

Q.F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-113683

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMBINACIONES DE GLICOPIRROLATO Y AGONISTAS DEL
ADRENOCEPTOR-BETA2.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/402 // A61K31/4704
A61K31/428 // A61P11/00.

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 08 de noviembre de 2006

P2006/000216

SS

OLARTERAISBECK


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-113683-00000-0000
 Fecha: 2006-11-08 17:19:13 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Trá. 11 PATENTE/11
 ENE: 378 FASE NACIONAL

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
 PATENTE PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL

Folios: 128

18-12-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,
Suiza.Nacionalidad o Domicilio: SUIZALugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Galle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: STEPHEN PAUL COLLINGWOODDirección: Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Gran
BretañaNacionalidad o Domicilio: BRITANICA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005354Fecha Mayo 17, 2005Publicación Internacional No. WO 2005/110402Fecha Noviembre 24, 2005

4

Título (54) COMBINACIONES DE GLICOPIRROLATO Y AGONISTAS DEL
ADRENOCEPTOR-BETA2.Clasificación Internacional (51) A61K 31/402, 31/4704, 31/428, A61P 11/00.

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Mayo 18, 2004

(31) Número de Solicitud

0411056.5

5

Comprobante de pago No. 06 - 86.183Fecha Noviembre 8, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Red: 06-113683-00000-0000
Fec: 2006-11-08 17:19:15 Dep. 2020 NUECREACIONES
TOL 11 PATENTADO
Ene: 370 FASERACTONALI
Act: 411 PRESENTACION Folio: 128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 86,183
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISDEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198849	07/11/2006	3,704,000.00

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

CANT.	DESCRIPTIVO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
		TOTAL :	463,000.00

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

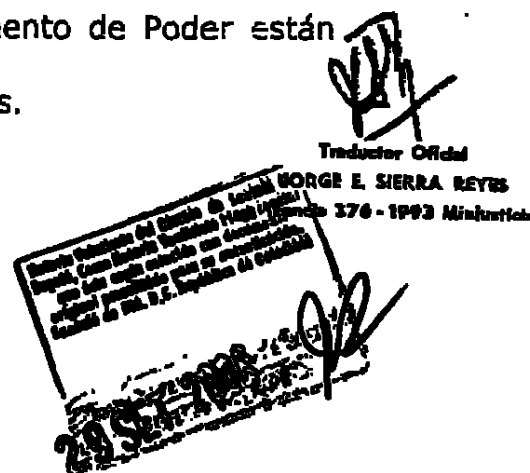
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

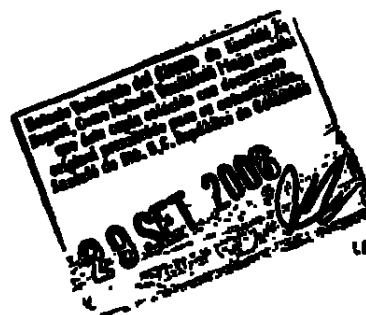
- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



A handwritten signature in black ink, appearing to read "JESR".

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 276-1000-1000

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Ralsbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chalein
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mandana
Sandra Salinas

Of Counsel
Guillermo Chalein
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

NOVARTIS AG

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Ralsbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Ralsbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Letras Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

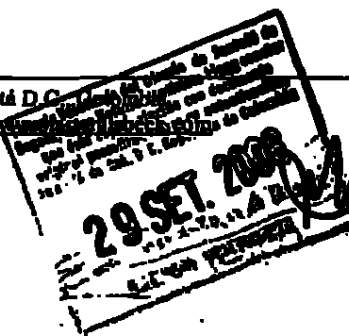
Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland

Arthur Camonica

Pascal Thurb

World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A - 37, Piso 10, Bogotá D.C.
Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com



Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of Mr. **Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of Mr. **Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

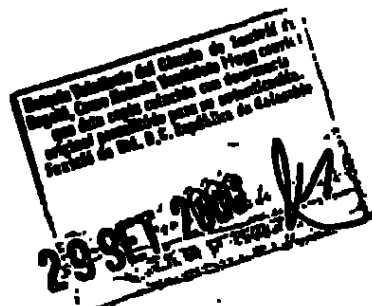
BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
In the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prod.Nr. 975/2006



APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Suisse/Schweiz/Svisits)

This official document

2. is signed by Heidi Fischer

3. in his/her function as President of the

4. and certified by the seal of the Basle City

Notified in the U.S.

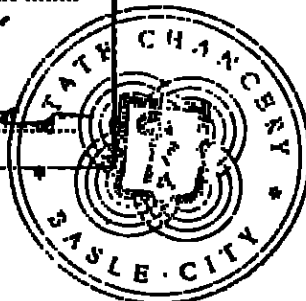
5. in Basel (Basle) 6. on 29.09.2003

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 18564

9. Seal/stamp: 10. Signature: Heidi Fischer

Heidi Fischer



TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento de cesión de Novartis Horsham a Novartis AG lleva la siguiente apostilla en idioma inglés:

Protocolo de legalización No. 1282/2006:

APOSTILLA: (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suiza
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Dr. M. Staehelin
3. Actuando en calidad de:	(ilegible)
4. Lleva el sello/estampilla de:	(Ilegible).
<u>Certificado</u>	
5. En:	Basilea.
6. El:	3 de Octubre de 2006.
7. Por:	Cancillería municipal del Cantón de la ciudad de Basilea.
8. Bajo el No.:	8938/15051
9. Sello / estampilla:	Cancillería municipal · Ciudad de Basilea.
10. Firma:	Heidi Fischer

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto:

Título: "Novartis – D."

Fecha: 17 de Octubre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. 8600


Traductor
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

COMBINATIONS OF GLYCOPYRROLATE AND BETA2 ADRENOCEPTOR AGONISTS

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Stephen Paul Collingwood

Stephen Paul COLLINGWOOD
Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham,
West Sussex RH12 5AB, GB

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Legallsación

Yo, el abajo firmante, Notario Público de Basilea, Suiza, certifico por la presente la autenticidad de la firma del Señor **Stephen Paul Collingwood**, nacido el 17 (diecisiete) de enero de 1963 (mil novecientos sesenta y tres), de Gran Bretaña, con oficina en Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Gran Bretaña.

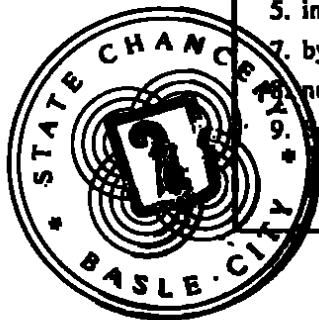
La autenticidad de la firma fué verificada por comparación.

Basilea, el día 2 (dos) de octubre de 2006 (dos mil y seis).



M. Staehelin, Notar

Leg.Prot.Nr. 1282 /2006



APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5th, 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)	This official document
2. is signed by <i>Dr. Staehelin</i>	
3. in his/her function as <i>Notary</i>	
4. and certified by the seal of the <i>Notary</i>	
Certified - 3 Okt. 2006	
5. in Basel (Bâle)	6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. nr. <i>8228/15057</i>	
9. seal/stamp:	10. Signature: <i>Fischer</i>
	Heidi Fischer

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



THE WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO) IS AN INTERNATIONAL ORGANIZATION WITH THE OBJECTIVE OF PROMOTING THE PROTECTION OF PATENTS AND OTHER INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS

(43) International Publication Date
24 November 2005 (24.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/110402 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/402, 31A704, 31A28, A61P 11/00

(74) Agent: BOTH, Peter, R.; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/005354

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, GU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 17 May 2005 (17.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0411056.5 18 May 2004 (18.05.2004) GB

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GmbH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

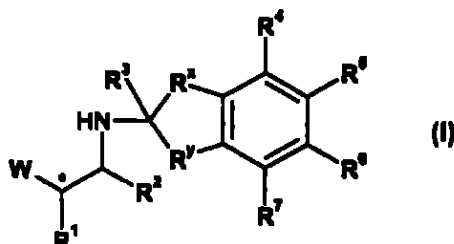
(72) Inventor; and

(73) Inventor/Applicant (for US only): GOLLINGWOOD, Stephen, Paul [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB).

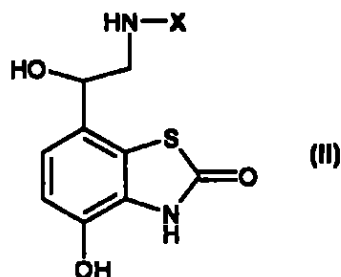
Published:
— with international search report

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

(54) Title: COMBINATIONS OF GLYCOPYRROLATE AND BUTA2 ADRENOCEPTOR AGONISTS



(57) Abstract: A medicament comprising, separately or together (A) glycopyrrolate; and (B) either a compound of formula (I) in free or salt or solvate form, wherein W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ have the meanings as indicated in the specification, or a compound of formula (II) in free or salt or solvate form, wherein X has the meaning as indicated in the specification, for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease. Pharmaceutical compositions that contain (A) and (B) are also described.



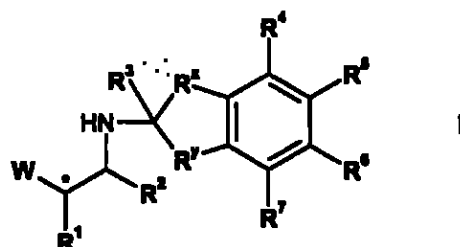
WO 2005/110402 A1

COMBINATIONS OF GLYCOPYRROLATE AND BETA2 ADRENOCEPTOR AGONISTS

This invention relates to organic compounds and their use as pharmaceuticals, in particular for the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases.

