

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 06-106509- -00006-0000

Fecha: 2010-11-12 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 120

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06.106.509
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: "COMPOSICIONES QUE
CONTIENEN BENZOXAZINA, UNA SAL DE TIOTROPIO Y
UN ESTEROIDE PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES DE LAS VIAS RESPIRATORIAS"
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha de solicitud : Octubre 20 de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al Oficio No. **10516** notificado por fijación en lista del 20 de agosto de 2010.

2. Mediante el Oficio No. **10516** se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Al respecto, atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

2.1 Reivindicaciones

En forma resumida el Examinador afirma lo siguiente:

- La reivindicación 1 contiene expresiones que no definen de manera concisa cuál es la combinación que se desea proteger.

- La expresión Combinaciones farmacéuticas es ambigua y le resta concisión al pliego reivindicatorio.

2.2 Unidad de Invención

Afirma el Examinador que "la reivindicación 1 reclama combinaciones que contienen como otro principio activo 2 uno ó varios compuestos que están seleccionados de las clases de: anticolinérgicos, 2ª y esteroides, 2c", por lo que puede existir más de un grupo inventivo debido al gran numero de combinaciones posibles.

2.2 Novedad

Afirma el Examinador que las características esenciales de la presente invención ya habían sido anticipadas por la anterioridad D3: CO05057641 titulada Nuevo medicamento para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite y aclaraciones:

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones.

Así, con el fin de diferenciar mejor la presente solicitud del arte previo se ha modificado el pliego reivindicatorio, de tal forma que el alcance de las reivindicaciones ha sido limitado. Igualmente, con el fin de definir claramente la materia reivindicada, las nuevas reivindicaciones se encuentran dirigidas a una composición que comprende un compuesto de la formula 1a, una sal de tiotropio 2a.1 y opcionalmente un esteroide 2c.

Adicionalmente, se ha incluido la nueva reivindicación dependiente 2, la cual enseña una composición que comprende el compuesto de formula 1a y el anticolinérgico 2a.1 (Sal de tiotropio). Igualmente, la nueva reivindicación dependiente 3, enseña una composición que comprende un compuesto de formula 1a, el anticolinérgico 2a.1 y un esteroide 2c. La nueva reivindicación dependiente 4 enseña una composición preferente.

Las anteriores 4, 5 y 6 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio. En consecuencia las anteriores reivindicaciones 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 corresponden ahora a las reivindicaciones 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 respectivamente.

Solicitamos atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio, el cual cumple con las disposiciones de la Decisión 486.

Finalmente deseamos poner de presente, que a pesar de que en el nuevo pliego reivindicatorio no se incluyó materia inicialmente reivindicada, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

3.2 Unidad de Invención

Con el fin de superar la objeción formulada por su Despacho a este respecto, respetuosamente manifiesto que el nuevo pliego reivindicatorio se encuentra

dirigida a una composición que comprende 3 componentes, un compuesto de formula 1a, un anticolinérgico correspondiente a una sal de tiotropio (2a.1) y opcionalmente un esteroide 2c, el cual puede ser elegido de los siguientes compuestos:

- prednisolona (2c.1)
- prednisona (2c.2)
- butixocortpropionato (2c.3)
- flunisolida (2c.5)
- beclometasona (2c.6)
- triamcinolona (2c.7)
- budesonida (2c.8)
- fluticasona (2c.9)
- mometasona (2c.10)
- ciclesonida (2c.11)
- rofleponida (2c.12)
- dexametasona (2c.14)
- éster (S)-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiónico (2c.15)
- éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiónico (2c.16)
- dicloroacetato de etiprednol (2c.17)

Los anteriores compuestos son esteroides relacionados no solo estructuralmente sino funcionalmente. Igualmente, teniendo en cuenta la limitación con respecto al ingrediente activo 2a de la composición correspondiente al anticolinérgico consideramos que la composición de la presente invención comprende ahora un único concepto inventivo.

De otro lado, presentamos una solicitud divisional comprendida por 11 reivindicaciones y dirigida a una composición que comprende 2 componentes, un compuesto de fórmula 1a y esteroide 2c, el cual puede ser elegido de los siguientes compuestos:

- prednisolona (2c.1)
- prednisona (2c.2)
- butixocortpropionato (2c.3)
- flunisolida (2c.5)
- beclometasona (2c.6)
- triamcinolona (2c.7)
- budesonida (2c.8)
- fluticasona (2c.9)
- mometasona (2c.10)
- ciclesonida (2c.11)
- rofleponida (2c.12)
- dexametasona (2c.14)
- éster (S)-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiónico (2c.15)
- éster (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-ílico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiónico (2c.16)
- dicloroacetato de etiprednol (2c.17)

De igual forma, los anteriores compuestos son esteroides relacionados no solo estructuralmente sino funcionalmente y por lo tanto, consideramos que la composición de la nueva solicitud divisional comprende a su vez un único concepto inventivo.

Teniendo en cuenta las anteriores modificaciones, el título de la solicitud inicial se modifica a: **“COMPOSICIONES QUE CONTIENEN BENZOXAZINA, UNA**

SAL DE TIOTROPIO Y UN ESTEROIDE PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LAS VIAS RESPIRATORIAS".

Así mismo, el título de la solicitud divisional se modifica a **"COMPOSICIONES QUE CONTIENEN BENZOXAZINA Y UN ESTEROIDE PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LAS VIAS RESPIRATORIAS"**

3.2 Argumentos a favor de la novedad de la solicitud

En concordancia con el Artículo 16 de la Decisión 486, una invención se considera novedosa cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Lo anterior indica que toda invención debe ofrecer al menos una característica técnica nueva sobre el estado del arte más cercano.

A este respecto deseamos poner de presente que de acuerdo con la materia revelada por el actual pliego reivindicatorio, y en vista de las modificaciones realizadas se debe tener por superada la objeción de novedad, debido a que D3 no revela una composición con los compuestos en las mismas cantidades reveladas en la presente invención.

Así las cosas y teniendo en cuenta que de acuerdo con el *El Manual Para El Examen De Solicitudes De Patentes de la Comunidad Andina*¹, un documento del estado del arte solamente puede afectar la novedad de una invención cuando describe o revela explícitamente todas las características técnicas de la misma, es claro que el documento D1 no es una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la presente invención por no revelar todas y cada una de las características técnicas de la invención reivindicada.

¹ IEPI, BID. **"MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA"**. Quito, Ecuador 2004. Pág. 65.

Por lo tanto, siendo claro que el objeto de la anterioridad citada y el de la presente invención es diferente no es posible concluir que la primera sea una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de ésta última y por ende, se puede concluir que los polvos acá reivindicados son novedosos a la luz de D3.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

4. **ANEXOS**

- Nuevo pliego reivindicatorio correspondiente a la solicitud inicial, conformado por 13 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones
- Formulario para la solicitud divisional.
- Nuevo pliego reivindicatorio correspondiente a la solicitud divisional, conformado por 11 reivindicaciones.
- Recibo correspondiente a la solicitud divisional, por concepto de 1 reivindicación adicional a la décima por valor de \$26.000.
- Comprobante de pago por concepto de presentación de nueva solicitud.

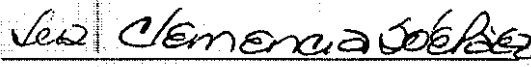
Señora Directora,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELGEIM INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>35.456.344</u> TP <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>06.106.509</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 13 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA:  C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555	



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1		SOLICITUD DE:	
☐ Conversión.		☒ División	
		☐ Fusión	
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Registro de Diseño Industrial		☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELGEIM INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes Alemania. Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P. <u>23.555</u>	
4 CONVERSIÓN Expediente No: _____ De: _____ A: _____	5 DIVISIÓN Expediente No: <u>06.106.509</u> de Divisionales: <u>1</u>	6 FUSIÓN Expediente No: _____ Expediente No: _____	
7 Comprobante de pago No.: <u>10-89,869</u> Comprobante de pago No.: <u>10-95,041</u> Comprobante de pago No.: <u>10-95,102</u>		Fecha: <u>25 de octubre de 2010</u> Fecha: <u>08 de noviembre de 2010</u> Fecha: <u>08 de noviembre de 2010</u>	

8

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa por 554.000.00
- ☒ Comprobante de pago por una reivindicación adicional después de la décima reivindicación por \$26.000.00.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☒ Copia de la Solicitud Divisional.

9

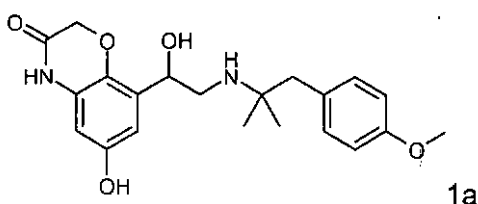
NOMBRE:LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**FIRMA:**LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DVF

REIVINDICACIONES

1. Composición caracterizada porque comprende de 0.1 a 1000 µg de un compuesto de la fórmula 1a,



y adicionalmente de 0.1 a 80 µg de una sal de tiotropio (2a.1) y opcionalmente de 1 a 1000 µg de un esteroide (2c) seleccionado del grupo compuesto por prednisolona (2c.1), prednisona (2c.2), butixocortpropionato (2c.3), flunisolida (2c.5), beclometasona (2c.6), triamcinolona (2c.7), budesonida (2c.8), fluticasona (2c.9), mometasona (2c.10), ciclesonida (2c.11), rofleponida (2c.12), dexametasona (2c.14), éster (S)-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotiónico (2c.15), éster (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-ilico) del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17β-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.

2. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.1 a 1000 µg de un compuesto de la fórmula 1a y adicionalmente de 0.1 a 80 µg de una sal de tiotropio (2a.1).

3. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.1 a 1000 µg de un compuesto de la fórmula 1a y adicionalmente de 0.1 a 80 µg de una sal de tiotropio (2a.1) y de 1 a 1000 µg de un esteroide (2c) seleccionado del grupo compuesto por prednisolona (2c.1), prednisona (2c.2), butixocortpropionato (2c.3), flunisolida (2c.5), beclometasona (2c.6), triamcinolona (2c.7), budesonida (2c.8), fluticasona (2c.9), mometasona (2c.10), ciclesonida (2c.11), rofleponida (2c.12), dexametasona (2c.14), éster (S)-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotiónico (2c.15), éster (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-ilico) del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17β-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.

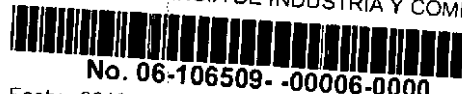
4. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.1 a 1000 µg de un compuesto de la fórmula 1a y adicionalmente de 0.1 a 80 µg de una sal de tiotropio (2a.1) y de 1 a 1000 µg de un esteroide (2c) seleccionado del grupo compuesto por budesonida (2c.8), fluticasona (2c.9), mometasona (2c.10), ciclesonida (2c.11), éster (S)-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-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.

5. Composiciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contienen un compuesto de fórmula 1a en forma del distinto isómero óptico, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos.
6. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contienen un compuesto de fórmula general 1a en forma de sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos, así como eventualmente en forma de los hidratos.
7. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque existe como forma de administración apropiada para inhalación.
8. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 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.
9. Composición de acuerdo la reivindicación 7, 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.
10. Composición de acuerdo con la reivindicación 7, 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.
11. Composición de acuerdo con la reivindicación 10, 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.
12. Composición de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque el gas propelente representa TG11, TG12, TG134a, TG227 o sus mezclas, con preferencia TG134a, TG227 o una de sus mezclas.
13. Composición de acuerdo con la reivindicación 8, 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.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-106509- -00006-0000

Fecha: 2010-11-12 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 120

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1

SOLICITUD DE:

☐ Conversión.☒ División☐ Fusión☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Registro de Diseño Industrial☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBHSociedad constituida y existente bajo las
leyes AlemaniaDirección: 55216 Ingelheim am Rhein,
AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐NIT ☒C.E. ☒Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

CONVERSIÓN

Expediente No: _____
De: _____
A: _____

5

DIVISIÓN

Expediente No: 06.106.509
de Divisionales: 1

6

FUSIÓN

Expediente No: _____
Expediente No: _____

7

Comprobante de pago No.: 10-89,869

Comprobante de pago No.: 10-95,041

Comprobante de pago No.: 10-95,102

Fecha: 25 de octubre de 2010

Fecha: 08 de noviembre de 2010

Fecha: 08 de noviembre de 2010

8

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa por 554.000.00
- ☒ Comprobante de pago por una reivindicación adicional después de la décima reivindicación por \$26.000.00.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☒ Copia de la Solicitud Divisional.

9

NOMBRE:LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**FIRMA:**Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DVF

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 06.106.509. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 10516 notificado por fijación en lista del 20 de agosto de 2010. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 20 de octubre de 2006 y la prioridad que allí se reivindica del 22 de abril de 2004.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 06.106.509.

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. -----

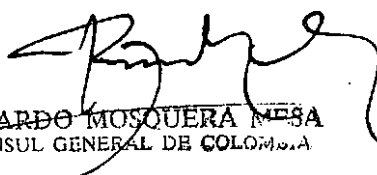
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen -----
está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

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.

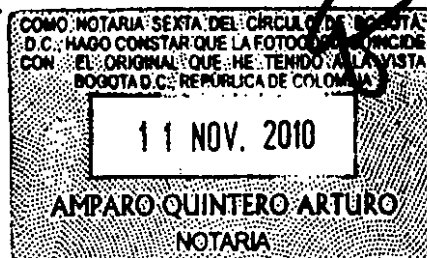
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación US \$ 6.-
Fondo Rotatorio US \$ 100.-
Tasa consular US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



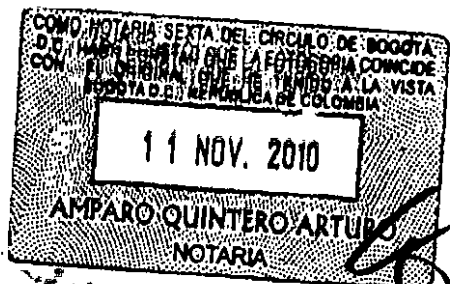


BOGOTÁ D.C. 10 de Noviembre de 2010

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.
ASISTENTE SOCIAL

Receivido
05/11/2010

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
11/11/2010 - 11:44
OFICINA DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.



1045133 Act

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

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

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY 9255 0569

PRESENTACION Y PODER

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, enseñás, 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, desistir, 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 in their turn 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 of 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 related to trademarks, patents, industrial designs, and in general all matters concerning industrial property rights against me (us). And that in all the above mentioned matters, they may substitute this Power of Attorney, transact, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, renounce, and ratify the acts done by representatives without a power of attorney.

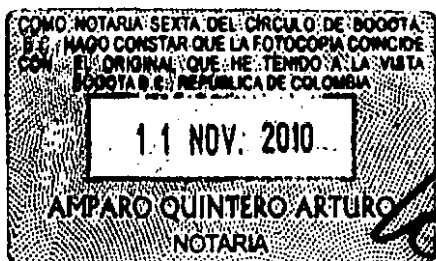
Given and signed this/Dado y firmado hoy, 12.12.1995 in/en INTERNATIONAL GMBH Dr. Dieter Laudien Signature Dr. Gerhard Huber Firma

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 the legal existence of the company, (2) that it is in actual Power-of-Authority, (2) that it is in actual company purposes, and (3) that the persons who Power of Attorney is authorized to do so. To this effect show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).



OTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., 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 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

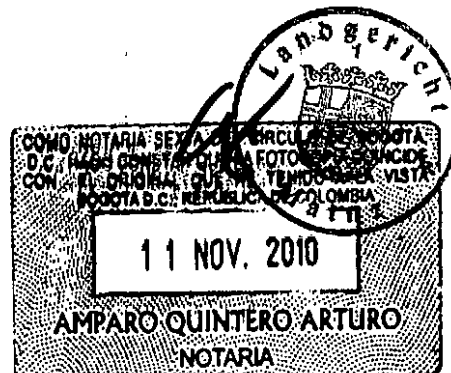
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und 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 - ~~schein~~ - 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. 26.7.1957
3GBI. I S. 881



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Hans Paul Tüttenberg
(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

Amtsinspektor

19

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 FERDOMO, 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 GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

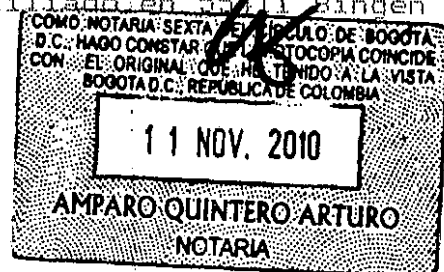
Legalización

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 55111 Bingen

a quienes conozco en persona.



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.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

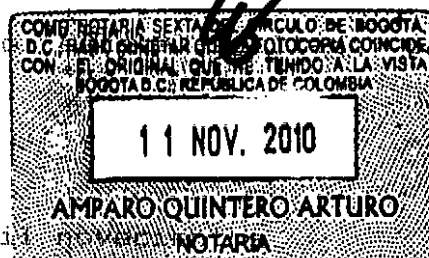
del notario de Ingelheim

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 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 Tüttenberg.)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I 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. 189 del 18 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 ARRIAGA DE HENRIK
TRADUCTORA E INTERPRETE
[Firma]
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
11 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

Jay Amador
del Forero

C. C.

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA.

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.

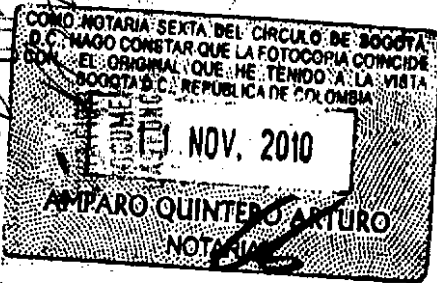


NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 49, No. 72-35

BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFAX (57) (1) 2219850

TELEX: 45479 CAVÉ CO

(23)7407375 CAVÉ UC

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.

