco. Rendimiento. 0.75 g (47%, hidrocloreto),
 5 punto de fusión 228-230°C.

e) 8-{2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

La hidrogenación de 0,70 g (1,4 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
 10 proporciona el compuesto objeto en forma de sólido blanco. Rendimiento: 0,50 g (87%, hidrocloreto); punto de fusión 278-280°C; espectroscopia de masa: $[M+H]^+ = 389$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales
 15 conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 1.9 8-{2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) éster 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-propílico del ácido acético

Se hacen reaccionar 500 ml de una disolución 0,5 molar de bromuro de
 20 4-fluoro-6-metilfenilmagnesio y 23,2 ml (260 mmol) de isopropilaldehído de forma análoga al Ejemplo 1.8a). Después de la hidrólisis con disolución de cloruro de amonio al 10% se separa la fase acuosa y se extrae con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se
 25 concentran. El alcohol obtenido de esta manera se disuelve luego en 50 ml de acetanhídrido, se mezcla con 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante tres horas a reflujo. Luego se vierte la mezcla de reacción en agua, se agita durante otra hora más y se alcaliniza. Se extrae con diclorometano, las fases orgánicas se secan con sulfato de sodio y el disolvente se destila. Una

destilación fraccionada del residuo proporciona el producto en forma de un líquido incoloro (punto de ebullición 105-110°C/8 mbar). Rendimiento: 29,0 g (52%)

b) N-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida

- 5 Se hacen reaccionar 29,0 g (130 mmol) de éster 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-propílico del ácido acético de forma análoga a la disposición para el Ejemplo 1.8b) y se elabora Acerte amarillo Rendimiento: 27,0 g (99%).

c) 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

- 10 Para preparar la amina se hacen reaccionar 27,0 g (130 mmol) de N-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida tal como se describe en la disposición para el Ejemplo 1.8c). Sólido blanco. Rendimiento: 15,5 g (55%, hidrocioruro); punto de fusión 277-280°C.

d) 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

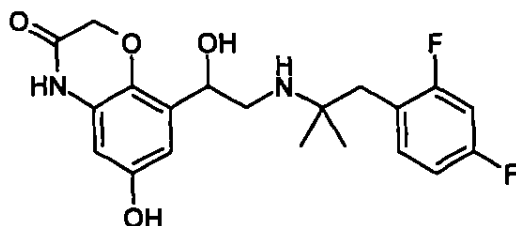
- 15 Obtención por analogía a la disposición para el Ejemplo 1.6d) a partir de 0,95 g (2,66 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,43 g (2,37 mmol) de 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Rendimiento: 0,75 g (55%, hidrocioruro); punto de fusión 233-236°C.

- 20 **e) 8-{2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**

- La desbencilación de 0,70 g (1,36 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona proporciona el compuesto objeto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 25 0,50 g (87%, hidrocioruro); punto de fusión 278-280°C; espectroscopia de masa: $[M+H]^+ = 389$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica

- 30 **Ejemplo 1.10: 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**



a) 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol

A una disolución de 500 ml de bromuro de 2,4-difluorobencilmagnesio 0,25 molar en éter dietílico se añaden gota a gota en un lapso de 20 minutos 11,0 ml de acetona, diluida con 50 ml de éter dietílico. A continuación se agita a reflujo durante 1,5 horas y luego se hidroliza con disolución de cloruro de amonio al 10%. La fase del éter se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. La destilación fraccionada del residuo proporciona el alcohol en forma de líquido incoloro (punto de ebullición 70-73°C/ 2 mmbar). Rendimiento: 20,0 g (86%).

b) N-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida

Reacción de Ritter con 20 g (110 mmol) de 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-metilpropan-2-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1.8b) Aceite amarillo Rendimiento: 22,0 g (94%).

c) 2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

Reacción de 22,0 g (100 mmol) de N-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida por analogía a la disposición para el Ejemplo 1.8c). Rendimiento: 16,0 g (72%, hidrocloreto); punto de fusión 201-203°C.

d) 6-benciloxi-8-[2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Reacción de 0,89 g (2,49 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,40 g (2,16 mmol) de 2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en la forma descrita para el Ejemplo 1.6d). Rendimiento: 0,80 g (62%, hidrocloreto); punto de fusión 245-247°C.

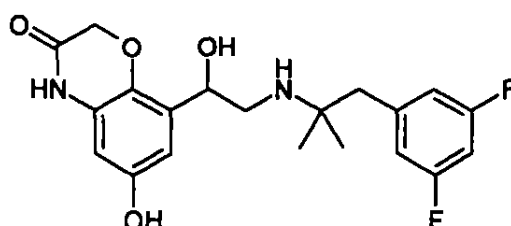
e) 8-[2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

La hidrogenólisis de 0,70 g (1,35 mmol) de 6-benciloxi-8-[2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona proporciona el compuesto objeto en forma de sólido blanco. Rendimiento: 0,48

g (83%, hidrocloreuro); punto de fusión 279-280°C; espectroscopia de masa: $[M+H]^+ = 393$

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 1.11: 8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 1-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol

El compuesto objeto se obtiene por reacción de un compuesto de Grignard, preparado a partir de 25,0 g (121 mmol) de bromuro de 3,5-difluorobencilo, con 12,6 ml (171 mmol) de acetona. Aceite amarillo. Rendimiento: 13,5 g (60%).

b) 2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

La reacción de Ritter de 5,5 g (29,5 mmol) de 1-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol y 1,8 g de cianuro de sodio proporciona 7,0 g de formamida que se trata con ácido clorhídrico para separar el grupo formilo. Aceite ligeramente amarillo. Rendimiento: 4,6 g (75%).

c) 6-benciloxi-8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Obtención a partir de 1,73 g (4,84 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,80 g (4,32 mmol) de 2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina de la manera usual. Rendimiento: 1,50 g (58 %, hidrocloreuro); punto de fusión 240-244°C.