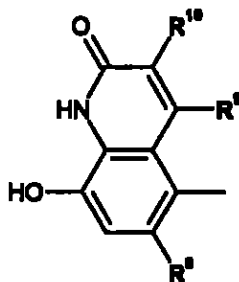
In one aspect, the present invention provides a medicament comprising, separately or together

- (A) glycopyrrolate; and
- (B) either a compound of formula I



in free or salt or solvate form, wherein

W is a group of formula



R^2 and R^7 are both $-CH_2-$ or $-(CH_2)_2-$;

R^1 is hydrogen, hydroxy, or C_1 - C_{10} -alkoxy;

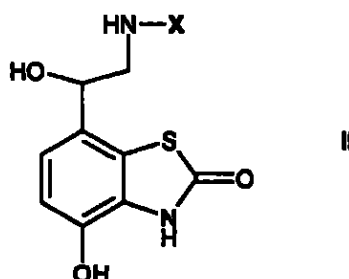
R^3 and R^5 are each independently hydrogen or C_1 - C_{10} -alkyl;

R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are each independently hydrogen, halogen, cyano, hydroxy, C_1 - C_{10} -alkoxy, C_6 - C_{10} -aryl, C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -alkyl substituted by one or more halogen atoms or one or more hydroxy or C_1 - C_{10} -alkoxy groups, C_1 - C_{10} -alkyl interrupted by one or more hetero atoms, C_2 - C_{10} -alkenyl, trialkylsilyl, carboxy, C_1 - C_{10} -alkoxycarbonyl, or $-CONR^{11}R^{12}$ where R^{11} and R^{12} are each independently hydrogen or C_1 - C_{10} -alkyl,

or R⁴ and R⁵, R⁵ and R⁶, or R⁶ and R⁷ together with the carbon atoms to which they are attached denote a 5-, 6- or 7-membered carbocyclic ring or a 4- to 10-membered heterocyclic ring; and

R⁸, R⁹ and R¹⁰ are each independently hydrogen or C₁-C₄-alkyl;

or a compound of formula II



in free or salt or solvate form, wherein

X is -R¹³-Ar-R¹⁴ or -R¹³-Y;

Ar denotes a phenylene group optionally substituted by halo, hydroxy, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy, C₁-C₁₀-alkoxy-C₁-C₁₀-alkyl, phenyl, C₁-C₁₀-alkyl substituted by phenyl, C₁-C₁₀-alkoxy substituted by phenyl, C₁-C₁₀-alkyl-substituted phenyl or by C₁-C₁₀-alkoxy-substituted phenyl;

R¹³ and R¹⁴ are attached to adjacent carbon atoms in Ar, and

either R¹³ is C₁-C₁₀-alkylene and R¹⁴ is hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy or halogen,

or R¹³ and R¹⁴ together with the carbon atoms in Ar to which they are attached denote a 5-, 6- or 7-membered cycloaliphatic ring;

R¹³ is a bond or C₁-C₁₀-alkylene optionally substituted by hydroxy, C₁-C₁₀-alkoxy, C₆-C₁₀-aryl or C₇-C₁₄-aralkyl; and

Y is C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy, C₂-C₁₀-alkenyl or C₂-C₁₀-alkynyl optionally substituted by halo, cyano, hydroxy, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy or halo-C₁-C₁₀-alkyl;

C₃-C₁₀-cycloalkyl optionally fused to one or more benzene rings and optionally substituted by C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy, C₃-C₁₀-cycloalkyl, C₇-C₁₄-aralkyl, C₇-C₁₄-aralkyloxy or C₆-C₁₀-aryl, where C₃-C₁₀-cycloalkyl, C₇-C₁₄-aralkyl, C₇-

C₁₄-aralkyloxy or C₆-C₁₀-aryl are optionally substituted by halo, hydroxy, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy or halo-C₁-C₁₀-alkyl;

C₆-C₁₀-aryl optionally substituted by halo, hydroxy, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy, C₁-C₁₀-haloalkyl, phenoxy, C₁-C₁₀-alkylthio, C₆-C₁₀-aryl, 4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen, oxygen or sulphur atom, or by NR¹⁶R¹⁷ where R¹⁶ and R¹⁷ are each independently C₁-C₁₀-alkyl optionally substituted by hydroxy, C₁-C₁₀-alkoxy or phenyl or R¹⁶ may additionally be hydrogen;

phenoxy optionally substituted by C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy or by phenyl optionally substituted by C₁-C₁₀-alkyl or C₁-C₁₀-alkoxy;

a 4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen, oxygen or sulphur atom, said heterocyclic ring being optionally substituted by halo, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy, halo-C₁-C₁₀-alkyl, C₆-C₁₀-aryl, C₇-C₁₄-aralkyl, C₇-C₁₄-aralkyloxy, C₁-C₁₀-alkoxycarbonyl or a 4- to 10-membered heterocyclyl-C₁-C₁₀-alkyl;

-NR¹⁸R¹⁹ where R¹⁸ is hydrogen or C₁-C₁₀-alkyl and R¹⁹ is C₁-C₁₀-alkyl optionally substituted by hydroxy, or R¹⁹ is C₆-C₁₀-aryl optionally substituted by halo, or R¹⁹ is a 4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen, oxygen or sulphur atom which ring is optionally substituted by phenyl or halo-substituted phenyl or R¹⁹ is C₆-C₁₀-arylsulfonyl optionally substituted by C₁-C₁₀-alkylamino or di(C₁-C₁₀-alkyl)amino;

-SR²⁰ where R²⁰ is C₆-C₁₀-aryl or C₇-C₁₄-aralkyl optionally substituted by halo, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy or C₁-C₁₀-haloalkyl; or

-CONHR²¹ where R²¹ is C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl or C₆-C₁₀-aryl;

for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

16

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a mixture of effective amounts of (A) as hereinbefore defined and (B) as hereinbefore defined, optionally together with at least one pharmaceutically acceptable carrier.

In a further aspect, the present invention provides a method of treating an inflammatory or obstructive airways disease which comprises administering to a subject in need of such treatment effective amounts of (A) as hereinbefore defined and (B) as hereinbefore defined.

The invention further provides the use of (A) as hereinbefore defined and (B) as hereinbefore defined in the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration of (A) and (B) in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

Preferably the molar ratio of (A) to (B) is from 100:1 to 1:300, for example 50:1 to 1:100, especially from 10:1 to 1:20, and more especially from 3:1 to 1:7.

Terms used in the specification have the following meanings:

"Optionally substituted" as used herein means the group referred to can be substituted at one or more positions by any one or any combination of the radicals listed thereafter.

"Halo" or "halogen" as used herein denotes a element belonging to group 17 (formerly group VII) of the Periodic Table of Elements, which may be, for example, fluorine, chlorine, bromine or iodine. Preferably halo or halogen is fluorine or chlorine.

"C₁-C₁₀-alkyl" as used herein denotes straight chain or branched alkyl that contains one to ten carbon atoms. Preferably, C₁-C₁₀-alkyl is C₁-C₄-alkyl.

"C₁-C₁₀-alkylene" as used herein denotes a straight chain or branched alkylene that contains one to ten carbon atoms. Preferably C₁-C₁₀-alkylene is C₁-C₄ alkylene, especially ethylene or methylethylene.

"C₂-C₁₀-alkenyl" as used herein denotes straight chain or branched hydrocarbon chains that contain two to ten carbon atoms and one or more carbon-carbon double bonds. Preferably "C₂-C₁₀-alkenyl" is "C₂-C₄-alkenyl".

"C₂-C₁₀-alkynyl" as used herein denotes straight chain or branched hydrocarbon chains that contain two to ten carbon atoms and one or more carbon-carbon triple bonds. Preferably **"C₂-C₁₀-alkynyl"** is **"C₂-C₄-alkynyl"**.

"5-, 6 or 7-membered carbocyclic ring" as used herein denotes a carbocyclic group having 5 to 7 ring carbon atoms, either cycloaliphatic, such as a C₃-C₇-cycloalkyl, or aromatic, such as phenyl, which can be substituted by one or more, usually one or two, C₁-C₄-alkyl groups.

"C₃-C₁₀-cycloalkyl" as used herein denotes cycloalkyl having 3 to 10 ring carbon atoms, for example a monocyclic group such as a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl or cyclodecyl, any of which can be substituted by one or more, usually one or two, C₁-C₄-alkyl groups, or a bicyclic group such as bicycloheptyl or bicyclooctyl. Preferably C₃-C₁₀-cycloalkyl is C₃-C₆-cycloalkyl, for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

"C₁-C₁₀-haloalkyl" as used herein denotes C₁-C₁₀-alkyl as hereinbefore defined substituted by one or more halogen atoms, preferably one, two or three halogen atoms.

"C₁-C₁₀-alkylamino" and **"di(C₁-C₁₀-alkyl)amino"** as used herein denote amino substituted respectively by one or two C₁-C₁₀-alkyl groups as hereinbefore defined, which may be the same or different. Preferably C₁-C₁₀-alkylamino and di(C₁-C₁₀-alkyl)amino are respectively C₁-C₄-alkylamino and di(C₁-C₄-alkyl)amino.

"C₁-C₁₀-alkylthio" as used herein denotes straight chain or branched alkylthio having 1 to 10 carbon atoms. Preferably, C₁-C₁₀-alkylthio is C₁-C₄-alkylthio.