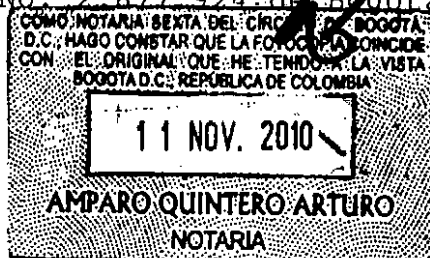
Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá



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 MM, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

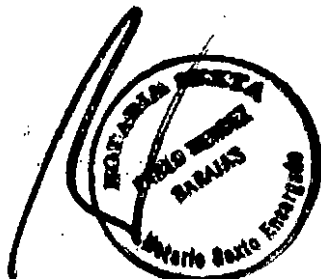
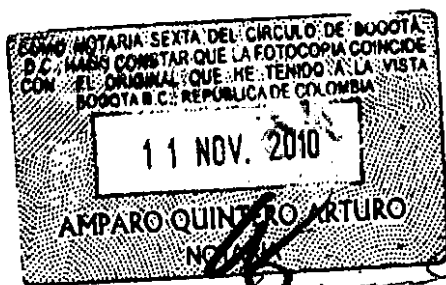
Compareció(eron) Pedro Menéndez Barajas

quien(es) exhibió(aron) la(s) 2877924
438019

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 esta Diligencia.

Pedro Menéndez Barajas



23

2

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

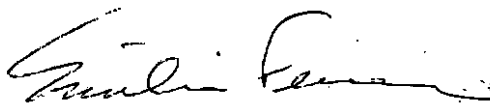
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

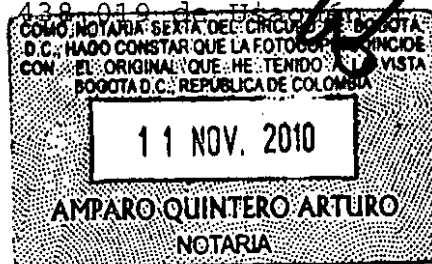
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 428.019 de Usaquén



Acepto:



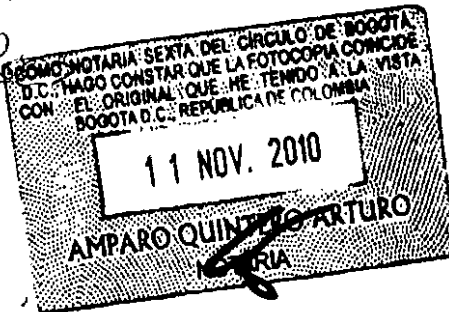
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante el **03 NOV 2009**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.
Compareció (eron) *Amirio Fuenfio*
Luz Clemencia Solís
Amirio Fuenfio
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
C.C. 47.88.01.17.14.92
C.C. 47.88.01.17.14.92
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

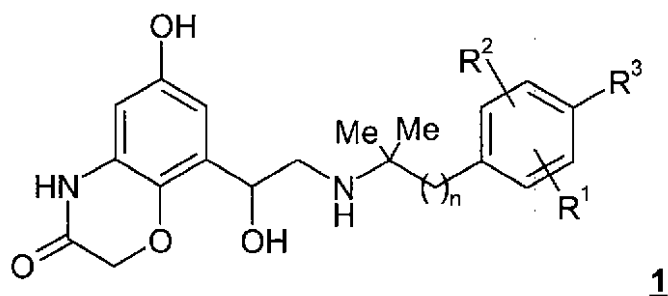
Emilio Guevara
Luz Clemencia Solís



24

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

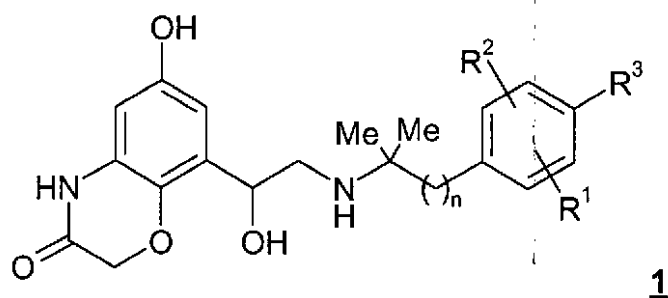
La presente invención se refiere a nuevas combinaciones farmacológicas que,
5 además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general **1**



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
10 procedimientos para su preparación, así como a su uso como medicamentos.

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**



en la que significan

n 1 o 2, con preferencia 1;

R^1 hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 u -O-alquilo C_1-C_4 ;

R^2 hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 u -O-alquilo C_1-C_4 ;

20 R^3 alquilo C_1-C_4 , OH, halógeno, -O-alquilo C_1-C_4 , -O-alquilen C_1-C_4-COOH ,
-O-alquilen C_1-C_4-CO-O -alquilo C_1-C_4 ,

contienen al menos otro principio activo **2**.

Con preferencia, la presente invención se refiere a combinaciones
farmacológicas que contienen, además de uno o varios, con preferencia un
25 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**).

25

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;

5 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.

Además, se prefieren combinaciones farmacológicas que, además de uno o
10 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;

15 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.

Además, se prefieren combinaciones farmacológicas que, además de uno o
20 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;

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

contienen al menos otro principio activo 2.

Además, se prefieren 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 hidrógeno o metilo;

R² hidrógeno o metilo;

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

contienen al menos otro principio activo 2.

35 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

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.

5 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;

10 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

15 general 1, en la que significan

n 1;

R¹ flúor, cloro, metilo o metoxi;

R² flúor, cloro, metilo o metoxi;

R³ flúor, cloro, metilo o metoxi

20 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;

25 R¹ hidrógeno;

R² hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

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-
30 COOetilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOetilo,

contienen al menos otro principio activo 2.

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

35 n 1;

R¹ hidrógeno;

R² hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

27

R^3 OH, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi u $-O-CH_2-COOH$, 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

5 significan

n 1;

R^1 hidrógeno;

R^2 halógeno, alquilo C_1-C_4 u $-O$ -alquilo C_1-C_4 ,
con preferencia flúor, cloro, metoxi o metilo;

10 R^3 halógeno, alquilo C_1-C_4 u $-O$ -alquilo C_1-C_4 ,
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

20 n 1;

R^1 y R^2 hidrógeno;

R^3 metilo, etilo, iso-propilo, ter-butilo, OH, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-COO$ metilo, $-O-CH_2-COO$ etilo, $-O-CH_2-CH_2-COO$ metilo, $-O-CH_2-CH_2-COO$ etilo, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ metilo, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ etilo, 25
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

30 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,

35 contienen al menos otro principio activo 2.

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;

5 R¹ y R² hidrógeno;

R³ 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

10 n 1;

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

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

R³ hidrógeno,

15 contienen al menos otro principio activo 2.

En este caso 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;

20 R¹ hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

R² hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

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

n 1;

R¹ flúor, cloro, metilo o metoxi;

R² flúor, cloro, metilo o metoxi;

30 R³ hidrógeno,

contienen al menos otro principio activo 2.

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 que ambos radicales R¹ y R² tienen configuración orto o ambos radicales R¹ y R² tienen configuración meta,

29

dándose particular importancia a los compuestos en los que ambos radicales R^1 y R^2 tienen configuración orto.

En los compuestos de la fórmula 1, en los que uno de los radicales R^1 y R^2 no significa hidrógeno, éste puede estar dispuesto en posición orto o meta respecto de la unión con el grupo bencílico " $-CH_2$ ". 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 R^1 o R^2 , 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

- 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);
- 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);
- 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);
- 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);
- 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);

- ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxa-zin-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**);
- 5 - 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**);
- 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**);
- 10 - 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**);
- 15 - 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**);
- 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**);
- 20 - 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**);
- 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**);
- 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**);
- 30 - 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**);
- 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**);
- 35 - 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**);

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
- 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)

5 contienen al menos otro principio activo 2.

Se prefieren en especial las combinaciones farmacológicas que, además 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);
- 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);
- 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);
- 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),

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

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.

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 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'), 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 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 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). 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.

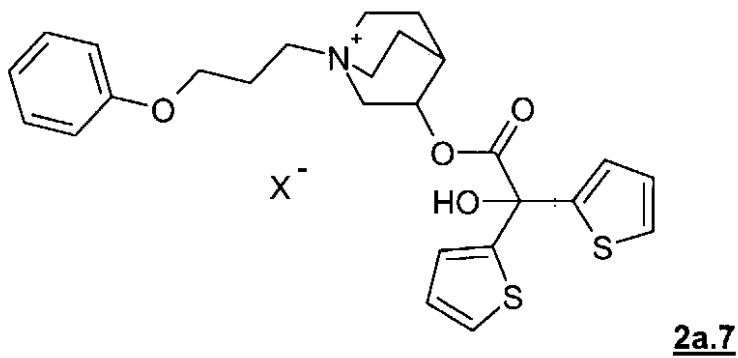
Ejemplos de combinaciones farmacológicas preferidas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los anticolinérgicos 2a.1 a 2a.6 mencionados precedentemente son combinaciones que contienen los compuestos 1.1 y 2a.1; 1.1 y 2a.2; 1.1 y 2a.3; 1.1 y 2a.4; 1.1 y 2a.5; 1.1 y 2a.6; 1.2 y 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

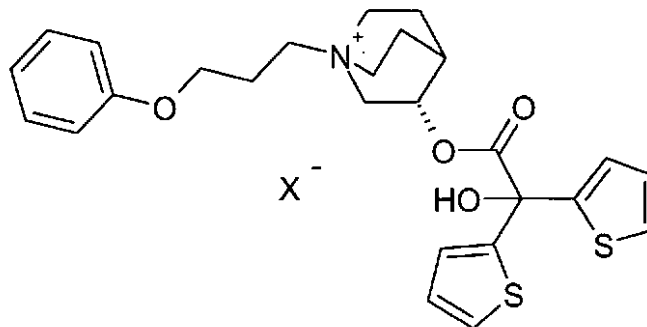
X⁻ un anión con carga negativa simple, preferentemente un anión seleccionado del grupo compuesto por fluoruro, cloruro, bromuro, metansulfonato y p-toluenosulfonato, con preferencia bromuro, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos.