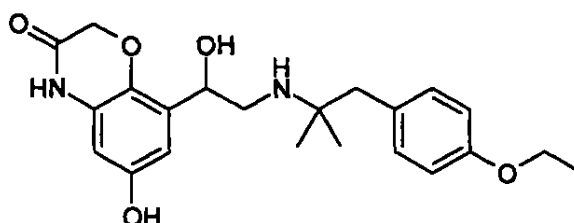
d) 8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

La hidrogenólisis de 1,30 g (2,43 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona proporciona el compuesto objeto en forma de sólido blanco. Rendimiento: 0,90

g (86%, hidrocioruro); punto de fusión 150-158°C; espectroscopia de masa: $[M+H]^+ = 393$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 1.12: 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) Éster bencílico del ácido [2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico

Se agitan 15,0 g (50 mmol) de éster bencílico del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico con 7,5 ml (92 mmol) de yoduro de etilo y 21 g (150 mmol) de carbonato de potasio durante 10 horas a 90-100°C. La mezcla de reacción se mezcla con acetato de etilo, se lava dos veces con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de destilar los disolventes, queda un aceite amarillo (15,0 g, 92%) que se hace reaccionar de forma directa.

b) 2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

Se mezcla una disolución de 15,0 g (49 mmol) de éster bencílico del ácido [2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico en 100 ml de ácido acético glacial con 2 g de paladio sobre carbón (al 10%) y luego se hidrogena a 5 bar y 40 a 50°C. El catalizador se filtra y el filtrado se libera del disolvente. El residuo se disuelve en un poco de agua, se acidifica con lejía de sosa concentrada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto en bruto se disuelve en acetonitrilo y se acidifica con ácido clorhídrico eténico. El sólido que se produce después de la adición de éter dietílico se filtra por succión y se seca. Rendimiento: 8,8 g (hidrocioruro, 84%); punto de fusión 198-200°C

c) 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

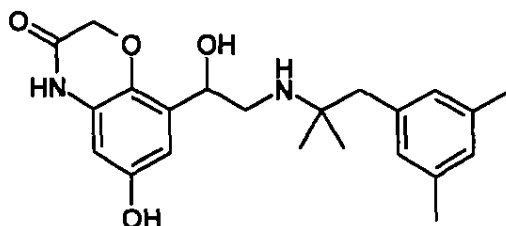
Se agitan 2,14 g (6,0 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1,0 g (5,2 mmol) de 2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en 40 ml de etanol durante una hora a 50-80°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden 0,23 g (6,0 mmol) de borhidruro de sodio y se deja agitar durante otra hora más. La mezcla de reacción se combina con 5 ml de acetona, se agita durante 30 minutos, se acidifica con ácido acético glacial y se concentra. El residuo se mezcla con agua y acetato de etilo y se alcaliniza. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se libera del disolvente al vacío. El residuo se disuelve nuevamente en acetato de etilo y agua, se mezcla con ácido clorhídrico concentrado y se diluye con éter dietílico. El sólido producido se filtra por succión y se lava con éter dietílico. Sólido blanco. Rendimiento: 2,0 g (61%, hidrocloreuro), punto de fusión 214-216°C.

d) 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se hidrogenan 1,5 g (2,8 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en 80 ml de metanol con 250 mg de paladio sobre carbón (al 10%) como catalizador a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se filtra por succión y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve en 5 ml de etanol por calentamiento, se inocula y se diluye con acetato de etilo. El sólido producido se filtra y se lava. Sólido blanco. Rendimiento: 1,0 g (83%, hidrocloreuro); punto de fusión 232-235°C; espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 401$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 1.13: 8-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 1-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-propanol-2-ol

Obtenido de la reacción de acetato de (3,5-dimetil-fenil)-etilo con bromuro de metilmagnesio.

b) 2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

- 5 Por reacción de 6,00 g (34 mmol) de 1-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-propanol-2-ol y 2,00 g (41 mmol) de cianuro de sodio en una reacción de Ritter se obtienen 2,40 g de 2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilformamida (rendimiento del 35%). Para liberar la amina se trata la formamida (2,40 g, 11,7 mmol) con ácido clorhídrico. La realización y elaboración se producen por analogía a la
10 disposición para el Ejemplo 1.8c). Aceite. Rendimiento: 1,70 g (82%); espectroscopia de masa: $[M+H]^+ = 178$.

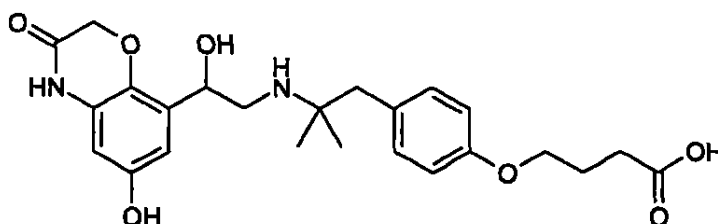
c) 6-benciloxi-8-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- Obtención por analogía a la disposición para el Ejemplo 1.6d) a partir de
15 1,47 g (4,1 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,65 g (3,7 mmol) de 2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Rendimiento 1,1 g (51 %, hidrocloreuro); punto de fusión 220-222°C.

d) 8-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 20 El compuesto objeto se obtuvo después de hidrogenólisis de 0,90 g (1,71 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y recristalización del producto en bruto en isopropanol. Sólido blanco. Rendimiento: 0,50 g (69%, hidrocloreuro); punto de fusión 235-238°C; espectroscopia de masa: $[M+H]^+ = 385$.
25 Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 1.14: Ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico



a) éster etílico del ácido 4-[4-(2-amino-2-metil-propil)-fenoxi]-butírico

Se calientan 4,5 g (15,0 mmol) de éster bencílico del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico, 2,3 ml (16,0 mmol) de éster etílico del ácido 4-bromo-butírico, 2,3 g (16,6 mmol) de carbonato de potasio y 0,3 g (1,8 mmol) de yoduro de potasio en 20 ml de dimetilformamida durante 13 h horas a 120°C. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava de forma sucesiva con agua, disolución de hidróxido de sodio y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (eluyente: ciclohexano / acetato de etilo = 9:1). Se aíslan 5,0 g de un aceite amarillo, que se disuelve en 50 ml de ácido acético y se hidrogena con 1,0 g de paladio sobre carbón como catalizador a 40°C y 3 bar. El catalizador se filtra y el filtrado se libera del disolvente. El residuo se disuelve en éter dietílico y se mezcla con ácido clorhídrico etérico. Se filtra por succión el sólido producido y se seca. Rendimiento: 2,9 g (66% en dos etapas, hidrocioruro); punto de fusión = 103-105°C.

b) éster etílico del ácido 4-(4-{2-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico

Se hacen reaccionar 1,20 g (3,36 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,90 g (3,22 mmol) de éster etílico del ácido 4-[4-(2-amino-2-metil-propil)-fenoxi]-butírico en la manera descrita para el Ejemplo 1.6d). El producto en bruto se disuelve en 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua y se mezcla bajo agitación con ácido oxálico. La disolución se diluye con éter dietílico y el sólido producido se filtra por succión y se lava con éter dietílico. Rendimiento: 1,20 g (54%, oxalato); punto de fusión 223-227°C.