"C₁-C₁₀-alkoxy" as used herein denotes straight chain or branched alkoxy that contains 1 to 10 carbon atoms. Preferably, C₁-C₁₀-alkoxy is C₁-C₄-alkoxy.

"C₁-C₁₀-alkoxy-C₁-C₁₀-alkyl" as used herein denotes C₁-C₁₀-alkyl as hereinbefore defined substituted by C₁-C₁₀-alkoxy. Preferably, C₁-C₁₀-alkoxy-C₁-C₁₀-alkyl is C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl.

"C₁-C₁₀-alkoxycarbonyl" as used herein denotes C₁-C₁₀-alkoxy as hereinbefore defined linked through an oxygen atom thereof to a carbonyl group.

"C₆-C₁₀-aryl" as used herein denotes a monovalent carbocyclic aromatic group that contains 6 to 10 carbon atoms and which may be, for example, a monocyclic group such as phenyl or a bicyclic group such as naphthyl. Preferably C₆-C₁₀-aryl is C₆-C₈-aryl, especially phenyl.

"C₆-C₁₀-arylsulfonyl" as used herein denotes C₆-C₁₀-aryl as hereinbefore defined linked through a carbon atom thereof to a sulfonyl group. Preferably C₆-C₁₀-arylsulfonyl is C₆-C₈-arylsulfonyl.

"C₇-C₁₄-aralkyl" as used herein denotes alkyl, for example C₁-C₄-alkyl as hereinbefore defined, substituted by aryl, for example C₆-C₁₀-aryl as hereinbefore defined. Preferably, C₇-C₁₄-aralkyl is C₇-C₁₀-aralkyl such as phenyl-C₁-C₄-alkyl, particularly benzyl or 2-phenylethyl.

"C₇-C₁₄-aralkyloxy" as used herein denotes alkoxy, for example C₁-C₄-alkoxy as hereinbefore defined, substituted by aryl, for example C₆-C₁₀-aryl. Preferably, C₇-C₁₄-aralkyloxy is C₇-C₁₀-aralkyloxy such as phenyl-C₁-C₄-alkoxy, particularly benzyloxy or 2-phenylethoxy.

Ar as used herein may be, for example, phenylene which is unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxy, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy, C₁-C₁₀-alkoxy-C₁-C₁₀-alkyl, phenyl, or C₁-C₁₀-alkyl substituted by phenyl, C₁-C₁₀-alkoxy substituted by phenyl, C₁-C₁₀-alkyl-substituted phenyl and C₁-C₁₀-alkoxy-substituted phenyl. Preferably Ar is phenylene which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from halogen, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, or C₁-C₄-alkoxy substituted by phenyl. Preferably one substituent in Ar is para to R¹ and optional second and third substituents in Ar are meta to R¹.

"4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen, oxygen or sulphur atom" as used herein may be, for example, pyrrole, pyrrolidine, pyrazole, imidazole, triazole, tetrazole, thiadiazole, oxazole, isoxazole, thiophene, thiazole, isothiazole, oxadiazole, pyridine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, piperidine, piperazine, triazine, oxazine, morpholino, quinoline, isoquinoline, naphthyridine, indane or indene. Preferred heterocyclic rings include thiazole, pyrrolidine, piperidine, azacycloheptane and isoxazole.

"4 to 10-membered heterocyclyl-C₁-C₁₀-alkyl" denotes alkyl, for example C₁-C₁₀-alkyl as hereinbefore defined, substituted by a 4- to 10-membered heterocyclic ring as hereinbefore defined. Preferably, 4- to 10-membered heterocyclyl-C₁-C₁₀-alkyl is C₁-C₄-alkyl substituted by a 4- to 8-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen, oxygen or sulphur atom.

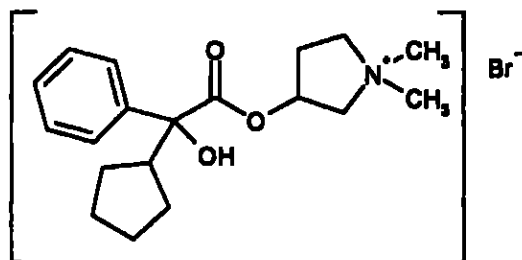
"C₁-C₄-alkylsulfonyl" denotes sulfonyl substituted by C₁-C₄-alkyl as hereinbefore defined. "Hydroxy-C₁-C₄-alkyl" denotes C₁-C₄-alkyl as hereinbefore defined substituted by one or more, preferably one, two or three hydroxy groups.

R¹³ and R¹⁴ together with the carbon atoms to which they are attached as a cycloaliphatic ring may be, for example, a cyclopentane ring, optionally substituted by one or two C₁-C₄-alkyl groups, a cyclohexane ring, optionally substituted by one or two C₁-C₄-alkyl groups, or a cycloheptane ring, preferably a cyclopentane ring.

In one aspect, the present invention provides a medicament comprising, separately or together (A) glycopyrrolate; and (B) either a compound of formula I as hereinbefore defined or a compound of formula II as hereinbefore defined; for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

(A) Glycopyrrolate is a known antimuscarinic agent. More specifically it inhibits acetyl choline binding to M3 muscarinic receptors thereby inhibiting bronchoconstriction.

Glycopyrrolate is a quaternary ammonium salt. Suitable counter ions are pharmaceutically acceptable counter ions including, for example, fluoride, chloride, bromide, iodide, nitrate, sulfate, phosphate, formate, acetate, trifluoroacetate, propionate, butyrate, lactate, citrate, tartrate, malate, maleate, succinate, benzoate, p-chlorobenzoate, diphenyl-acetate or triphenylacetate, o-hydroxybenzoate, p-hydroxybenzoate, 1-hydroxynaphthalene-2-carboxylate, 3-hydroxynaphthalene-2-carboxylate, methanesulfonate and benzenesulfonate. Its bromide salt, namely 3-[(cyclopentyl-hydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide, has the following structural formula



and can be prepared using the procedures described in United States patent US 2956062.

Glycopyrrrolate has two stereogenic centres and hence exists in four isomeric forms, namely (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- and (3S,2'S)-3-[(cyclopentyl-hydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide, as described in United States patent specifications US 6307060 and US 6,613,795. The contents of these patent specifications is incorporated herein by reference. The present invention embraces using one or more of these isomeric forms, especially the 3S,2'R isomer, the 3R,2'R isomer or the 2S,3'R isomer, thus including single enantiomers, or racemates, especially the (3S,2'R/2S,3'R) racemate.

(B) is either a compound of formula I as hereinbefore defined or a compound of formula II as hereinbefore defined. Compounds of these formulae possess beta-2 adrenoceptor agonist activity. They commonly have a rapid onset of action and have a prolonged stimulating action on the β_2 -adrenoceptor, for example up 24 hours or longer.

Preferred compounds of formula I include those wherein

R^8 , R^9 and R^{10} are each H, R^1 is OH, R^2 and R^3 are each H and

- (i) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each $\text{CH}_3\text{O}-$ and R^5 and R^6 are each H;
- (ii) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 are each CH_3CH_2- ;
- (iii) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 are each CH_3- ;
- (iv) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each CH_3CH_2- and R^5 and R^6 are each H;
- (v) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 together denote $-(\text{CH}_2)_4-$;
- (vi) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 together denote $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$;
- (vii) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 are each $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$;
- (viii) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 are each $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$;
- (ix) R^x and R^y are both $-(\text{CH}_2)_2-$, R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are each H; or

(x) R² and R⁷ are both -CH₂-, and R⁴ and R⁷ are each H and R⁵ and R⁶ are each CH₃OCH₂-;
or

Especially preferred compounds of formula I include 8-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(indan-2-yl-amino)-ethyl]-1H-quinolin-2-one, 5-[2-(5,6-dimethoxy-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-3-methyl-1H-quinolin-2-one, 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-methoxy-methoxy-6-methyl-1H-quinolin-2-one, 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-6-methyl-1H-quinolin-2-one, 8-hydroxy-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-2-methyl-indan-2-yl-amino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one, (S)-5-[2-(4,7-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one hydrochloride, 5-[(R)-1-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-ylamino)-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one hydrochloride, (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate, (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one hydrochloride, (R)-8-hydroxy-5-[(S)-1-hydroxy-2-(4,5,6,7-tetramethyl-indan-2-ylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-one, 8-hydroxy-5-[(R)-1-hydroxy-2-(2-methyl-indan-2-ylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-one, 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 8-hydroxy-5-[(R)-1-hydroxy-2-(2-methyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-2-ylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-one, and 5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one.

Compounds of formula I in free or salt or solvate form may be prepared by using the procedures described in international patent applications WO 2000/075114, WO 2003/076387, WO 2004/076422 or WO 2004/087668, the contents of which are incorporated herein by reference.

Compounds of formula I in free form may be converted into salt form, and vice versa, in a conventional manner. The compounds in free or salt form can be obtained in the form of hydrates or solvates containing a solvent used for crystallisation. Compounds of formula I can be recovered from reaction mixtures and purified in a conventional manner. Isomers, such as enantiomers, may be obtained in a conventional manner, e.g. by fractional crystallisation or asymmetric synthesis from correspondingly asymmetrically substituted, e.g. optically active, starting materials.