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.

5 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**



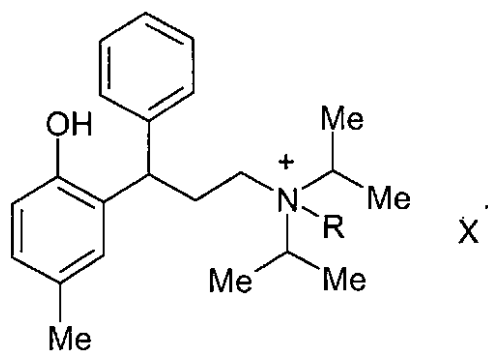
2a.7-en

10 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.

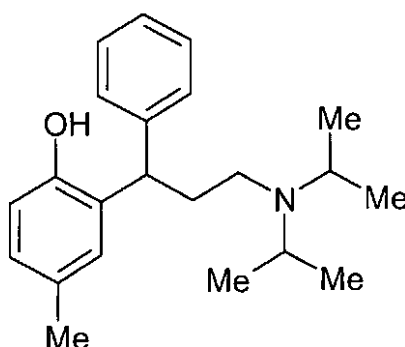
20 De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que contienen como compuestos de la fórmula **1** uno de los compuestos **1.1**, **1.5**, **1.6**, o **1.12**, siendo de particular importancia según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los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

25 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**

**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

5 **2a.8-base**

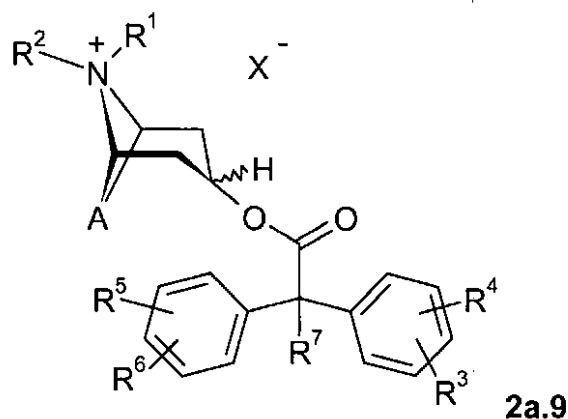
**2a.8-base**

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.

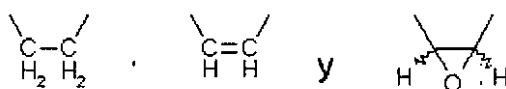
De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que, como compuestos de la fórmula **1**, contienen uno de los compuestos **1.1**, **1.5**, **1.6**, o **1.12**, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de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



5 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,

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.

20 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;

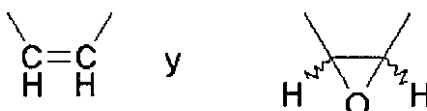
R¹ y R², iguales o distintos, metilo o etilo, con preferencia metilo;

25 R³, R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi, cloro o flúor;

R⁷ hidrógeno, metilo o flúor.

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

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:

- metobromuro de éster tropenólico del ácido 2,2-difenilpropiónico (2a.9.1),
- metobromuro del éster escopínico del ácido 2,2-difenilpropiónico (2a.9.2),
- metobromuro del éster escopínico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético (2a.9.3),
- metobromuro de éster tropenólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético (2a.9.4),;

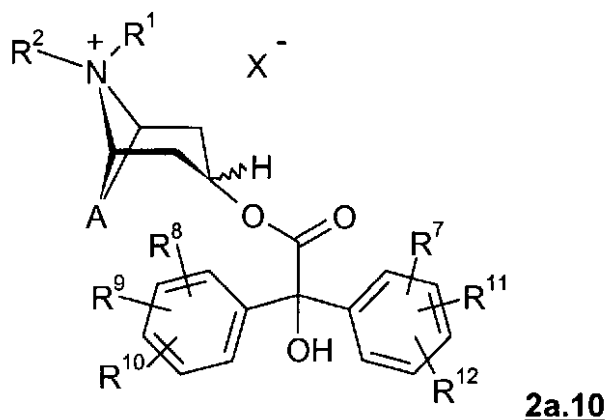
Los compuestos de la fórmula 2a.9 pueden estar contenidos eventualmente en forma de sus enantiómeros, mezclas de sus enantiómeros o racematos, así como eventualmente en forma de sus hidratos y/o solvatos.

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**



5 en la que

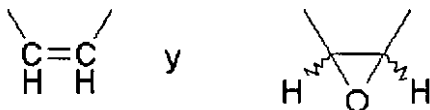
A, X⁻, R¹ y R² pueden tener los significados mencionados precedentemente y en la que significan

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).

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

15 A un grupo de enlace doble seleccionado de



X⁻ bromuro;

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.

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**:

- 25 - metobromuro de éster tropanólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico (**2a.10.1**),
- metobromuro del éster escopinico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico (**2a.10.2**),
- metobromuro del éster tropanólico del ácido 4,4'-difluorobencílico (**2a.10.3**),

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

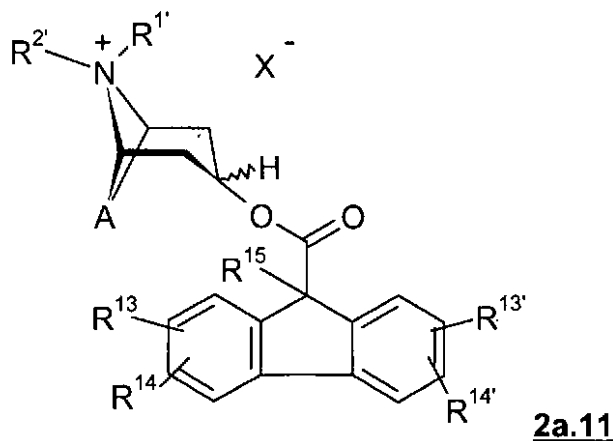
Los compuestos de la fórmula **2a.10** pueden estar contenidos eventualmente en forma de sus enantiómeros, mezclas de sus enantiómeros o racematos, así como eventualmente en forma de sus hidratos y/o solvatos.

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 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.

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 contienen los compuestos **2a.10.1 o 2a.10.2**.

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.11**



en la que

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

5 R^{15} hidrógeno, hidroxí, metilo, etilo, $-CF_3$, $-CHF_2$ o flúor;

$R^{1'}$ y $R^{2'}$ iguales o distintos, alquilo C_1-C_5 que eventualmente puede estar sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 , hidroxí o halógeno,

o

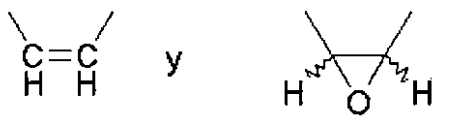
$R^{1'}$ y $R^{2'}$ juntos un puente de alquileo C_3-C_5 ;

10 R^{13} , R^{14} , $R^{13'}$ y $R^{14'}$ iguales o distintos, hidrógeno, -alquilo C_1-C_4 , -alquilo C_1-C_4 , hidroxí, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 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
15 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;

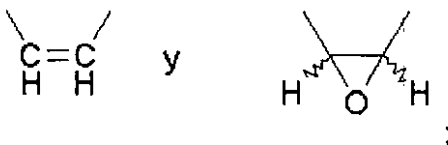
20 R^{15} hidroxí, metilo o flúor, con preferencia metilo o hidroxí;

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

R^{13} , R^{14} , $R^{13'}$ y $R^{14'}$ iguales o distintos, hidrógeno, $-CF_3$, $-CHF_2$ o flúor, con preferencia hidrógeno o flúor.

En el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención,
25 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;

R¹⁵ hidroxí o metilo, con preferencia metilo;

R¹ y R² igual o distinto, metilo o etilo, con preferencia metilo;

5 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 compuestos de la fórmula 2a.11:

- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxí-fluoren-9-carboxílico
10 (2a.11.1);
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico
(2a.11.2);
- metobromuro del éster escopinico del ácido 9-hidroxí-fluoren-9-carboxílico
(2a.11.3);
- 15 - metobromuro del éster escopinico 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 escopinico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico
20 (2a.11.6);

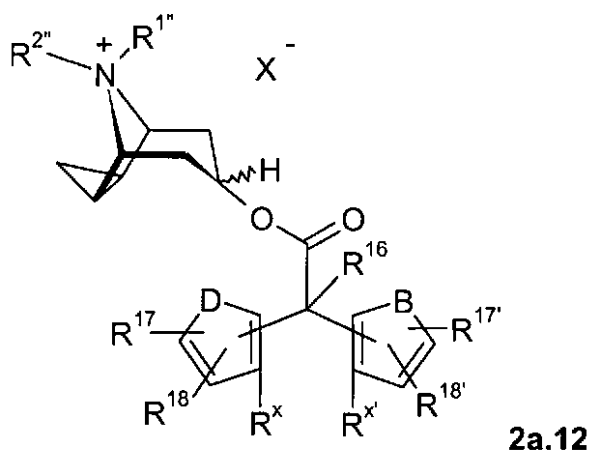
Los compuestos de la fórmula 2a.11 pueden estar contenidos eventualmente en forma de sus enantiómeros, mezclas de sus enantiómeros o racematos, así como eventualmente en forma de sus hidratos y/o solvatos.