c) ácido 4-(4-{2-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico

Una disolución de 1,00 g (1,73 mmol) de éster etílico del ácido 4-(4-{2-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-

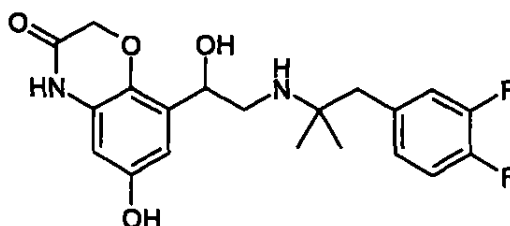
metil-propil)-fenoxi)-butírico en 25 ml de metanol se mezcla con 2,5 ml de disolución de hidróxido de sodio 1 N, se calienta a reflujo durante 30 minutos y luego se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N. La disolución se concentra y el aceite residual se disuelve por calentamiento en 5 ml de n-butanol. Tras añadir un auxiliar de cristalización, se produce un sólido que se filtra por succión y se lava con acetona y éter dietílico. Rendimiento: 0,75 g (79%), punto de fusión 216-218°C.

d) ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico

Se disuelven 0,70 g (1,28 mmol) de ácido 4-(4-{2-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico en 25 ml de metanol y 2 ml de ácido acético y se hidrogenan en presencia de 150 mg de paladio sobre carbón (al 10%) a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se filtra y el filtrado se libera del disolvente. Se obtiene el producto por cristalización en una mezcla de metanol / acetona. Rendimiento: 0,40 g (68%); punto de fusión 201-204°C, espectroscopia de masa: $[M+H]^+ = 459$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 1.15: 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol

A partir de 23,0 g (111 mmol) de bromuro de 3,4-difluorobencilo se prepara un reactivo de Grignard que se hace reaccionar luego con 11,6 ml (158 mmol) de acetona. Aceite ligeramente amarillo. Rendimiento: 9,7 g (47%), valor R_f : 0,55 (acetato de etilo / éter de petróleo = 1:3).

b) N-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida

El compuesto objeto se obtiene a través de una reacción de Ritter con 4,0 g (21,5 mmol) de 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol. Aceite ligeramente amarillo. Rendimiento: 4,0 g (87%), espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 214$

5 c) 2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

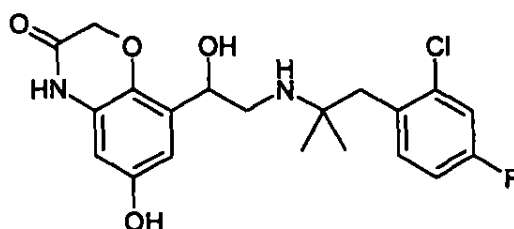
Se disuelven 4,00 g (18,5 mmol) de N-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida en etanol, se mezclan con ácido clorhídrico concentrado y se calientan a reflujo durante la noche. La disolución de reacción se vierte en agua helada, se alcaliniza con hidróxido de sodio y se extrae con éter ter-butilmetílico. Las fases de éter combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Aceite amarillo. Rendimiento: 3,2 g (92%); espectrometría de masa. $[M+H]^+ = 186$.

10 d) 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

15 Se agitan 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 185 mg (1 mmol) de 2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina durante 30 minutos en 5 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se enfría hasta 0°C y se añaden gota a gota bajo una atmósfera de argón 1,5 ml de una disolución 2 molar de borhidruro de litio en tetrahidrofurano. Se agita durante 30 min a temperatura ambiente, se mezcla
20 con 10 ml de diclorometano y 3 ml de agua, se agita durante otra hora más y luego se filtra sobre Extrelut®. El eluato que contiene la etanolamina se libera del disolvente. El residuo se disuelve en metanol y se hidrogena con paladio sobre carbón (al 10%) como catalizador a 2,5 bar y a temperatura ambiente.
25 Luego se separa el catalizador y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Sólido blanco. Rendimiento: 31 mg (6%, trifluoroacetato); espectroscopia de masa: $[M+H]^+ = 393$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

30 Ejemplo 1.16: 8-{2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol

Preparación a partir de 20 g (97 mmol) de éster metílico del ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)-acético y 98 ml de una disolución 3 molar de bromuro de metilmagnesio por analogía a la disposición para el Ejemplo 1 6a).

b) N-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida

Se hicieron reaccionar 7,5 g (37 mmol) de 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol de acuerdo con la disposición descrita para el Ejemplo 1.8b) y se elaboró. El aceite obtenido de esta manera se cromatografió en una columna corta de gel de sílice para la posterior purificación (éter de petróleo/acetato de etilo = 9:1). Aceite Rendimiento: 7,4 g (87%), espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 230/232$.

c) 2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

Reacción de 7,4 g (32 mmol) de N-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida tal como se describe en la disposición para el Ejemplo 1.15c). Aceite marrón. Rendimiento. 5,14 g (79%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 202/204$.

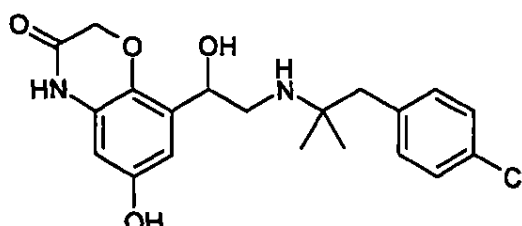
d) 8-[2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se hacen reaccionar 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 202 mg (1 mmol) de 2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina por analogía a la disposición para el Ejemplo 1.8d) con borhidruro de litio. Para la desbencilación de la etanolamina obtenida de esta manera, se la disuelve en 3 ml de diclorometano y se enfría hasta -78°C. A esta temperatura se añaden gota a gota 2 ml de una disolución de tribromuro de boro 1 molar en diclorometano y se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 10 ml de diclorometano y 3 ml de agua y se filtra a través de Extrelut®. El eluato se libera del disolvente y el residuo se purifica por medio de cromatografía. Sólido

blanco. Rendimiento 70 mg (13%, trifluoroacetato), espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 409/11$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

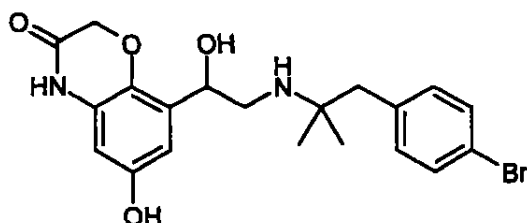
Ejemplo 1.17: 8-{2-[2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