Preferred compounds of formula II include those wherein

X is $-R^{13}-Ar-R^{14}$ or $-R^{15}-Y$;

Ar denotes a phenylene group optionally substituted by halo, C_1-C_{10} -alkyl, C_1-C_{10} -alkoxy or by C_1-C_{10} -alkoxy substituted by phenyl;

R^{13} and R^{14} are attached to adjacent carbon atoms in Ar, and

either R^{13} is C_1-C_{10} -alkylene and R^{14} is hydrogen,

or R^{13} and R^{14} together with the carbon atoms in Ar to which they are attached denote a 5-, 6- or 7-membered cycloaliphatic ring;

R^{15} is a bond or C_1-C_{10} -alkylene optionally substituted by hydroxy, C_6-C_{10} -aryl or C_7-C_{14} -aralkyl; and

Y is C_1-C_{10} -alkyl, C_1-C_{10} -alkoxy or C_2-C_{10} -alkynyl; C_3-C_{10} -cycloalkyl optionally fused to one or more benzene rings and optionally substituted by C_1-C_{10} -alkyl, C_3-C_{10} -cycloalkyl, C_7-C_{14} -aralkyl, C_7-C_{14} -aralkyloxy optionally substituted by halo, or by C_6-C_{10} -aryl optionally substituted by C_1-C_{10} -alkyl or C_1-C_{10} -alkoxy; C_6-C_{10} -aryl optionally substituted by halo, hydroxy, C_1-C_{10} -alkyl, phenoxy, C_1-C_{10} -alkylthio, C_6-C_{10} -aryl, a 4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen atom, or by $NR^{16}R^{17}$ where R^{16} and R^{17} are each independently C_1-C_{10} -alkyl optionally substituted by hydroxy or phenyl or R^{16} may additionally be hydrogen; phenoxy optionally substituted by C_1-C_{10} -alkoxy; a 4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen or oxygen atom, said heterocyclic ring being optionally substituted by C_1-C_{10} -alkyl, C_6-C_{10} -aryl, C_7-C_{14} -aralkyl, C_1-C_{10} -alkoxycarbonyl or by a 4- to 10-membered heterocyclyl- C_1-C_{10} -alkyl; $-NR^{18}R^{19}$ where R^{18} is hydrogen or C_1-C_{10} -alkyl and R^{19} is C_1-C_{10} -alkyl, or R^{19} is a 4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen or oxygen atom which ring is optionally substituted by halo-substituted phenyl or R^{19} is C_6-C_{10} -arylsulfonyl optionally substituted by di(C_1-C_{10} -alkyl)amino; $-SR^{20}$ where R^{20} is C_6-C_{10} -aryl or C_7-C_{14} -aralkyl optionally substituted by halo or C_1-C_{10} -haloalkyl; or $-CONHR^{21}$ where R^{21} is C_3-C_{10} -cycloalkyl or C_6-C_{10} -aryl.

Especially preferred compounds of formula II include those wherein

X is $-R^{13}-Ar-R^{14}$ or $-R^{15}-Y$;

Ar denotes a phenylene group optionally substituted by halo, C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_4 -alkoxy or by C_1-C_4 -alkoxy substituted by phenyl;

R^{13} and R^{14} are attached to adjacent carbon atoms in Ar, and

either R^{13} is C_1-C_4 -alkylene and R^{14} is hydrogen,

or R^{13} and R^{14} together with the carbon atoms in Ar to which they are attached denote a 5-, 6- or 7-membered cycloaliphatic ring, especially a 5-membered cycloaliphatic ring;

R^{15} is a bond or C_1 - C_4 -alkylene optionally substituted by hydroxy, C_6 - C_8 -aryl or C_7 - C_{10} -aralkyl; and

Y is C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy or C_3 - C_4 -alkynyl; C_3 - C_6 -cycloalkyl optionally fused to one or more benzene rings and optionally substituted by C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cycloalkyl, C_7 - C_{10} -aralkyl, C_7 - C_{10} -aralkyloxy optionally substituted by halo, or by C_6 - C_8 -aryl optionally substituted by C_1 - C_4 -alkyl or C_1 - C_4 -alkoxy; C_6 - C_8 -aryl optionally substituted by halo, hydroxy, C_1 - C_4 -alkyl, phenoxy, C_1 - C_4 -alkylthio, C_6 - C_8 -aryl, a 4- to 8-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen atom, or by $NR^{16}R^{17}$ where R^{16} and R^{17} are each independently C_1 - C_4 -alkyl optionally substituted by hydroxy or phenyl or R^{16} may additionally be hydrogen; phenoxy optionally substituted by C_1 - C_4 -alkoxy; a 4- to 8-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen or oxygen atom, said heterocyclic ring being optionally substituted by C_1 - C_4 -alkyl, C_6 - C_8 -aryl, C_7 - C_{10} -aralkyl, C_1 - C_4 -alkoxycarbonyl or by a 4- to 8-membered heterocycl- C_1 - C_4 -alkyl; $-NR^{18}R^{19}$ where R^{18} is hydrogen or C_1 - C_4 -alkyl and R^{19} is C_1 - C_4 -alkyl, or R^{19} is a 4- to 8-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen or sulphur atom which ring is optionally substituted by halo-substituted phenyl or R^{19} is C_6 - C_8 -arylsulfonyl optionally substituted by di(C_1 - C_4 -alkyl)amino; $-SR^{20}$ where R^{20} is C_6 - C_8 -aryl or C_7 - C_{10} -aralkyl optionally substituted by halo or C_1 - C_4 -haloalkyl; or $-CONHR^{21}$ where R^{21} is C_3 - C_6 -cycloalkyl or C_6 - C_8 -aryl.

More especially preferred compounds of formula II include 4-hydroxy-7-(1-hydroxy-2-[2-[4-(4-phenyl-butoxy)-phenyl]-ethylamino]-ethyl)-3H-benzothiazol-2-one; 7-[(R)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-one; 4-Hydroxy-7-[(R)-1-hydroxy-2-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethylamino]-ethyl]-3H-benzothiazol-2-one formate; 7-[(R)-2-((1S,2S)-2-Benzoyloxy-cyclopentylamino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzo-thiazol-2-one; and 7-[(R)-2-((1S,2R)-2-Benzoyloxy-cyclopentylamino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-one.

In formula II the carbon atom alpha to the phenolic ring carries a hydroxy group and so is asymmetric, so the compound exists in individual optically active isomeric forms or as mixtures thereof, e.g. as racemic or diastereomeric mixtures. Compounds of formula II embrace both individual optically active R and S isomers as well as mixtures, e.g. racemic or diastereomeric mixtures, thereof.

28
24

Compounds of formula II in free or salt or solvate form may be prepared by using the procedures described in international patent application WO 2004/016601, the contents of which is incorporated herein by reference.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of formulae I and II include those of inorganic acids, for example, hydrohalic acids such as hydrofluoric acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid or hydroiodic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid; and organic acids, for example aliphatic monocarboxylic acids such as formic acid, acetic acid, trifluoro-acetic acid, propionic acid and butyric acid, aliphatic hydroxy acids such as lactic acid, citric acid, tartaric acid or malic acid, dicarboxylic acids such as maleic acid or succinic acid, aromatic carboxylic acids such as benzoic acid, p-chlorobenzoic acid, diphenylacetic acid or triphenylacetic acid, aromatic hydroxy acids such as o-hydroxybenzoic acid, p-hydroxybenzoic acid, 1-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid or 3-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid, and sulfonic acids such as methanesulfonic acid or benzenesulfonic acid. These salts may be prepared by known salt-forming procedures. Pharmaceutically acceptable solvates are generally hydrates. Isomers, such as enantiomers, may be obtained in a conventional manner, e.g. by fractional crystallisation or asymmetric synthesis from correspondingly asymmetrically substituted, e.g. optically active, starting materials.

The medicament of the present invention may additionally contain one or more co-therapeutic agents such as anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistamine, decongestant or anti-tussive drug substances, particularly in the treatment of obstructive or inflammatory airways diseases such as those mentioned hereinbefore, for example as potentiators of therapeutic activity of such drugs or as a means of reducing required dosaging or potential side effects of such drugs.

Co-therapeutic agents include steroids, A_{2A} agonists, A_{2A} antagonists, antihistamines, caspase inhibitors, LTB₄ antagonists, LTD₄ antagonists, PDE4 inhibitors, mucolytics, matrix metal loproteinase inhibitors (MMPi's), leukotrienes, antibiotics, anti neoplastics, peptides, vaccines, nicotine, elastase inhibitors and sodium cromoglycate.

Such anti-inflammatory drugs include steroids, for example glucocorticosteroids such as budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate, ciclesonide or mometasone furoate, or steroids described in WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especially those of Examples 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 and 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO

03/72592, WO 04/39827 and WO 04/66920, and non-steroidal glucocorticoid receptor agonists, such as those described in DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248, WO 0505452. Suitable A_{2A} agonists include those described in EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 and WO 04/046083. Suitable A_{2B} antagonists include those described in WO 03/042214 and WO 02/42298. Suitable antihistamine drug substances include cetirizine hydrochloride, acetaminophen, clemastine fumarate, promethazine, loratidine, desloratidine, diphenhydramine and fexofenadine hydrochloride, activastine, astemizole, azelastine, ebastine, epinastine, mizolastine and tefenadine as well as those disclosed in WO 03/099807, WO 04/026841, JP 2004107299. Suitable caspase inhibitors, including interleukin-1 β converting enzyme (ICE) inhibitors, include those that are disclosed in Canadian patent specification 2109646, EP 519748, EP 547 699, EP 590 650, EP 628550, EP 644 197, EP 644198, WO 93/05071, WO 93/14777, WO 93/16710, WO 94/00154, WO 94/03480, WO 94/21673, WO 95/05152, WO 95/35308, WO 97/22618, WO 97/22619, WO 98/41232, WO 99/06367, WO 99/65451, WO 01/119373, US 5411985, US 5416013, US 5430128, US 5434248, US 5565430, US 5585357, US 5656627, US 5677283, US 6054487, US 6531474, US 20030096737, GB 2,278,276 as well as those disclosed in international patent applications WO 98/10778, WO 98/11109, WO 98/11129 and WO 03/32918. Suitable LTB₄ antagonists include LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 and those described in US 5451700 and WO 04/108720. Suitable LTD₄ antagonists include montelukast and zafirlukast. Suitable PDE4 inhibitors PDE4 inhibitors such as cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Glenmark), and those described in WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839 and WO 04/005258, WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO

04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998 and WO 04/111044.