Ejemplos de combinaciones farmacológicas según la invención de
25 compuestos preferidos de la fórmula 1 con los anticolinérgicos 2a.11
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;
30 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
35 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 farmacológicamente tolerables.

- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 N(alquilo C₁-C₄);
- R¹⁶ hidrógeno, hidroxilo, -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,
- 25 -alquilen C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆, -O-COCF₃ o halógeno;
- 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 -alquilen C₃-C₅;

44

R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ y $R^{18'}$, iguales o distintos, hidrógeno, -alquilo C_1-C_4 , -alquiloxi C_1-C_4 , hidroxilo, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 o halógeno;

R^X y $R^{X'}$ iguales o distintos, -alquilo C_1-C_4 , -alquiloxi C_1-C_4 , hidroxilo, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 o halógeno,

5

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 $-C(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

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

10

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 $CH=CH$;

15

R^{16} hidrógeno, hidroxilo, -alquilo C_1-C_4 , -alquiloxi 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

20

$R^{1''}$ 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 , alquiloxi 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 , alquiloxi C_1-C_4 , hidroxilo, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 , flúor, cloro o bromo;

25

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

30

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 R^X y $R^{X'}$ juntos un enlace simple u $-O-$.

5 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;

D y B $-CH=CH-$;

10 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;

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 $-O-$.

15 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**:

- metobromuro de éster ciclopiltropínico del ácido benzoico (**2a.12.1**);

20 - metobromuro de éster ciclopiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico (**2a.12.2**);

- metobromuro de éster ciclopiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico (**2a.12.3**);

- metobromuro de éster ciclopiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico (**2a.12.4**);

25 - metobromuro de éster ciclopiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico (**2a.12.5**);

- metobromuro de éster ciclopiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico (**2a.12.6**);

30 - metobromuro de éster ciclopiltropínico 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 racematos, así como eventualmente en forma de sus hidratos y/o solvatos.

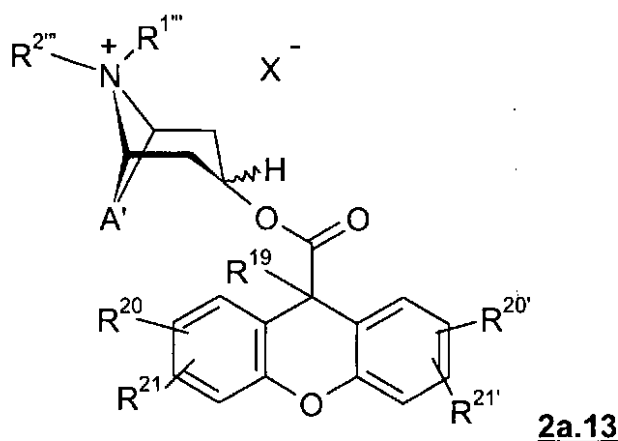
35 Ejemplos de combinaciones farmacológicas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula **1** con los anticolinérgicos **2a.12** precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los compuestos

46

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 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;
 5 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; 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
 10 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
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
 15 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.
 20 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.

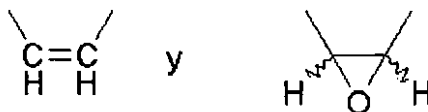
En otra forma de realización de la presente invención, los anticolinérgicos 2a
 25 contenidos en las combinaciones farmacológicas según la invención se seleccionan
 de los compuestos de la fórmula 2a.13



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

30 A un grupo de enlace doble seleccionado de

47



R¹⁹ hidroxi, 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, hidroxi o halógeno,

5 o

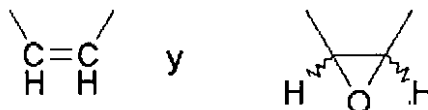
R^{1''} y R^{2''} juntos un puente de -alquilenos C₃-C₅;

R²⁰, R²¹, R^{20'} y R^{21'} iguales o distintos, hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, hidroxi, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno.

10 Los compuestos de la fórmula **2a.13** son conocidos en el estado de la técnica (documento WO 03/064417).

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



15 X⁻ cloruro, bromuro o metansulfonato, con preferencia bromuro;

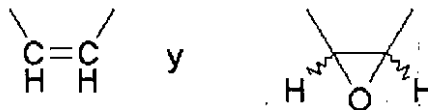
R¹⁹ hidroxi o metilo;

R^{1''} y R^{2''} iguales o distintos, metilo o etilo, con preferencia metilo;

R²⁰, R²¹, R^{20'} y R^{21'} iguales o distintos, hidrógeno, -CF₃, -CHF₂ o flúor, con preferencia hidrógeno o flúor.

20 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

A un grupo de enlace doble seleccionado de



25 X⁻ bromuro;

R¹⁹ hidroxi o metilo, con preferencia metilo;

R^{1''} y R^{2''} iguales o distintos, metilo o etilo, con preferencia metilo;

R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'} iguales o distintos, hidrógeno o flúor.

48

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
5 (2a.13.1);
- 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);
- 10 - 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-
15 carboxílico (2a.13.6);
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico
(2a.13.7).

Los compuestos de la fórmula 2a.13 pueden estar contenidos eventualmente en forma de sus enantiómeros, mezclas de sus enantiómeros o racematos, así como
20 eventualmente en forma de sus hidratos y/o solvatos.

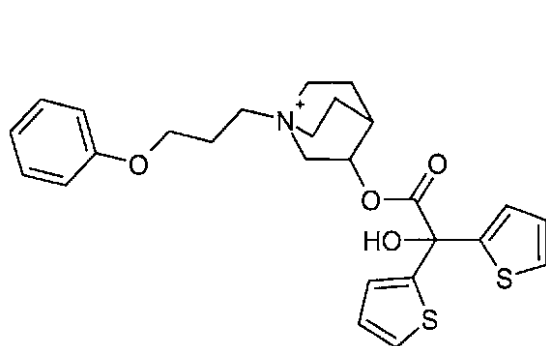
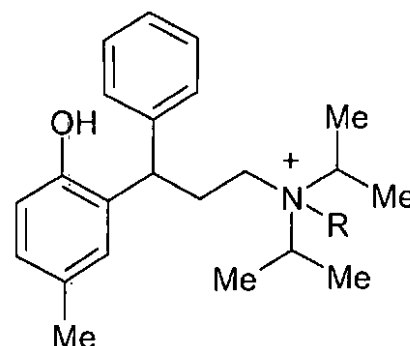
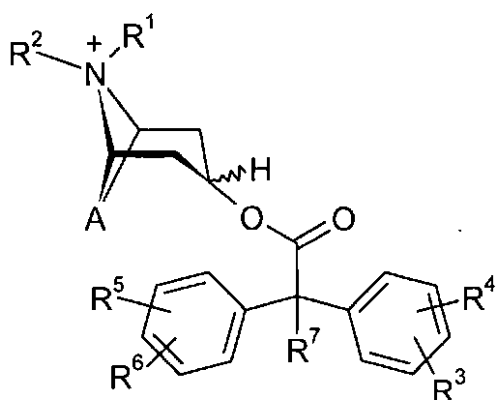
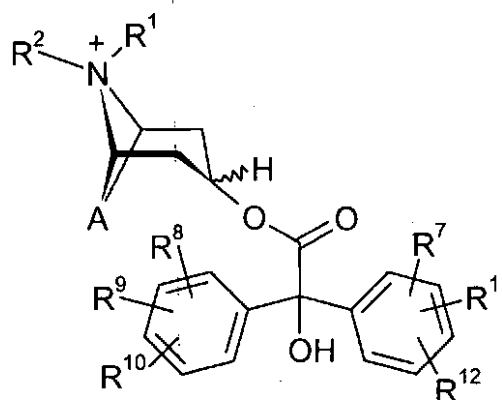
Ejemplos de combinaciones farmacológicas según la invención de compuestos preferidos de la fórmula 1 con los anticolinérgicos 2a.13 precedentemente mencionados son combinaciones que contienen los compuestos
25 1.1 y 2a.13.1; 1.1 y 2a.13.2; 1.1 y 2a.13.3; 1.1 y 2a.13.4; 1.1 y 2a.13.5; 1.1 y 2a.13.6;
1.1 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;
30 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
35 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 racematos,