Una disolución de 300 mg (0,91 mmol) de 6-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 200 mg (1,09 mmol) de 2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en 3 ml de etanol se mezcló con tamiz molecular y se agitó durante 90 minutos a 80°C. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 35 mg (0,91 mmol) de borhidruro de sodio y se dejó agitar durante 1 hora. Luego se combinó la mezcla de reacción con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se liberaron del disolvente y el residuo se cromatografió (eluyente: hexano/acetato de etilo/metanol), pudiendo obtenerse 305 mg de etanolamina. Se la disolvió en 3 ml de diclorometano y se enfrió bajo una atmósfera de argón hasta -78°C. Se añadieron gota a gota 3 ml de una disolución de tribromuro de boro 1 molar en diclorometano y se dejó agitar durante una hora a -78°C y durante 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadieron gota a gota a -78°C 3 ml de disolución de amoníaco conc. y se dejó agitar durante 5 minutos. La mezcla de reacción se combinó con disolución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se cromatografió para la posterior purificación (gel de sílice; eluyente: diclorometano/metanol + 1% amoníaco). Sólido de color beige: 93 mg (26%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 391$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

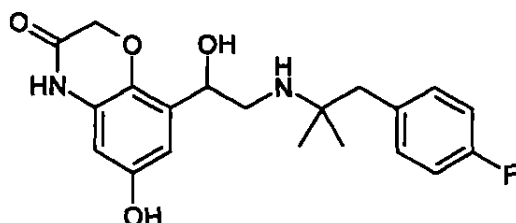
Ejemplo 1.18: 8-{2-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



La obtención de etanolamina y la desbencilación se realizaron de la forma descrita para el Ejemplo 1.17 a partir de 300 mg (0,91 mmol) de 6-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 250 mg (1,09 mmol) de 2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Sólido de color beige. Rendimiento: 54 mg (14%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 435, 437$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 1.19: 8-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



Se disolvieron 300 mg (0,91 mmol) de 6-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 183 mg (1,09 mmol) de 2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en 3 ml de etanol. Se añadió tamiz molecular y se calentó durante 30 minutos hasta 80°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 35 mg (0,91 mmol) de borhidruro de sodio. Se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se agregó disolución de hidrógeno-carbonato de sodio a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentraron y el residuo se cromatografió

(eluyente: hexano/acetato de etilo/metanol). La etanolamina (223 mg) obtenida de esta manera se disolvió para la separación del grupo protector bencilo en metanol y se hidrogenó con 150 mg de hidróxido de paladio como catalizador a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se separó por medio
5 de filtración a través de Celite®, el filtrado se liberó del disolvente y el residuo se cromatografió (gel de sílice; eluyente: diclorometano/metanol) Sólido de color beige. Rendimiento: 76 mg (22%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 375$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales
10 conocidos en el estado de la técnica

Por analogía a los ejemplos de síntesis precedentemente descritos también se pueden obtener los siguientes compuestos de la fórmula 1 según la invención:

Ejemplo 1.20: 8-{2-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

15

Ejemplo 1.21: 8-{2-[2-(4-fluoro-2,6-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

Ejemplo 1.22: 8-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 1.23: 8-{2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

20

Ejemplo 1.24: 8-{2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 1.25: 8-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

25

Ejemplo 1.26: 8-{2-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 1.27: 8-{2-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 1.28: 8-{2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

30

Ejemplo 1.29: 8-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 1.30: 8-{2-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

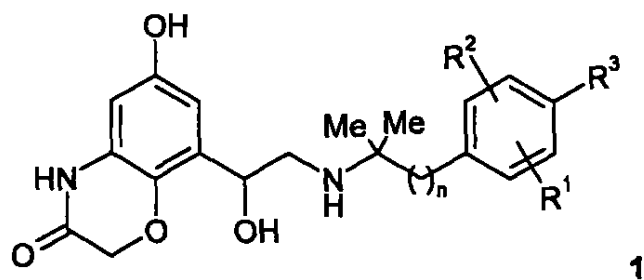
5 **Ejemplo 1.31:** 8-{2-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 1.32: 8-{2-[2-(3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

10 **Ejemplo 1.33:** 8-{2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.

REIVINDICACIONES

1) Combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios compuestos de la fórmula general 1,



en la que significan

n 1 o 2;

R¹ hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;

R² hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;

R³ alquilo C₁-C₄, OH, halógeno, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄-COOH, -O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄,

contienen al menos otro principio activo 2.

2) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 1 que, además de uno o varios compuestos de la fórmula 1, contienen como otro principio activo 2 uno o varios compuestos que están seleccionados de las clases de anticolinérgicos (2a), inhibidores de PDE IV (2b), esteroides (2c), antagonistas de LTD4 (2d) e inhibidores de EGFR (2e)

3) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que contienen uno o varios compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

n 1 o 2,

R¹ hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

R² hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

R³ alquilo C₁-C₄, OH, flúor, cloro, bromo, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄-COOH, -O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄.

4) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 que contienen uno o varios compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

5 R¹ hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹ hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R³ alquilo C₁-C₄, OH, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄-COOH u -O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄.

10 5) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 que contienen uno o varios compuestos de la fórmula general 1 en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos

15 6) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 que contienen uno o varios compuestos de la fórmula general 1 en forma de sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos, así como eventualmente en forma de los solvatos y/ hidratos.

20

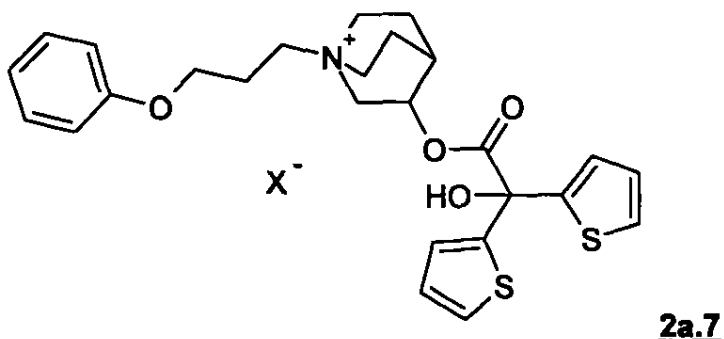
7) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 que, además de uno o varios compuestos de la fórmula general 1, contienen como otro principio activo 2 un anticolinérgico (2a).

25

8) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 7 que, además de uno o varios compuestos de la fórmula general 1, contienen un anticolinérgico (2a) seleccionado del grupo compuesto por sales de tiotropio (2a.1), sales de oxitropio (2a.2), sales de flutropio (2a.3), sales de ipratropio (2a.4), sales de glucopirronio (2a.5), sales de trospio (2a.6).