While (A) glycopyrrolate is an M3 antagonist, the medicament of the present invention optionally includes one or more other M3 antagonists such as ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium salt, CHF 4226 (Chiesi), or those described in WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495, WO 04/018422 or WO 05/003090.

While (B) are beta-2 adrenoceptor agonists, the medicament of the present invention optionally includes one or more other beta-2 adrenoceptor agonists such as albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol fenoterol, procaterol, and especially, formoterol, carmoterol and pharmaceutically acceptable salts thereof, compounds (in free or salt or solvate form) of formula I of WO 04/087142, or those described in JP 05025045, US 2002/0055651, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/24439, WO 03/72539, WO 03/42160, WO 03/91204, WO 03/42164, WO 03/99764, WO 04/11416, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108675 or WO 04/108676.

Administration of the medicament or pharmaceutical composition as hereinbefore described, i.e. with (A) and (B) in admixture or separate, is preferably by inhalation, i.e. (A) and (B) are in inhalable form. The inhalable form of the medicament may be, for example, an atomizable composition such as an aerosol comprising the active ingredient, i.e. (A) and (B) separately or in admixture, in solution or dispersion in a propellant, or a nebulizable composition comprising a solution or dispersion of the active ingredient in an aqueous, organic or aqueous/organic medium. For example, the inhalable form of the medicament may be an aerosol comprising a mixture of (A) and (B) in solution or dispersion in a propellant, or a combination of an aerosol containing (A) in solution or dispersion in a propellant with an aerosol containing (B) in solution or dispersion in a propellant. In another example, the inhalable form is a nebulizable composition comprising a dispersion of (A) and (B) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium, or a combination of a dispersion of (A) in such a medium with a dispersion of (B) in such a medium.

An aerosol composition suitable for use as the inhalable form of the medicament may comprise the active ingredient in solution or dispersion in a propellant, which may be chosen from any of the propellants known in the art. Suitable such propellants include hydrocarbons such as n-propane, n-butane or isobutane or mixtures of two or more such hydrocarbons, and halogen-substituted hydrocarbons, for example chlorine and/or fluorine-substituted methanes, ethanes, propanes, butanes, cyclopropanes or cyclobutanes, such as dichlorodifluoromethane (CFC 12), trichlorofluoromethane (CFC11), 1,2-dichloro-1,1,2,2-tetrafluoroethane (CFC114) or, particularly, 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA134a) and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA227), or mixtures of two or more such halogen-substituted hydrocarbons. Where the active ingredient is present in suspension in the propellant, i.e. where it is present in particulate form dispersed in the propellant, the aerosol composition may also contain a lubricant and a surfactant, which may be chosen from those lubricants and surfactants known in the art. Other suitable aerosol compositions include surfactant-free or substantially surfactant-free aerosol compositions. The aerosol composition may contain up to about 5% by weight, for example 0.0001 to 5%, 0.001 to 5%, 0.001 to 3%, 0.001 to 2%, 0.001 to 1%, 0.001 to 0.1%, or 0.001 to 0.01% by weight of the active ingredient, based on the weight of the propellant. Where present, the lubricant and surfactant may be in an amount up to 5% and 0.5% respectively by weight of the aerosol composition. The aerosol composition may also contain a co-solvent such as ethanol in an amount up to 30% by weight of the composition, particularly for administration from a pressurised metered dose inhalation device. The aerosol composition may further contain a bulking agent, for example a sugar such as lactose, sucrose, dextrose, mannitol or sorbitol, in an amount, for example, of up to 20%, usually 0.001 to 1%, by weight of the composition.

In another embodiment of the invention, the inhalable form is a dry powder, i.e. (A) and (B) are present in a dry powder comprising finely divided (A) and (B) optionally together with at least one particulate pharmaceutically acceptable carrier, which may be one or more materials known as pharmaceutically acceptable carriers, preferably chosen from materials known as carriers in dry powder inhalation compositions, for example saccharides, including monosaccharides, disaccharides, polysaccharides and sugar alcohols such as arabinose, glucose, fructose, ribose, mannose, sucrose, trehalose, lactose, maltose, starches, dextran, mannitol or sorbitol. An especially preferred carrier is lactose. The dry powder may be contained as unit doses in capsules of, for example, gelatin or plastic, or in blisters (e.g. of aluminium or plastic), for use in a dry powder inhalation device, which may be a single dose or multiple dose device, preferably in dosage units of (A) and (B) together with the carrier in amounts to bring the total

28

weight of powder per capsule to from 5 mg to 50 mg. Alternatively, the dry powder may be contained in a reservoir in a multi-dose dry powder inhalation device adapted to deliver, for example, 3-25mg of dry powder per actuation.

In the finely divided particulate form of the medicament, and in the aerosol composition where the active ingredient is present in particulate form, the active ingredient may have an average particle diameter of up to about 10 μm , for example 0.1 to 5 μm , preferably 1 to 5 μm . The particulate carrier, where present, generally has a maximum particle diameter up to 300 μm , preferably up to 212 μm , and conveniently has a mean particle diameter of 40 to 100 μm , e.g. 50 to 75 μm . The particle size of the active ingredient, and that of a particulate carrier where present in dry powder compositions, can be reduced to the desired level by conventional methods, for example by grinding in an air-jet mill, ball mill or vibrator mill, sieving, microprecipitation, spray-drying, lyophilisation or controlled crystallisation from conventional solvents or from supercritical media.

The medicament may be a controlled release formulation comprising finely divided particles of (A) and (B) within a hydrophobic matrix material, e.g. comprising magnesium stearate, for example as described in international patent application WO 01/76575, the contents of which is incorporated herein by reference.

The inhalable medicament may be administered using an inhalation device suitable for the inhalable form, such devices being well known in the art. Accordingly, the invention also provides a pharmaceutical product comprising a medicament or pharmaceutical composition as hereinbefore described in inhalable form as hereinbefore described in association with one or more inhalation devices. In a further aspect, the invention provides an inhalation device, or a pack of two or more inhalation devices, containing a medicament or pharmaceutical composition as hereinbefore described in inhalable form as hereinbefore described.

Where the inhalable form of the active ingredient is an aerosol composition, the inhalation device may be an aerosol vial provided with a valve adapted to deliver a metered dose, such as 10 to 100 μl , e.g. 25 to 50 μl , of the composition, i.e. a device known as a metered dose inhaler. Suitable such aerosol vials and procedures for containing within them aerosol compositions under pressure are well known to those skilled in the art of inhalation therapy. For example, an aerosol composition may be administered from a coated can, for example as described in EP 0642992 A.

Where the inhalable form of the active ingredient is a nebulizable aqueous, organic or aqueous/organic dispersion, the inhalation device may be a known nebulizer, for example a conventional pneumatic nebulizer such as an airjet nebulizer, or an ultrasonic nebulizer, which may contain, for example, from 1 to 50 ml, commonly 1 to 10 ml, of the dispersion; or a hand-held nebulizer, sometimes referred to as a soft mist or soft spray inhaler, for example an electronically controlled device such as an AERx (Aradigm, US) or Aerodose (Aerogen), or a mechanical device such as a RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) nebulizer which allows much smaller nebulized volumes, e.g. 10 to 100 μ l, than conventional nebulizers.

Where the inhalable form of the active ingredient is the finely divided particulate form, the inhalation device may be, for example, a dry powder inhalation device adapted to deliver dry powder from a capsule or blister containing a dry powder comprising a dosage unit of (A) and (B) or a multidose dry powder inhalation (MDPI) device adapted to deliver, for example, 3-25 mg of dry powder comprising a dosage unit of (A) and (B) per actuation. The dry powder formulation preferably contains the active ingredients optionally together with a diluent or carrier, such as lactose, of the desired particle size distribution and a compound that helps to protect against product performance deterioration due to moisture e.g. magnesium stearate. Suitable such dry powder inhalation devices are well known. For example, a suitable device for delivery of dry powder in encapsulated form is that described in US 3991761, while a suitable MDPI device is that described in WO 97/20589.

The medicament of the invention is preferably a pharmaceutical composition comprising a mixture of (A) as hereinbefore defined and (B) as hereinbefore defined, preferably together with at least one pharmaceutically acceptable carrier as hereinbefore described.

The molar ratio of (A) to (B) may be, in general, from 100:1 to 1:300, for example from 50:1 to 1:100 or from 20:1 to 1:50, preferably from 10:1 to 1:20, more preferably from 5:1 to 1:10, from 3:1 to 1:7 or from 2:1 to 1:2. The compound (A) and the compound (B) may be administered separately in the same ratio.

A suitable daily dose of the compound (A), particularly as the bromide salt, for inhalation may be from 10 μ g to 2000 μ g, preferably from 60 to 1000 μ g, and especially from 80 to 800 μ g, e.g. from 20 to 500 μ g.