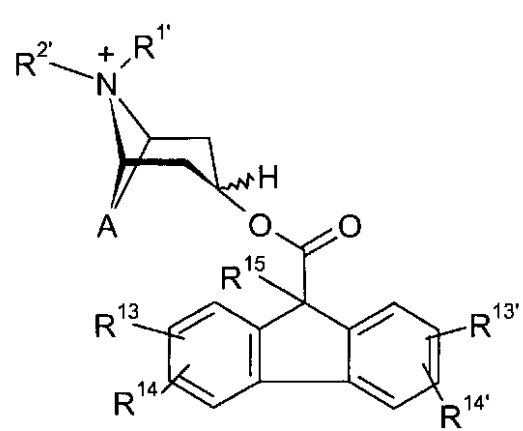
49

enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

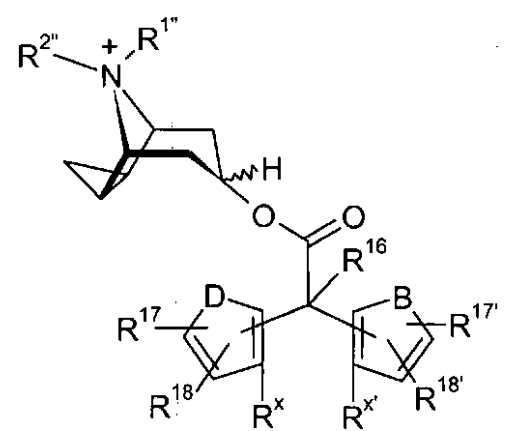
De las combinaciones precedentemente mencionadas se prefieren según la invención aquellas que, como compuestos de la fórmula 1, contienen uno de los compuestos 1.1, 1.5, 1.6 o 1.12, siendo particularmente importantes según la invención aquellas combinaciones que contienen uno de los compuestos 1.1 o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

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

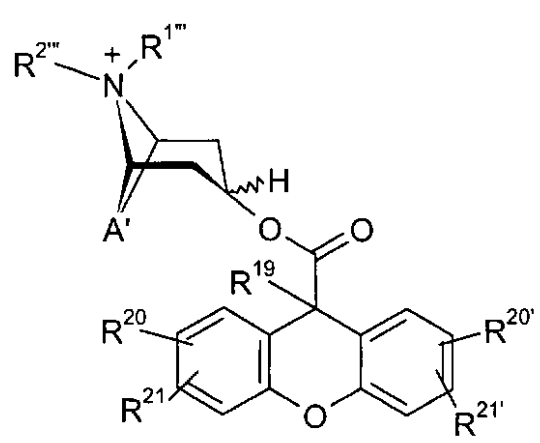
2a.7';2a.8';2a.9';2a.10'



2a.11'



2a.12'



o

2a.13'

Por otra parte, según la invención, 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 PDE IV 2b, eventualmente en combinación con coadyuvantes farmacéuticamente tolerables.

En combinaciones farmacológicas de este tipo se prefiere el inhibidor de 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-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-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]-

51

1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*ter*-butil)-9*H*-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.

5 En combinaciones farmacológicas de especial preferencia, el inhibidor de PDE IV **2b** está seleccionado del grupo compuesto por enprofyllina (**2b.1**), roflumilast (**2b.2**), ariflo (cilomilast) (**2b.3**), AWD-12-281 (GW-842470) (**2b.4**), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida (**2b.5**), T-440 (**2b.6**), T-2585 (**2b.7**), arofilina (**2b.8**), ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxy-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico] (**2b.9**), 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona (**2b.10**), cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol] (**2b.11**), PD-168787 (**2b.12**), atizoram (**2b.13**), V-11294A (**2b.14**), CI-1018 (**2b.15**), CDC-801 (**2b.16**), D-22888 (**2b.17**), YM-58997 (**2b.18**), Z-15370 (**2b.19**), 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9*H*-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (**2b.20**) y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*ter*-butil)-9*H*-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (**2b.21**), 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 En combinaciones farmacológicas de especial preferencia, el inhibidor de PDE IV **2b** está seleccionado del grupo compuesto por roflumilast (**2b.2**), ariflo (cilomilast) (**2b.3**), AWD-12-281 (GW-842470) (**2b.4**), arofilina (**2b.8**), 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona (**2b.10**), cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol] (**2b.11**), atizoram (**2b.13**), Z-15370 (**2b.19**), 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9*H*-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (**2b.20**) y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*ter*-butil)-9*H*-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.

35 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, hidrofostato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato,

con preferencia hidrocloruro, 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 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), 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-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 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 (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), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o

diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

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-furanilcarbonil)oxi]-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 α -carbotionico (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 (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), 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 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-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), 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 compuesto por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato y hidro-p-toluenosulfonato, con preferencia hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e 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-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; 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; 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 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-ciclopentiloxi-
 quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-
 5 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-
 10 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-
 15 {[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-
 20 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-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,
 25 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-
 30 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-
 35 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-
 5 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]-
 10 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}-
 15 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-
 20 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-
 25 [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-
 30 {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
 35 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.

61

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-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxiquinazolina, 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-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxiquinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-((4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,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-ciclopentiloxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxiquinolona, 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]-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]-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-
5 [(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-
10 [(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
15 hidratos.

Con preferencia especial, en el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención se utilizan los inhibidores de EGFR **2a**, 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, 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 [(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-
25 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-(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-
30 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-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-etoxi-quinolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-metoxi-
35 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-

[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-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-
 5 [(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-
 10 metoxi-quinazolina,
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-
 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-
 il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
 fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-
 15 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-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-
 20 [(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-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-
 25 iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-
 iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-
 il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-
 {1-[(N-metil-N-2-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-
 30 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-
 35 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-
 iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-
 il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-

fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 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.

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**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina (**2e.2**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.3**),
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina (**2e.4**),
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina (**2e.5**),
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina (**2e.6**),
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-quinazolina (**2e.7**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.8**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.9**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina (**2e.10**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina (**2e.11**),
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.12**),
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.13**),
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.14**),

- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina (**2e.15**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina (**2e.16**),
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.17**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.18**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.19**),
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina (**2e.20**),
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.21**),
- 15 - 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**),
- 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
- 20 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina (**2e.25**),

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, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato 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;
 5 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;
 15 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,
 20 en cada caso eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o
 25 enantiómeros o
 30 enantiómeros o
 35 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.

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 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 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);
- 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);
- 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 EGFR (2e);
- H) un compuesto de la fórmula 1, un esteroide (2c), un antagonista de LTD4 (2d);
- 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).

70

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; 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;

71

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.

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; 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

73

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.

5 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.

20 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.

35 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. 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-propilo e iso-propilo, butilo comprende iso-butilo, sec.-butilo y ter.-butilo, etc.

75

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 invención.

5 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.

 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
10 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 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.

15 Como grupos alquiloxy, 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 metiloxi, etiloxi, propiloxi o también butiloxi también se usan eventualmente las abreviaturas MeO-, EtO-, PropO-
20 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 alquiloxy, también la denominación alcoxi. Para designar los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o
25 también butiloxi también se utilizan, de conformidad con lo anterior, eventualmente las expresiones metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

 Como grupos alquilen-alquiloxy, siempre que no se indique otra cosa, se designan puentes alquilo de enlace doble ramificados y no ramificados con 1 a 4
30 átomos de carbono que están mono-, di- o trisustituídos, con preferencia monosustituídos con un grupo alquiloxy.

 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
35 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.

76

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.

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.

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

77

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),
5 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 combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares que tienen su origen en
10 la EPOC o el déficit del inhibidor de α 1-proteinasa.

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
15 pulmonares restrictivas provocadas por noxas profesionales tales como asbestosis o silicosis y restricción debido a tumores de pulmón, tales como, por ejemplo, linfoma angiosarcoma carcinomatoso, 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 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
20 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).

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.
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 bronquitis tales como, por ejemplo, bronquitis debida a una infección bacteriana o viral, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.

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.
35

78

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 un medicamento para el
15 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 un principio activo 2 para la preparación de
20 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 un
25 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 administración
30 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 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
35 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

79
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.

Cuando 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 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.

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 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 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.

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 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
5 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
10 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.

15 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
20 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
25 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
30 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
35 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
5 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
10 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
15 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,
20 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,
25 175 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
30 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
35 **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 arábiga, 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 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 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 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, 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 mezcladura con los excipientes previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

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 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 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 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.

5 Con preferencia, también en la aplicación separada de ambos componentes 1 y 2 se aplica al menos el componente 1 por inhalación. Si el 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,
10 grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, polvos y disoluciones, utilizando 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
15 administración que contiene ambos principios activos 1 y 2 o por medio de formas de administración separadas que contienen sólo uno de los principios 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
20 inhalación sin gas propelente. Los polvos para inhalación según la invención que contienen la combinación de principios activos de 1 y 2 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
25 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
30 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.

35 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, prefiriéndose 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 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 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 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 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.

5 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 gatillo 9 provisto con dos
10 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 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
15 cápsulas en el sentido de la aplicación preferida precedentemente mencionada, se ofrecen cantidades de llenado de 1 a 30 mg por cápsula. Éstas 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
20 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
25 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
30 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)
35 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

9/

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 prescindé de edetato sódico.

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 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 cantidad terapéuticamente eficaz.