30

9) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 7 que, además de uno o varios compuestos de la fórmula general 1, contienen un anticolinérgico de la fórmula 2a.7



5 en la que significa

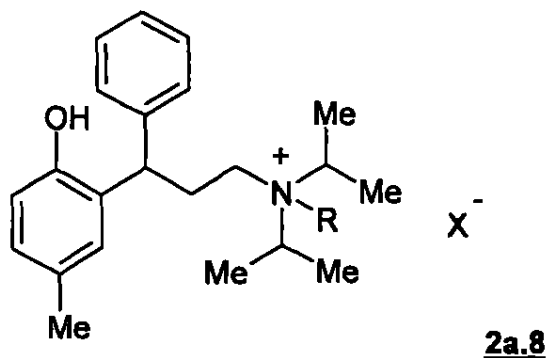
X⁻ un anión con carga negativa simple, con preferencia un anión seleccionado del grupo compuesto por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato,

10

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos

10) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 7 que, además de uno o varios compuestos de la fórmula general 1, contienen un anticolinérgico de la fórmula 2a.8

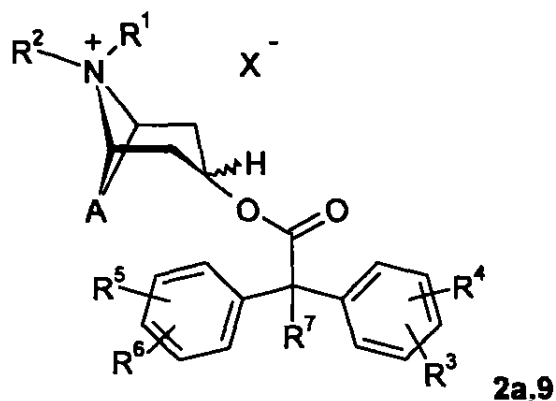
15



en la que R significa metilo (2a.8.1) o etilo (2a.8.2) y en la que X⁻ puede presentar los significados mencionados en la reivindicación 9

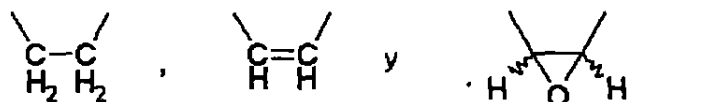
295

11) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 7 que, además de uno o varios compuestos de la fórmula general 1, contienen un anticolinérgico de la fórmula 2a.9



5 en la que significan

A un grupo de enlace doble seleccionado de los grupos



X⁻ uno de los aniones con carga negativa simple mencionado en la reivindicación 9;

10 R¹ y R², iguales o distintos, un grupo seleccionado de metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxilo o flúor, con preferencia metilo insustituido;

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

15 R⁷ hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, flúor, cloro o bromo,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos.

20

12) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 7 que, además de uno o varios compuestos de la fórmula general 1, contienen un anticolinérgico de la fórmula 2a.10

sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, hidroxí o halógeno,

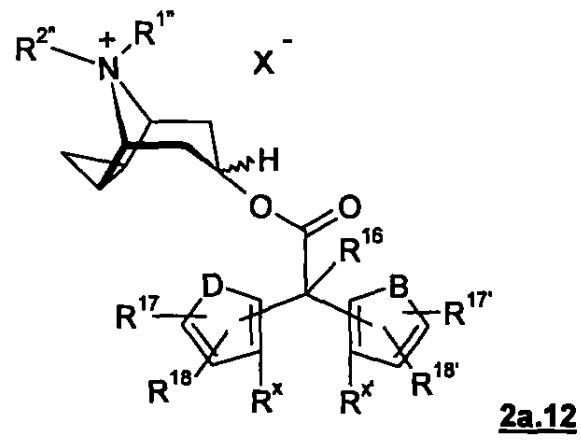
o

R^{1'} y R^{2'} juntos un puente de alquilen C₃-C₅;

R¹³, R¹⁴, R^{13'} y R^{14'}, iguales o distintos, hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquiloxi

5 C₁-C₄, hidroxí, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos.

10 14) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 7 que, además de uno o varios compuestos de la fórmula general 1, contienen un anticolinérgico de la fórmula 2a.12



en la que X⁻ puede tener los significados mencionados en la reivindicación 11 y en la que significan

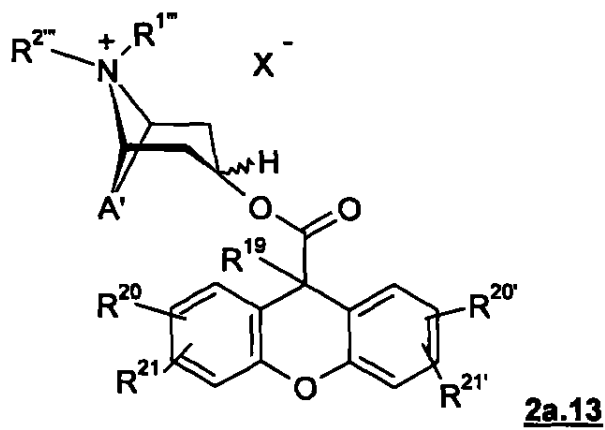
15 D y B, iguales o distintos, con preferencia iguales, O, S, NH, CH₂, CH=CH o N(alquilo C₁-C₄);

R¹⁶ hidrógeno, hidroxí, -alquilo C₁-C₄, -alquiloxi C₁-C₄, -alquilen C₁-C₄-halógeno, -O-alquilen C₁-C₄-halógeno, -alquilen C₁-C₄-OH, -CF₃, CHF₂, -alquilen C₁-C₄-alquiloxi C₁-C₄, -O-COalquilo C₁-C₄, -O-COalquilenC₁-C₄-halógeno, -alquilen C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆, -O-COCF₃ o halógeno;

20 R^{1''} y R^{2''}, iguales o distintos, -alquilo C₁-C₅, que eventualmente puede estar sustituido con -cicloalquilo C₃-C₆, hidroxí o halógeno,

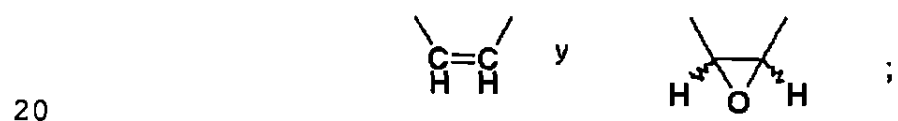
o
R^{1''} y R^{2''} juntos un puente de -alquileo C₃-C₅.
R¹⁷, R¹⁸, R^{17'} y R^{18'}, iguales o distintos, hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquiloxi
C₁-C₄, hidroxí, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno,
5 R^x y R^{x'}, iguales o distintos, -alquilo C₁-C₄, -alquiloxi C₁-C₄, hidroxí, -CF₃,
-CHF₂, CN, NO₂ o halógeno,
o
R^x y R^{x'} juntos un enlace simple o uno de los grupos de enlace doble O, S, NH,
CH₂, CH₂-CH₂, N(alquilo C₁-C₄), CH(alquilo C₁-C₄) y -C(alquilo
10 C₁-C₄)₂.
eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos.