A suitable daily dose of compound (B) for inhalation may be from 10 μ g to 2000 μ g, for example from 10 to 1500 μ g, from 10 to 1000 μ g, preferably from 20 to 800 μ g, e.g. from 20 to 600 μ g or from 20 to 500 μ g.

A suitable unit dose of compound (A), particularly as the bromide salt, may be from 10 μ g to 2000 μ g, preferably from 60 to 1000 μ g, especially from 80 to 800 μ g, e.g. from 20 to 500 μ g.

A suitable unit dose of compound (B) may be from 10 μ g to 2000 μ g, for example from 10 to 1500 μ g, from 10 to 1000 μ g, preferably from 20 to 800 μ g, e.g. from 20 to 600 μ g or from 20 to 500 μ g.

These unit doses may be administered once or twice daily in accordance with the daily doses mentioned hereinbefore. A single dose is preferred. The precise unit and daily dose used will of course depend on the condition to be treated, the patient and the efficiency of the inhalation device.

In one preferred embodiment of the invention, the medicament of the invention is a pharmaceutical composition which is a dry powder in a capsule containing a unit dose of (A) and (B), for example for inhalation from a single capsule inhaler, the capsule suitably containing a unit dose of (A) e.g. as hereinbefore described, and a unit dose of (B), e.g. as hereinbefore described, together with a pharmaceutically acceptable carrier as hereinbefore described in an amount to bring the total weight of dry powder per capsule to between 5 mg and 50 mg, for example 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg or 50 mg.

In another preferred embodiment of the invention, the medicament of the invention is a pharmaceutical composition which is a dry powder for administration from a reservoir of a multi-dose dry powder inhaler adapted to deliver, for example, 3 mg to 25 mg of powder containing a unit dose of (A) and (B) per actuation, for example, where (A) is in the form of the maleate salt, a powder comprising, by weight, 20 to 2000 parts, for example 60 to 1000 parts, 100 to 500 parts, or 100 to 300 parts of (A); 25 to 800 parts, e.g. 25 to 500 parts, 50 to 400 parts, or 100 to 400 parts of (B); 0.2 to 1 part magnesium stearate, and 2000 to 25000 parts, e.g. 4000 to 15000 parts or 4000 to 10000 parts of a pharmaceutically acceptable carrier as hereinbefore described.

In a further preferred embodiment of the invention, the medicament of the invention is a pharmaceutical composition which is an aerosol comprising (A) and (B) e.g. in a ratio as hereinbefore described, in a propellant as hereinbefore described, optionally together with a surfactant and/or a bulking agent and/or a co-solvent such as ethanol as hereinbefore described, for administration from a metered dose inhaler adapted to deliver an amount of aerosol containing a unit dose of (A) and a unit dose of (B), or a known fraction of a unit dose of (A) and a known fraction of a unit dose of (B), per actuation. Thus if, for example, the inhaler delivers half of the unit doses of (A) and (B) per actuation, the unit doses can be administered by two actuations of the inhaler.

In accordance with the above, the invention also provides a pharmaceutical kit comprising (A) and (B) as hereinbefore defined in separate unit dosage forms, said forms being suitable for administration of (A) and (B) in effective amounts. Such a kit suitably further comprises one or more inhalation devices for administration of (A) and (B). For example, the kit may comprise one or more dry powder inhalation devices adapted to deliver dry powder from a capsule, together with capsules containing a dry powder comprising a dosage unit of (A) and capsules containing a dry powder comprising a dosage unit of (B). In another example, the kit may comprise a multidose dry powder inhalation device containing in the reservoir thereof a dry powder comprising (A) and a multidose dry powder inhalation device containing in the reservoir thereof a dry powder comprising (B). In a further example, the kit may comprise a metered dose inhaler containing an aerosol comprising (A) in a propellant and a metered dose inhaler containing an aerosol comprising (B) in a propellant.

The medicaments of the invention are advantageous in the treatment of inflammatory or obstructive airways disease, exhibiting highly effective bronchodilatory and anti-inflammatory properties. For instance, it is possible using the combination therapy of the invention to reduce the dosages of (A) or (B) required for a given therapeutic effect compared with those required using treatment with either (A) or (B) alone, thereby minimising possibly undesirable side effects. Furthermore, using the combinations of the invention, particularly using compositions containing (A) and (B), medicaments which have a rapid onset of action and a long duration of action may be prepared. Moreover, using such combination therapy, medicaments which result in a significant improvement in lung function may be prepared. In another aspect, using the combination therapy of the invention, medicaments which provide effective control of obstructive or inflammatory airways diseases, or a reduction in exacerbations of such diseases, may be prepared. In a further aspect, using compositions of the invention containing (A) and

25
32

(B), medicaments which reduce or eliminate the need for treatment with short-acting rescue medicaments such as salbutamol or terbutaline, may be prepared; thus compositions of the invention containing (A) and (B) facilitate the treatment of an obstructive or inflammatory airways disease with a single medicament.

Treatment of inflammatory or obstructive airways diseases in accordance with the invention may be symptomatic or prophylactic treatment. Inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable include asthma of whatever type or genesis including both intrinsic (non-allergic) asthma and extrinsic (allergic) asthma, mild asthma, moderate asthma, severe asthma, bronchitic asthma, exercise-induced asthma, occupational asthma and asthma induced following bacterial infection. Treatment of asthma is also to be understood as embracing treatment of subjects, e.g. of less than 4 or 5 years of age, exhibiting wheezing symptoms and diagnosed or diagnosable as "wheezy infants", an established patient category of major medical concern and now often identified as incipient or early-phase asthmatics. (For convenience this particular asthmatic condition is referred to as "wheezy-infant syndrome".)

Prophylactic efficacy in the treatment of asthma will be evidenced by reduced frequency or severity of symptomatic attack, e.g. of acute asthmatic or bronchoconstrictor attack, improvement in lung function or improved airways hyperreactivity. It may further be evidenced by reduced requirement for other, symptomatic therapy, i.e. therapy for or intended to restrict or abort symptomatic attack when it occurs, for example anti-inflammatory (e.g. corticosteroid) or bronchodilatory. Prophylactic benefit in asthma may in particular be apparent in subjects prone to "morning dipping". "Morning dipping" is a recognised asthmatic syndrome, common to a substantial percentage of asthmatics and characterised by asthma attack, e.g. between the hours of about 4 to 6 am, i.e. at a time normally substantially distant from any previously administered symptomatic asthma therapy.

Other inflammatory or obstructive airways diseases and conditions to which the present invention is applicable include acute/adult lung injury (ALI), adult/acute respiratory distress syndrome (ARDS), cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary, airways or lung disease (COPD, COAD or COLD), including chronic bronchitis and emphysema, bronchiectasis and exacerbation of airways hyperreactivity consequent to other drug therapy, in particular other inhaled drug therapy. Further inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable include pneumoconiosis (an inflammatory, commonly

35
33

occupational, disease of the lungs, frequently accompanied by airways obstruction, whether chronic or acute, and occasioned by repeated inhalation of dusts) of whatever type or genesis, including, for example, aluminosis, anthracosis, asbestosis, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tobacosis and byssinosis.

The invention is illustrated by the following Examples.

EXAMPLES

Compound A1

3-[(cyclopentyl-hydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide (glycopyrrolate)

This compound is commercially available as a racemate or is prepared using the procedures described in United States patent US 2956062.

Compound B1

(R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate

This compound is prepared using the procedures described in international patent application WO 2000/075114.

Compounds B2 to B6

4-hydroxy-7-(1-hydroxy-2-[2-[4-(4-phenyl-butoxy)-phenyl]-ethylamino)-ethyl]-3H-benzothiazol-2-one, 7-[(R)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-one, 4-Hydroxy-7-[(R)-1-hydroxy-2-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethylamino]-ethyl]-3H-benzothiazol-2-one formate, 7-[(R)-2-((1S,2S)-2-Benzyl-oxy-cyclopentyl-amino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzo-thiazol-2-one and 7-[(R)-2-((1S,2R)-2-Benzyl-oxy-cyclopentylamino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-one respectively

These compounds are prepared using the procedures described in international patent application WO 2004/016601.