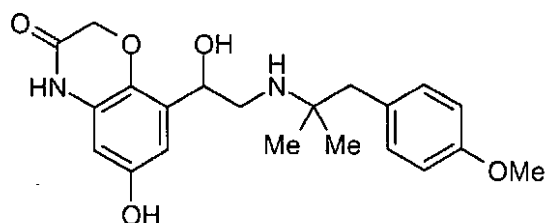
Un dispositivo de este tipo para la administración sin gas propelente de una cantidad dosificada de un medicamento líquido para uso por inhalación se describe detalladamente, por ejemplo, en la solicitud internacional de patente WO 91/14468, como también en el documento WO 97/12687 (allí, en especial las Figuras 6a y 6b).

5 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.

10 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.

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 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 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 recrystalizan en 50 ml de etanol.

Rendimiento: 7 g (68%; hidrocloreuro); punto de fusión = 232-234°C.

30 b) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

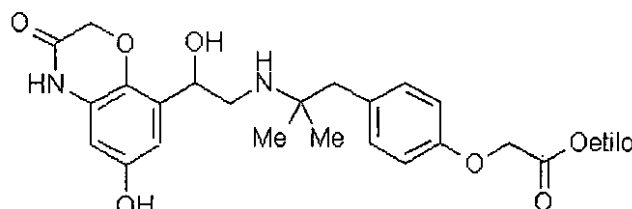
Se hidrogenan 6,8 g del compuesto bencilo obtenido con anterioridad en 125 ml de metanol, añadiendo 1 g de paladio sobre carbón (al 5%) a temperatura

ambiente y presión normal. El catalizador se filtra y el filtrado se libera del disolvente. Después de recrystalizar 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 %; hidrocioruro); punto de fusión = 155-160°C.

5 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: 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
10 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



15 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 hidrocioruro de 1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-etilamina.
20

Rendimiento: 16,5 g (69%, hidrocioruro); punto de fusión = 212-214°C.

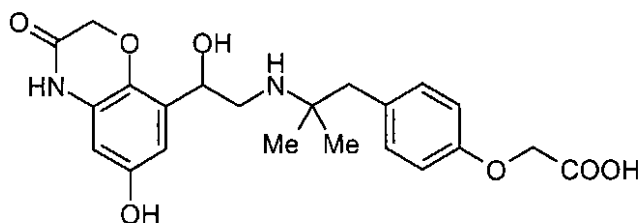
b) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

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 recrystalizado al destilar el disolvente se filtra por succión y se lava.
25

Rendimiento: 5,5 g (81%; hidrocioruro); punto de fusión = 137-140°C.

30 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

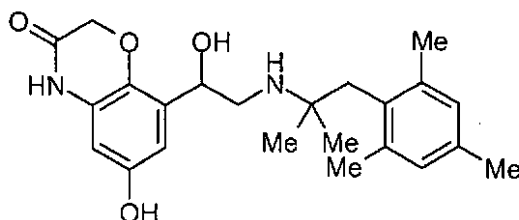


Se disuelven 11 g de hidrocloreuro de 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Ejemplo 4a) en 125 ml de metanol y se hidrogenan en presencia de 1 g de paladio sobre carbón (al 5%). Después de captar la cantidad teóricamente calculada 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.

Rendimiento: 7 g (87%). Por recristalización en ácido clorhídrico 0,5 molar se obtiene el hidrocloreuro. 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.

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

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.

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.

Rendimiento: 7,4 g (80%, hidrocioruro); punto de fusión = 235°C (descomposición).

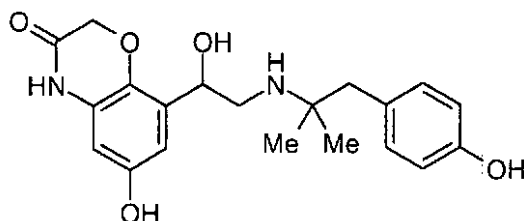
c) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

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%, hidrocioruro); punto de fusión 160°C (descomposición).

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



a) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

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%, hidrocioruro); punto de fusión = 255-258°C.

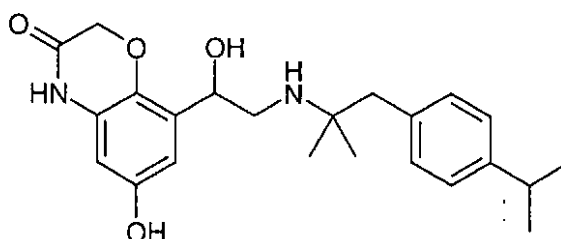
b) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

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%, hidrocloreto); 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 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%, hidrocloreto); 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.

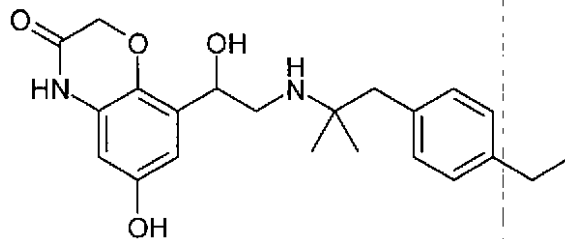
5 Rendimiento: 1,7 g (52 %, hidrocioruro); punto de fusión 220-222°C.

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
10 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 recrystaliza en isopropanol. Sólido blanco. Rendimiento: 1,1 g (85%, hidrocioruro); 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
15 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



20 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
25 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%).

30 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 hidrocloreto 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%, hidrocloreto); punto de fusión 165-167°C.

d) 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

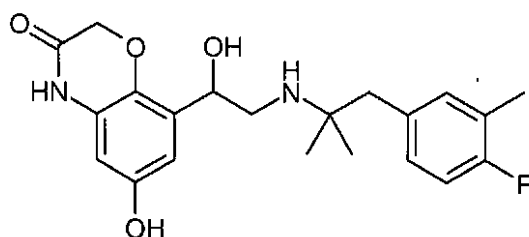
El compuesto objeto se prepara por analogía a la disposición para el Ejemplo 1.6d) a partir de 2,14 g (6,0 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1,0 g (5,6 mmol) de 2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Sólido blanco. Rendimiento: 1,7 g (54%, hidrocloreto); punto de fusión 210-214°C.

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%; hidrocloreto); 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.

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



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%, hidrocloreuro); 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

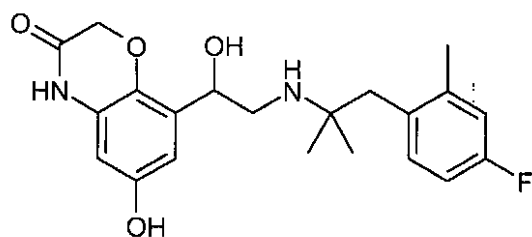
Se hacen reaccionar 1,10 g (3,1 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,50 g (2,8 mmol) de 2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina de forma análoga a la disposición para el Ejemplo 1.6d) y se elaboran. Sólido blanco. Rendimiento: 0.75 g (47%, hidrocloreuro); 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 proporciona el compuesto objeto en forma de sólido blanco. Rendimiento: 0,50 g (87%, hidrocloreuro); 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.

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 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 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

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. Aceite amarillo. Rendimiento: 27,0 g (99%).

c) 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

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

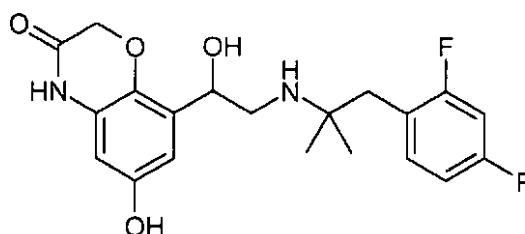
Obtención por analogía a la disposición para el Ejemplo 1.6d) a partir de 0,95 g (2,66 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,43 g (2,37 mmol) de 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Rendimiento: 0,75 g (55%, hidrocioruro); punto de fusión 233-236°C.

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: 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

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-metil-propan-2-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1.8b). Aceite amarillo. Rendimiento: 22,0 g (94%).

c) 2-(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%, hidrocioruro); 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

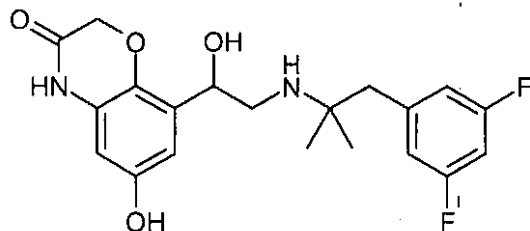
Reacción de 0,89 g (2,49 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,40 g (2,16 mmol) de 2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en la forma descrita para el Ejemplo 1.6d). Rendimiento: 0,80 g (62%, hidrocioruro); punto de fusión 245-247°C.

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%, hidrocioruro); 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

104

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

5 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

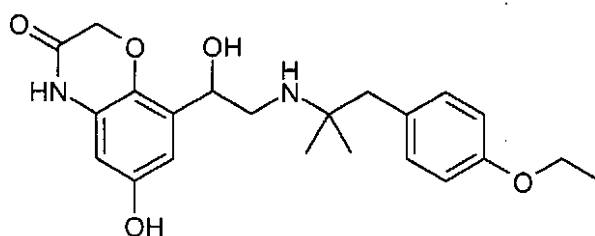
Obtención a partir de 1,73 g (4,84 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,80 g (4,32 mmol) de 2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina de la manera usual. Rendimiento: 1,50 g (58 %, hidrocloreuro); punto de fusión 240-244°C.