15 15) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 7
que, además de uno o varios compuestos de la fórmula general 1, contienen un
anticolinérgico de la fórmula 2a.13



en la que X⁻ puede tener los significados mencionados en la reivindicación 11
y en la que significan

A un grupo de enlace doble seleccionado de



R¹⁹ hidroxí, metilo, hidroximetilo, etilo, -CF₃, CHF₂ o flúor;

248
249

R^{1''} y R^{2''} iguales o distintos, alquilo C₁-C₅, que eventualmente puede estar sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno,

o

R^{1'''} y R^{2'''} juntos un puente de -alquilenos C₃-C₅;

- 5 R²⁰, R²¹, R^{20'} y R^{21'} iguales o distintos, hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos.

- 10 16) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 que, además de uno o varios compuestos de la fórmula general 1, contienen como otro principio activo 2 un inhibidor de PDE IV (2b).

- 15 17) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el inhibidor de PDE IV 2b está seleccionado del grupo compuesto por enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, NCS-613, pumafentina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]-naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclo-
- 20 pentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona, ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(3-ciclo-
- 25 pentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, arofilina, atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-
- 30 etil-3-(*ter*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente

en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables

18) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 que, además de uno o varios compuestos de la fórmula general 1, contienen como otro principio activo 2 un esteroide (2c)

19) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 18, en la que el esteroide 2c está seleccionado del grupo compuesto por prednisolona (2c.1), prednisona (2c.2), butixocortpropionato (2c.3), RPR-106541 (2c.4), flunisolida (2c.5), beclometasona (2c.6), triamcinolona (2c.7), budesonida (2c.8), fluticasona (2c.9), mometasona (2c.10), ciclesonida (2c.11), rofleponida (2c.12), ST-126 (2c.13), dexametasona (2c.14), éster (S)-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 α -carbotiónico (2c.15), éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ilico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 α -carbotiónico (2c.16) y dicloroacetato de etiprednol (2c.17), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

20) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 que, además de uno o varios compuestos de la fórmula general 1, contienen como otro principio activo 2 un antagonista de LTD4 (2d).

25

21) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el antagonista de LTD4 2d está seleccionado del grupo compuesto por montelukast (2d.1), ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropan-acético (2d.2), ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]píridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanacético (2d.3), pranlukast (2d.4), zafirlukast (2d.5), ácido [2-[[2-(4-ter-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]-

oximetil]fenil]acético (2d.6), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8), MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), VUF-5078 (2d.10), VUF-K-8707 (2d.11) y L-733321 (2d.12), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos
 5 farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

22) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 que, además de uno o varios compuestos de la fórmula
 10 general 1, contienen como otro principio activo 2 un inhibidor de EGFR (2e).

23) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 22, en las que el inhibidor de EGFR 2e está seleccionado del grupo compuesto por
 15 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-
 20 ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-

- etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-[(4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonyl)amino]-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-etoxi-quinolina, 4-[(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-fenil)amino]-6-(5-[(2-metansulfonil-etil)amino]metil)-furan-2-il]quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-[(4-[(*R*)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[(4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(ter -butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-

- iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metan-
 sulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-
 fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-
 fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
 5 fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quina-
 zolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-il-
 oxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-
 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-
 piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-
 10 (tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-
 ((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-
 amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
 fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-
 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-
 15 il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-
 fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-
 acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidro-
 piran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-
 20 fenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-
 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidro-
 piran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-
 [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-
 25 amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-
 amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-
 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonil-
 amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-
 6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-
 30 fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-
 metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-

- ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(ter.-butiloxycarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-
- 5 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-
- 10 {1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)-amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-
- 15 [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxycarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)-
- 20 amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
- 25 fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-
- 30 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi}-7-

metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF y Mab ICR-62, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o hidratos.

24) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1, contienen también cantidades terapéuticamente eficaces de un anticolinérgico (2a) de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 - 15, así como cantidades terapéuticas de un inhibidor de PDE IV (2b) de acuerdo con una de las reivindicaciones 16 y 17, así como eventualmente un excipiente farmacéuticamente tolerable.

25) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1, contienen también cantidades terapéuticamente eficaces de un anticolinérgico (2a) de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 - 15, así como cantidades terapéuticas de un esteroide (2c) de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 y 19, así como eventualmente un excipiente farmacéuticamente tolerable.

26) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1, contienen también cantidades terapéuticamente eficaces de un anticolinérgico (2a) de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 - 15, así como cantidades terapéuticas de un antagonista de LTD4 (2d) de acuerdo con una de las reivindicaciones 20 y 21, así como eventualmente un excipiente farmacéuticamente tolerable.

27) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1, contienen también cantidades terapéuticamente eficaces de un anticolinérgico (2a) de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 - 15, así como cantidades terapéuticas de un inhibidor de EGFR (2e) de acuerdo con una de las reivindicaciones 22 y 23, así como eventualmente un excipiente farmacéuticamente tolerable.

28) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1, contienen también cantidades terapéuticamente eficaces de un inhibidor de PDE IV (2b) de acuerdo con una de las reivindicaciones 16 y 17, así como cantidades terapéuticas de un esteroide (2c) de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 y 19, así como eventualmente un excipiente farmacéuticamente tolerable.

29) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1, contienen también cantidades terapéuticamente eficaces de un inhibidor de PDE IV (2b) de acuerdo con una de las reivindicaciones 16 y 17, así como cantidades terapéuticas de un antagonista de LTD4 (2d) de acuerdo con una de las reivindicaciones 20 y 21, así como eventualmente un excipiente farmacéuticamente tolerable

30) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1, contienen también cantidades terapéuticamente eficaces de un inhibidor de PDE IV (2b) de acuerdo con una de las reivindicaciones 16 y 17, así como cantidades terapéuticas de un inhibidor de EGFR (2e) de acuerdo con una de las reivindicaciones 22 y 23, así como eventualmente un excipiente farmacéuticamente tolerable.

31) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1, contienen también cantidades terapéuticamente eficaces de un esteroide (2c) de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 y 19, así como cantidades terapéuticas de un antagonista de LTD4 (2d) de acuerdo con una de las reivindicaciones 20 y 21, así como eventualmente un excipiente farmacéuticamente tolerable.

32) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1, contienen también cantidades terapéuticamente eficaces de un esteroide (2c) de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 y 19, así como cantidades terapéuticas de un inhibidor de EGFR (2e) de acuerdo con una de las reivindicaciones 22 y 23, así como eventualmente un excipiente farmacéuticamente tolerable.

33) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1, contienen también cantidades terapéuticamente eficaces de un antagonista de LTD4 (2d) de acuerdo con una de las reivindicaciones 20 y 21, así como cantidades terapéuticas de un inhibidor de EGFR (2e) de acuerdo con una de las reivindicaciones 22 y 23, así como eventualmente un excipiente farmacéuticamente tolerable.

34) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 33, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1 y 2, contienen un excipiente farmacéuticamente tolerable.

5

35) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 33, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de 1 y 2, no contienen un excipiente farmacéuticamente tolerable.

10

36) Combinación farmacológica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 35, caracterizada porque existe como forma de administración apropiada para inhalación

15

37) Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizada porque se trata de una forma de administración seleccionada del grupo polvos para inhalación, aerosoles dosificadores con contenido de gas propelente y disoluciones o suspensiones para inhalación sin gas propelente

20

38) Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 37, caracterizada porque la forma de administración es un polvo para inhalación que contiene 1 y 2 en mezcla con coadyuvantes apropiados fisiológicamente inocuos seleccionados del grupo compuesto por monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí

25

39) Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 37, caracterizada porque la forma de administración es un aerosol para inhalación con contenido de gas propelente que contiene 1 y 2 en forma disuelta o dispersa.

30

40) Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 39, caracterizada porque el aerosol para inhalación contiene como gas propelente hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano o hidrocarburos halogenados tales como derivados clorados y/o fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano

41) Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 40, caracterizada porque el gas propelente representa TG11, TG12, TG134a, TG227 o sus mezclas, con preferencia TG134a, TG227 o una de sus mezclas

42) Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 37, caracterizada porque en el caso de la forma de administración se trata de una disolución o suspensión para inhalación sin gas propelente que, como disolvente, contiene agua, etanol o una mezcla de agua y etanol.

43) Uso de una combinación farmacológica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 42 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias y obstructivas, para la inhibición de contracciones prematuras en obstetricia (tocólisis), para la reconstitución del ritmo sinusoidal en el corazón en caso de bloqueo atrioventricular, para la subsanación de alteraciones bradicárdicas del ritmo cardíaco (antiarrítmico), para la terapia del choque circulatorio (agrandamiento de los vasos y aumento del volumen / tiempo cardíaco), así como para el tratamiento de prurito e inflamaciones de la piel

44) Uso de acuerdo con la reivindicación 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias que están seleccionadas del grupo compuesto por enfermedades pulmonares obstructivas de génesis diversa, enfisemas pulmonares de génesis diversa, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de génesis diversa, bronquiectasias, ARDS (adult respiratory distress syndrom - síndrome de distrés respiratorio del

adulto) y todas las formas del edema pulmonar

45) Uso de acuerdo con la reivindicación 44 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas que están seleccionadas del grupo compuesto por asma bronquial, asma pediátrico, asma severo, ataque de asma agudo, bronquitis crónica y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), teniendo especial preferencia según la invención el uso de un medicamento para el tratamiento de asma bronquial y EPOC.

10

46) Uso de acuerdo con la reivindicación 44 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares que tienen su origen en la EPOC o un déficit del inhibidor de la α 1-proteinasa.

15

47) Uso de acuerdo con la reivindicación 44 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas que están seleccionadas del grupo compuesto por alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas provocadas por noxas profesionales tales como asbestosis o silicosis y restricción debidas a tumores de pulmón, tales como, por ejemplo, linfoma angiosarcoma, carcinoma broncoalveolar y linfomas.

20

48) Uso de acuerdo con la reivindicación 44 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales que están seleccionadas del grupo compuesto por neumonías de origen infeccioso, tales como, por ejemplo, debidas a una infección por virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros patógenos, neumonitis debida a génesis diversa, tal como, por ejemplo, aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis inducida por rayos o fibrosis, colagenosis tal como, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica o sarcoidosis, granulomatosis tal como, por ejemplo, Morbus Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (IPF)

25

30

49) Uso de acuerdo con la reivindicación 44 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística o bien mucoviscidosis.

5 50) Uso de acuerdo con la reivindicación 44 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquitis tales como bronquitis debido a una infección bacteriana o viral, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.

51) Uso de acuerdo con la reivindicación 44 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquiectasias.

10

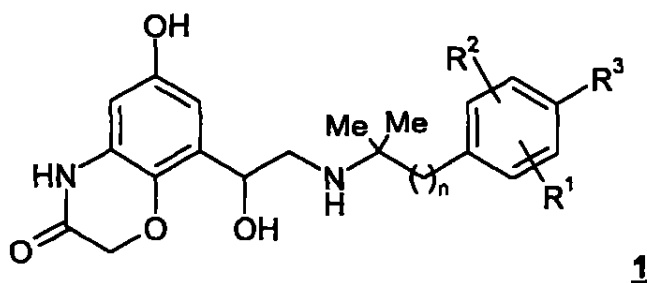
52) Uso de acuerdo con la reivindicación 44 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de ARDS (adult respiratory distress syndrom - síndrome de distrés respiratorio del adulto).

15 53) Uso de acuerdo con la reivindicación 44 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas pulmonares