Examples 1-60

Gelatin capsules suitable for use in a capsule inhaler such as that described in US 3991761 and EP 1270034 are prepared, each capsule containing a dry powder obtained by mixing Compound A1 and Compound B1 which have been ground to a mean particle diameter of 1 to 5 µm and lactose monohydrate having a particle diameter below 212 µm, the amounts being as shown in the Table 1 below:

2A

TABLE 1

Example	Compound A1 (Parts)	Compound B1 (Parts)	Lactose (Parts)
1	20	100	19880
2	40	100	19860
3	80	100	19820
4	100	100	19800
5	120	100	19780
6	140	100	19760
7	160	100	19740
8	180	100	19720
9	200	100	19700
10	220	100	19680
11	240	100	19660
12	300	100	19600
13	500	100	19400
14	1000	100	18900
15	2000	100	17900
16	20	100	24880
17	40	100	24860
18	80	100	24820
19	100	100	24800
20	120	100	24780
21	140	100	24760
22	160	100	24740
23	180	100	24720
24	200	100	24700
25	220	100	24680
26	240	100	24660
27	300	100	24600
28	500	100	24400
29	1000	100	23900
30	2000	100	22900
31	20	200	14780
32	40	200	14760
33	80	200	14720
34	100	200	14700
35	120	200	14680
36	140	200	14660
37	160	200	14640
38	180	200	14620
39	200	200	14600
40	220	200	14580
41	240	200	14560
42	300	200	14500
43	500	200	14300
44	1000	200	13800
45	2000	200	12800

25

46	20	200	24780
47	40	200	24760
48	80	200	24720
49	100	200	24700
50	120	200	24680
51	140	200	24660
52	160	200	24640
53	180	200	24620
54	200	200	24600
55	220	200	24580
56	240	200	24560
57	300	200	24500
58	500	200	24300
59	1000	200	23800
60	2000	200	22800

Examples 61-105

A dry powder suitable for delivery from the reservoir of the multi-dose inhaler described in WO 97/20589 is prepared by mixing Compound A1 and Compound B2 which have been ground to a mean particle diameter of 1-5 μm and lactose monohydrate having a particle diameter below 212 μm , the amounts being as shown in the Table 2 below:

TABLE 2

Example	Compound A1 (Parts)	Compound B2 (Parts)	Lactose (Parts)
61	20	100	4880
62	40	100	4860
63	80	100	4820
64	100	100	4800
65	120	100	4780
66	140	100	4760
67	160	100	4740
68	180	100	4720
69	200	100	4700
70	220	100	4680
71	240	100	4660
72	300	100	4600
73	500	100	4400
74	1000	100	3900
75	2000	100	2900
76	20	200	9780
77	40	200	9760
78	80	200	9720
79	100	200	9700

80	120	200	9680
81	140	200	9660
82	160	200	9640
83	180	200	9620
84	200	200	9600
85	220	200	9580
86	240	200	9560
87	300	200	9500
88	500	200	9300
89	1000	200	8800
90	2000	200	7800
91	20	250	14730
92	40	250	14710
93	80	250	14670
94	100	250	14650
95	120	250	14630
96	140	250	14610
97	160	250	14590
98	180	250	14570
99	200	250	14550
100	220	250	14530
101	240	250	14510
102	300	250	14450
103	500	250	14250
104	1000	250	13750
105	2000	250	12750

Examples 106-150

A dry powder suitable for delivery from the reservoir of the multi-dose inhaler described in WO 97/20589 is prepared by mixing Compound A1 and Compound B3 which have been ground to a mean particle diameter of 1-5 μm and lactose monohydrate having a particle diameter below 212 μm , the amounts being as shown in the Table 2 but also containing 0.5% magnesium stearate by weight.

Examples 151-195

A dry powder suitable for delivery from the reservoir of the multi-dose inhaler described in WO 97/20589 is prepared by mixing Compound A1 and Compound B3 which have been ground to a mean particle diameter of 1-5 μm and lactose monohydrate having a particle diameter below 212 μm , the amounts being as shown in the Table 2 but also containing 1% magnesium stearate by weight.

37

Examples 196-213

Aerosol formulations are prepared by dispensing micronised active ingredients, Compound A1 and Compound B4, and if required, lactose as bulking agent into a vial, sealing the vial with a metering valve, injecting the premixed ethanol/propellant and optional surfactant into the vial through the valve and subjecting the vial to ultrasonic energy to disperse the solid particles.

The components and amounts used are shown in Table 3 below:

TABLE 3

Ex.	Cpd.A1 (Parts)	Cpd.B4 (Parts)	HFA134a (Parts)	HFA227 (Parts)	Ethanol (Parts)	OA (Parts)	Lactose (Parts)
196	2	10	36500	60750	2500	-	70
197	4	10	3410	6340	230	0.3	-
198	8	10	97000	-	2500	-	90
199	10	10	30500	67000	2500	0.5	100
200	12	10	3150	6550	250	1	-
201	14	10	3700	6050	250	0.8	-
202	16	10	3800	5900	230	0.4	-
203	18	10	4700	5050	250	1	-
204	20	20	3600	6150	225	1	-
205	22	20	3500	6200	230	1	-
206	24	20	98000	-	2500	1	-
207	30	20	3900	5900	250	1	-
208	2	20	30000	67000	2250	0.2	90
209	10	20	3500	6200	250	0.5	-
210	14	20	3200	6500	230	1	-
211	18	20	3100	6200	225	0.8	-
212	20	20	3150	6100	225	1	-
213	24	20	30000	60000	2000	0.8	-

Examples 214-223

Aerosol formulations are prepared by dispensing micronised active ingredients, Compound A1 and Compound B5, and if required, lactose as bulking agent into a vial, sealing the vial with a metering valve, injecting the premixed ethanol/propellant and optional surfactant into the vial through the valve and subjecting the vial to ultrasonic energy to disperse the solid particles.

The components and amounts used are shown in Table 4 below:

TABLE 4

Ex.	Cpd.A1	Cpd.B5	HFA134a	HFA227	Ethanol	OA	Lactose
-----	--------	--------	---------	--------	---------	----	---------

28

	(Parts)	(Parts)	(Parts)	(Parts)	(Parts)	(Parts)	(Parts)
214	4	10	34000	63000	2250	0.3	50
215	8	10	92000	-	2500	0.5	70
216	12	10	3000	5500	200	-	-
217	16	10	2500	5000	200	0.3	-
218	20	10	2000	3000	150	0.2	-
219	30	10	2000	2000	150	0.2	-
220	8	20	20000	25000	1500	0.2	-
221	12	20	2500	2500	200	0.2	-
222	20	20	2000	2000	150	0.2	-
223	30	20	20000	20000	1500	0.2	-

Examples 224-233

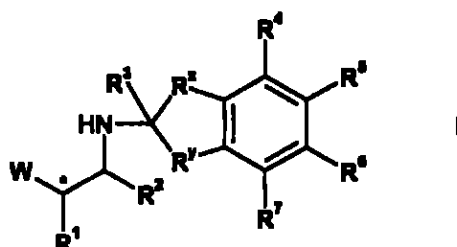
The procedure of Examples 214-223 is repeated, but replacing Compound B5 with Compound B6, using amounts as shown in Table 4 above.

CLAIMS

1. A medicament comprising, separately or together

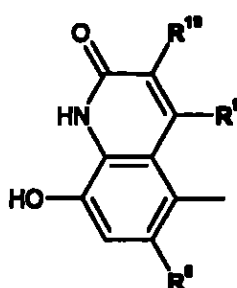
(A) glycopyrrolate; and

(B) either a compound of formula I



in free or salt or solvate form, wherein

W is a group of formula



R^x and R^y are both $-CH_2-$ or $-(CH_2)_2-$;

R^1 is hydrogen, hydroxy, or C_1-C_{10} -alkoxy;

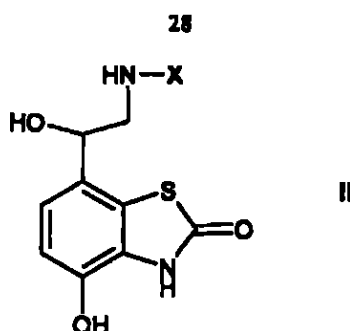
R^2 and R^3 are each independently hydrogen or C_1-C_{10} -alkyl;

R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are each independently hydrogen, halogen, cyano, hydroxy, C_1-C_{10} -alkoxy, C_6-C_{10} -aryl, C_1-C_{10} -alkyl, C_1-C_{10} -alkyl substituted by one or more halogen atoms or one or more hydroxy or C_1-C_{10} -alkoxy groups, C_1-C_{10} -alkyl interrupted by one or more hetero atoms, C_2-C_{10} -alkenyl, trialkylsilyl, carboxy, C_1-C_{10} -alkoxycarbonyl, or $-CONR^{11}R^{12}$ where R^{11} and R^{12} are each independently hydrogen or C_1-C_{10} -alkyl,

or R^4 and R^5 , R^5 and R^6 , or R^6 and R^7 together with the carbon atoms to which they are attached denote a 5-, 6- or 7-membered carbocyclic ring or a 4- to 10-membered heterocyclic ring; and

R^8 , R^9 and R^{10} are each independently hydrogen or C_1-C_4 -alkyl;

or a compound of formula II



in free or salt or solvate form, wherein

X is $-R^{13}-Ar-R^{14}$ or $-R^{15}-Y$;

Ar denotes a phenylene group optionally substituted by halo, hydroxy, C_1-C_{10} -alkyl, C_1-C_{10} -alkoxy, C_1-C_{10} -alkoxy- C_1-C_{10} -alkyl, phenyl, C_1-C_{10} -alkyl substituted by phenyl, C_1-C_{10} -alkoxy substituted by phenyl, C_1-C_{10} -alkyl-substituted phenyl or by C_1-C_{10} -alkoxy-substituted phenyl;

R^{13} and R^{14} are attached to adjacent carbon atoms in Ar, and

either R^{13} is C_1-C_{10} -alkylene and R^{14} is hydrogen, C_1-C_{10} -alkyl, C_1-C_{10} -alkoxy or halogen,

or R^{13} and R^{14} together with the carbon atoms in Ar to which they are attached denote a 5-, 6- or 7-membered cycloaliphatic ring;

R^{15} is a bond or C_1-C_{10} -alkylene optionally substituted by hydroxy, C_1-C_{10} -alkoxy, C_6-C_{10} -aryl or C_7-C_{14} -aralkyl; and

Y is C_1-C_{10} -alkyl, C_1-C_{10} -alkoxy, C_2-C_{10} -alkenyl or C_2-C_{10} -alkynyl optionally substituted by halo, cyano, hydroxy, C_1-C_{10} -alkyl, C_1-C_{10} -alkoxy or halo- C_1-C_{10} -alkyl;