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%, hidrocloreuro); 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 etérico. El sólido que se produce después de la adición de éter dietílico se filtra por succión y se seca. Rendimiento: 8,8 g (hidrocloruro, 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

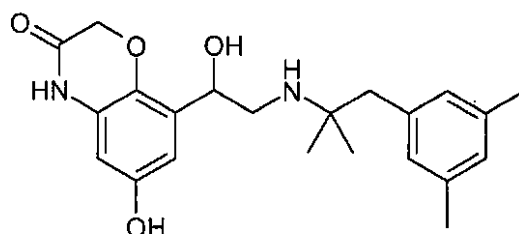
Se agitan 2,14 g (6,0 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1,0 g (5,2 mmol) de 2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en 40 ml de etanol durante una hora a 50-80°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden 0,23 g (6,0 mmol) de borhidruro de sodio y 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%, hidrocloruro); 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%, hidrocloruro); 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

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 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

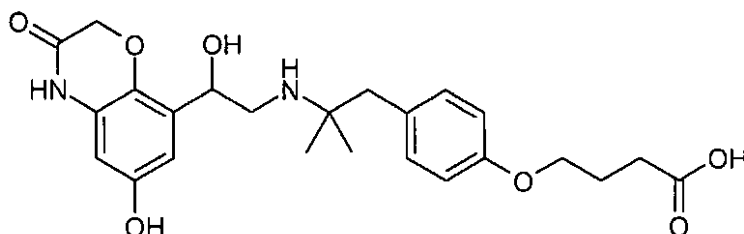
Obtención por analogía a la disposición para el Ejemplo 1.6d) a partir de 1,47 g (4,1 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,65 g (3,7 mmol) de 2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Rendimiento: 1,1 g (51 %, hidrocloreuro); punto de fusión 220-222°C.

d) 8-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

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

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

5 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, 10 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. 15 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

20 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 25 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

30 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

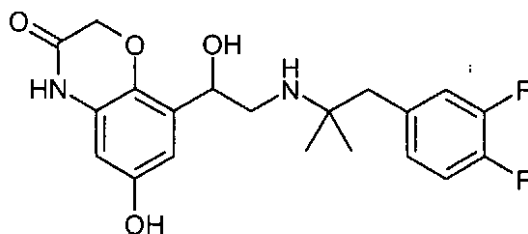
por calentamiento en 5 ml de n-butanol. Tras añadir un auxiliar de cristalización, se produce un sólido que se filtra por succión y se lava con acetona y éter dietílico. Rendimiento: 0,75 g (79%); punto de fusión 216-218°C.

5 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.

15 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



20 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).

25 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: $[M+H]^+ = 214$.

30 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-butílmético. Las fases de éter combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se

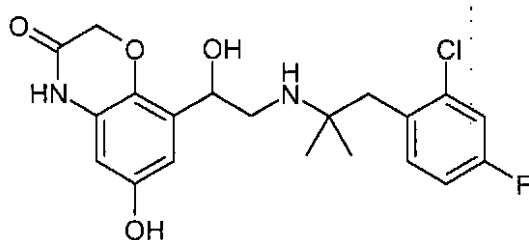
concentran. Aceite amarillo. Rendimiento: 3,2 g (92%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 186$.

d) 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

5 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
10 a temperatura ambiente, se mezcla 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. Luego se separa el catalizador y se purifica el producto en
15 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.

20 **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

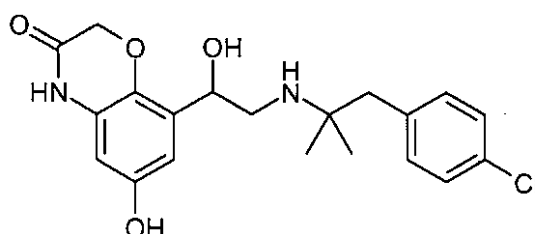
Reacción de 7,4 g (32 mmol) de N-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida tal como se describe en la disposición para el Ejemplo 1.15c). Aceite marrón. Rendimiento: 5,14 g (79%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 202/204$.

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

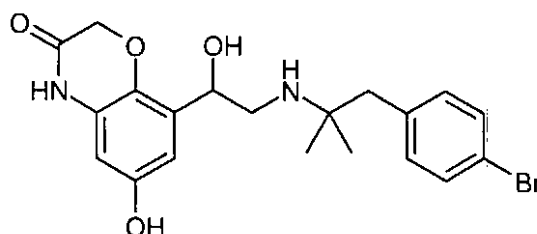


Una disolución de 300 mg (0,91 mmol) de 6-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 200 mg (1,09 mmol) de 2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en 3 ml de etanol se mezcló con tamiz molecular y se agitó durante 90 minutos a 80°C . Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se 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: $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 391$.

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.

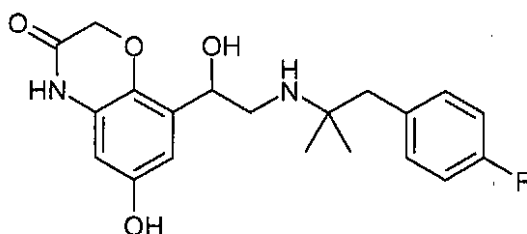
Ejemplo 1.18: 8-{2-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



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: $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 435, 437$.

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
5 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 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%);
10 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 conocidos en el estado de la técnica.

Por analogía a los ejemplos de síntesis precedentemente descritos también se
15 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;

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;

20 **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;

Ejemplo 1.24: 8-{2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-
25 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;

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;

30 **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;

Ejemplo 1.29: 8-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-
35 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;

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;

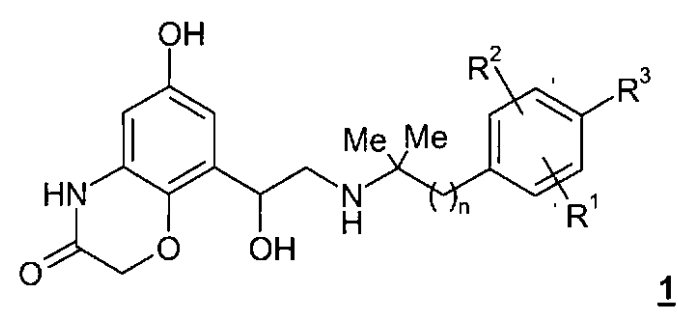
Ejemplo 1.32: 8-{2-[2-(3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

5 **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.

Resumen

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

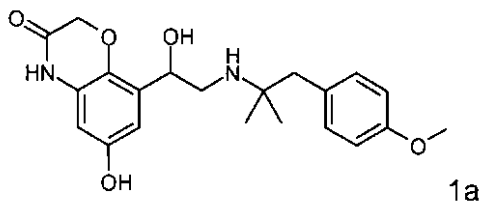
La presente invención se refiere a nuevas combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula general 1,



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.

REIVINDICACIONES (Divisional)

1. Composición caracterizada porque comprende de 0.1 a 1000 µg de un compuesto de la fórmula 1a,



y de 1 a 1000 µg de un esteroide (2c) seleccionado del grupo compuesto por prednisolona (2c.1), prednisona (2c.2), butixocortpropionato (2c.3), flunisolida (2c.5), beclometasona (2c.6), triamcinolona (2c.7), budesonida (2c.8), fluticasona (2c.9), mometasona (2c.10), ciclesonida (2c.11), rofleponida (2c.12), dexametasona (2c.14), éster (S)-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotiónico (2c.15), éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ilico) del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17β-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.

2. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.1 a 1000 µg de un compuesto de la fórmula 1a y adicionalmente de 1 a 1000 µg de un esteroide (2c) seleccionado del grupo compuesto por prednisolona budesonida (2c.8), fluticasona (2c.9), mometasona (2c.10), ciclesonida (2c.11), éster (S)-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-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.

3. Composiciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que contienen un compuesto de fórmula 1a en forma del distinto isómero óptico, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos.

4. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que contienen un compuesto de fórmula general 1a en forma de sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos, así como eventualmente en forma de los hidratos.
5. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque existe como forma de administración apropiada para inhalación.
6. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, 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.
7. Composición de acuerdo la reivindicación 5, 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.
8. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, 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.
9. Composición de acuerdo con la reivindicación 8, 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.
10. Composición de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque el gas propelente representa TG11, TG12, TG134a, TG227 o sus mezclas, con preferencia TG134a, TG227 o una de sus mezclas.
11. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, 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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-106509- -00006-0000

Fecha: 2010-11-12 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 120

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 89,869
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320683	25/10/2010	58,271,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	295,000.00
	TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

0010:09255-841-161-4

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 95,041
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-106509- -00006-0000

Fecha: 2010-11-12 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 120

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320716	08/11/2010	36,773,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	*** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI
			TOTAL : \$ 280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09255 - 841 - 161 - 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 95,102
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-106509- -00006-0000

Fecha: 2010-11-12 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 120

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146320716	09/11/2010	36,773,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 09255-891-161-4