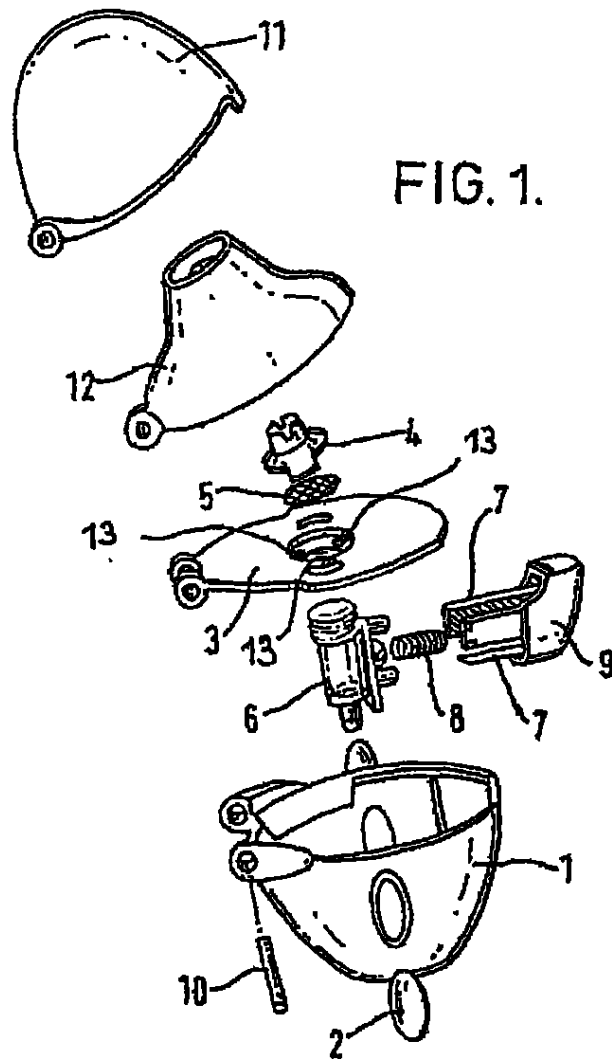
Resumen

COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS QUE CONTIENEN BENZOXAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La presente invención se refiere a nuevas combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1,



en la que los radicales R^1 , R^2 y R^3 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la descripción, contienen al menos otro principio activo 2, a procedimientos para su preparación, así como a su uso como medicamentos.



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/538 A61P11/06

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, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, 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.
P,X	WO 2004/045618 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; BOUYSSOU, THIERRY; BUETTNER) 3 June 2004 (2004-06-03) Seite 2, Zeile 11-25; Seite 40, Zeile 31 - Seite 41, Zeile 3	1-53
X	WO 01/83462 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; SCHROMM, KURT; WALLAND, ALEXANDER; BOZ) 8 November 2001 (2001-11-08) Anspruch 1 und 2; Beispiel 2 und 4; Seite 10, Zeile 9-15	1-53
X	WO 03/000241 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; MEADE, CHRISTOPHER, JOHN, MONTAGUE; PI) 3 January 2003 (2003-01-03) Anspruch 7 auf Seite 28, Zeile 12-15; Seite 1, Zeile 1-28	1-53
-/-		



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 but 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

20 July 2005

Date of mailing of the international search report

03/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borst, M

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 102 46 374 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 15 April 2004 (2004-04-15) '0026!-'0027!	1-53
A	WO 2004/000840 A (ALMIRALL PRODESFARMA S.A; PRAT QUINONES, MARIA; BUIL ALBERO, MARIA, AN) 31 December 2003 (2003-12-31) Seite 32, Zeile 23-35	1-53
A	WO 2004/004775 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; PAIRET, MICHEL; MEADE, CHRI) 15 January 2004 (2004-01-15) Seite 1, Zeile 9-20; Seite 7, Zeile 19-26	1-53

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2004045618	A	03-06-2004	DE	10253282 A1	27-05-2004
			AU	2003285326 A1	15-06-2004
			WO	2004045618 A2	03-06-2004
			US	2004147513 A1	29-07-2004
WO 0183462	A	08-11-2001	DE	10051318 A1	27-06-2002
			AU	5629301 A	12-11-2001
			BG	107120 A	30-05-2003
			BR	0110331 A	07-01-2003
			CA	2405745 A1	08-11-2001
			CN	1426401 A	25-06-2003
			CZ	20023537 A3	12-02-2003
			EE	200200602 A	15-04-2004
			WO	0183462 A1	08-11-2001
			EP	1305300 A1	02-05-2003
			HR	20020845 A2	31-10-2003
			HU	0300832 A2	28-08-2003
			JP	2003533448 T	11-11-2003
			MX	PA02010179 A	25-04-2003
			NO	20025133 A	25-10-2002
			NZ	522677 A	29-10-2004
			PL	362868 A1	02-11-2004
			SK	15382002 A3	04-03-2003
			US	2005137242 A1	23-06-2005
			US	2002022625 A1	21-02-2002
			ZA	200208658 A	14-10-2003
WO 03000241	A	03-01-2003	DE	10130371 A1	02-01-2003
			CA	2455167 A1	03-01-2003
			WO	03000241 A2	03-01-2003
			EP	1408967 A2	21-04-2004
			JP	2005502608 T	27-01-2005
			MX	PA03011515 A	18-03-2004
			US	2003018019 A1	23-01-2003
DE 10246374	A1	15-04-2004	AU	2003270262 A1	04-05-2004
			CA	2501055 A1	22-04-2004
			WO	2004033412 A1	22-04-2004
			EP	1551792 A1	13-07-2005
			US	2004122108 A1	24-06-2004
WO 2004000840	A	31-12-2003	ES	2203327 A1	01-04-2004
			AU	2003279384 A1	06-01-2004
			BR	0312169 A	29-03-2005
			CA	2490082 A1	31-12-2003
			WO	2004000840 A2	31-12-2003
			EP	1515968 A2	23-03-2005
WO 2004004775	A	15-01-2004	DE	10230751 A1	22-01-2004
			AU	2003242771 A1	23-01-2004
			BR	0312507 A	12-04-2005
			CA	2492037 A1	15-01-2004
			WO	2004004775 A1	15-01-2004
			EP	1521595 A1	13-04-2005
			US	2004048887 A1	11-03-2004

2) Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 1 que, además de uno o vanos compuestos de la fórmula 1, contienen como otro principio activo 2 uno o vanos compuestos que están seleccionados de las clases de anticolinérgicos (2a), inhibidores de PDE IV (2b), esteroides (2c), antagonistas de LTD4 (2d) e inhibidores de EGFR (2e)

Expediente No		No de unidades	No de Folio
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA	1	✓
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones: Arte Final

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-106509-00000-0000
Fec 2006-10-20 17:44:17 Dep 2020 NUECREACIONES
Tm 11 PATENTEIYII
Eve 578 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 269

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 77,855
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2006

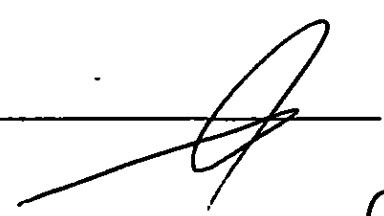
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739445	09/10/2006	54,005,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. 06 09255-891-053-3

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

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 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 y 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 se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha Oct. 20/06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

271

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	6 106507
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/004075
	Fecha inicio fase nacional	22/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1486

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:

1. 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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02 FEB. 2007
lerazo