C_3-C_{10} -cycloalkyl optionally fused to one or more benzene rings and optionally substituted by C_1-C_{10} -alkyl, C_1-C_{10} -alkoxy, C_3-C_{10} -cycloalkyl, C_7-C_{14} -aralkyl, C_7-C_{14} -aralkyloxy or C_6-C_{10} -aryl, where C_3-C_{10} -cycloalkyl, C_7-C_{14} -aralkyl, C_7-C_{14} -aralkyloxy or C_6-C_{10} -aryl are optionally substituted by halo, hydroxy, C_1-C_{10} -alkyl, C_1-C_{10} -alkoxy or halo- C_1-C_{10} -alkyl;

C_6-C_{10} -aryl optionally substituted by halo, hydroxy, C_1-C_{10} -alkyl, C_1-C_{10} -alkoxy, C_1-C_{10} -haloalkyl, phenoxy, C_1-C_{10} -alkylthio, C_6-C_{10} -aryl, 4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen, oxygen or sulphur

atom, or by $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ where R^{16} and R^{17} are each independently $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl optionally substituted by hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoxy or phenyl or R^{16} may additionally be hydrogen;

phenoxy optionally substituted by $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoxy or by phenyl optionally substituted by $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoxy;

a 4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen, oxygen or sulphur atom, said heterocyclic ring being optionally substituted by halo, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoxy, halo- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -aryl, $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ -aralkyl, $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ -aralkyloxy, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoxycarbonyl or a 4- to 10-membered heterocyclyl- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl;

$-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ where R^{18} is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl and R^{19} is $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl optionally substituted by hydroxy, or R^{19} is $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -aryl optionally substituted by halo, or R^{19} is a 4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen, oxygen or sulphur atom which ring is optionally substituted by phenyl or halo-substituted phenyl or R^{19} is $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -arylsulfonyl optionally substituted by $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkylamino or $\text{di}(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkyl})\text{amino}$;

$-\text{SR}^{20}$ where R^{20} is $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -aryl or $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ -aralkyl optionally substituted by halo, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoxy or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -haloalkyl; or

$-\text{CONHR}^{21}$ where R^{21} is $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cycloalkyl or $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -aryl;

for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

2. A medicament according to claim 1 which is a pharmaceutical composition comprising a mixture of effective amounts of (A) and (B) optionally together with at least one pharmaceutically acceptable carrier.

3. A medicament according to claim 1 or 2, in which (B) is a compound of formula I as hereinbefore defined, wherein R^8 , R^9 and R^{10} are each H, R^1 is OH, R^2 and R^3 are each H and

- (i) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each $\text{CH}_3\text{O}-$ and R^5 and R^6 are each H ;
 - (ii) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 are each CH_3CH_2- ;
 - (iii) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 are each CH_3- ;
 - (iv) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each CH_3CH_2- and R^5 and R^6 are each H ;
 - (v) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 together denote $-(\text{CH}_2)_4-$;
 - (vi) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 together denote $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$;
 - (vii) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 are each $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$;
 - (viii) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 are each $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$;
 - (ix) R^x and R^y are both $-(\text{CH}_2)_2-$, R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are each H ; or
 - (x) R^x and R^y are both $-\text{CH}_2-$, and R^4 and R^7 are each H and R^5 and R^6 are each CH_3OCH_2- ;
- or

or (B) is a compound of formula II as hereinbefore defined,

wherein X is $-\text{R}^{13}-\text{Ar}-\text{R}^{14}$ or $-\text{R}^{15}-\text{Y}$;

Ar denotes a phenylene group optionally substituted by halo, C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -alkoxy or by C_1 - C_{10} -alkoxy substituted by phenyl;

R^{13} and R^{14} are attached to adjacent carbon atoms in Ar, and

either R^{13} is C_1 - C_{10} -alkylene and R^{14} is hydrogen,

or R^{13} and R^{14} together with the carbon atoms in Ar to which they are attached denote a 5-, 6- or 7-membered cycloaliphatic ring;

R^{15} is a bond or C_1 - C_{10} -alkylene optionally substituted by hydroxy, C_6 - C_{10} -aryl or C_7 - C_{14} -aralkyl; and

Y is C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -alkoxy or C_2 - C_{10} -alkynyl; C_3 - C_{10} -cycloalkyl optionally fused to one or more benzene rings and optionally substituted by C_1 - C_{10} -alkyl, C_3 - C_{10} -cycloalkyl, C_7 - C_{14} -aralkyl, C_7 - C_{14} -aralkyloxy optionally substituted by halo, or by C_6 - C_{10} -aryl optionally substituted by C_1 - C_{10} -alkyl or C_1 - C_{10} -alkoxy; C_6 - C_{10} -aryl optionally substituted by halo, hydroxy, C_1 - C_{10} -alkyl, phenoxy, C_1 - C_{10} -alkylthio, C_6 - C_{10} -aryl, a 4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen atom, or by $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ where R^{16} and R^{17} are each independently C_1 - C_{10} -alkyl optionally substituted by hydroxy or phenyl or R^{16} may additionally be hydrogen; phenoxy optionally substituted by C_1 - C_{10} -alkoxy; a 4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen or oxygen atom, said heterocyclic ring being optionally substituted by C_1 - C_{10} -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl, C_7 - C_{14} -aralkyl, C_1 - C_{10} -alkoxycarbonyl or by a 4- to 10-membered heterocyclyl- C_1 - C_{10} -alkyl; $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ where R^{18} is

hydrogen or C₁-C₁₀-alkyl and R¹⁹ is C₁-C₁₀-alkyl, or R¹⁹ is a 4- to 10-membered heterocyclic ring having at least one ring nitrogen or oxygen atom which ring is optionally substituted by halo-substituted phenyl or R¹⁹ is C₆-C₁₀-arylsulfonyl optionally substituted by di(C₁-C₁₀-alkyl)amino; -SR²⁰ where R²⁰ is C₆-C₁₀-aryl or C₇-C₁₄-aralkyl optionally substituted by halo or C₁-C₁₀-haloalkyl; or -CONHR²¹ where R²¹ is C₃-C₁₀-cycloalkyl or C₆-C₁₀-aryl.

4. A medicament according to any preceding claim, in which

(B) is a compound of formula I selected from the group consisting of 8-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(indan-2-ylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-one, 5-[2-(5,6-dimethoxy-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-3-methyl-1H-quinolin-2-one, 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-methoxymethoxy-6-methyl-1H-quinolin-2-one, 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-6-methyl-1H-quinolin-2-one, 8-hydroxy-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-2-methyl-indan-2-yl-amino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one, (S)-5-[2-(4,7-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one hydrochloride, 5-[(R)-1-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-ylamino)-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one hydrochloride, (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate, (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one hydrochloride, (R)-8-hydroxy-5-[(S)-1-hydroxy-2-(4,5,6,7-tetramethyl-indan-2-ylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-one, 8-hydroxy-5-[(R)-1-hydroxy-2-(2-methyl-indan-2-ylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-one, 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 8-hydroxy-5-[(R)-1-hydroxy-2-(2-methyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-2-ylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-one and 5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one; or (B) is a compound of formula II selected from the group consisting of 4-hydroxy-7-(1-hydroxy-2-[2-(4-(4-phenyl-butoxy)-phenyl)-ethylamino]-ethyl)-3H-benzothiazol-2-one, 7-[(R)-2-(1,1-dimethyl-2-phenyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-one, 4-hydroxy-7-[(R)-1-hydroxy-2-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl-amino]-ethyl]-3H-benzothiazol-2-one formate, 7-[(R)-2-((1S,2S)-2-benzyloxy-cyclopentyl-amino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-one and 7-[(R)-2-((1S,2R)-2-benzyloxy-cyclopentyl-amino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-one.

5. A medicament according to claim 1 wherein glycopyrrolate is a racemate.

6. A medicament according to claim 1 wherein glycopyrrolate is a single enantiomer.
7. A medicament according to claim 6 wherein glycopyrrolate is (3S,2'R)-3-[(cyclopentyl-hydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide or (3R,2'R)-3-[(cyclopentyl-hydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide.
8. A medicament according to any preceding claim that further contains with at least one drug substance which is an anti-inflammatory, a bronchodilator, an antihistamine, a decongestant or an anti-tussive drug substance.
9. A medicament according to any preceding claim, which is in inhalable form and is
 - (i) an aerosol comprising a mixture of (A) and (B) in solution or dispersion in a propellant; or
 - (ii) a combination of an aerosol containing (A) in solution or dispersion in a propellant with an aerosol containing (B) in solution or dispersion in a propellant; or
 - (iii) a nebulizable composition comprising a dispersion of (A) and (B) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium; or
 - (iv) a combination of a dispersion of (A) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium with a dispersion of (B) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium.
10. A medicament according to any preceding claim, in which (A) and/or (B) are present in inhalable form as a dry powder comprising finely divided (A) and/or (B) optionally together with at least one particulate pharmaceutically acceptable carrier.
11. A medicament according to claim 9 or 10, in which (A) and/or (B) has an average particle diameter up to 10 μm .
12. A medicament according to any preceding claim, in which the molar ratio of (A) to (B) is from 100:1 to 1:300, preferably from 50:1 to 1:100, more preferably from 10:1 to 1:20.
13. A medicament according to claim 2, which is a dry powder in a capsule, the capsule containing a unit dose of (A), a unit dose of (B) and a pharmaceutically acceptable carrier in an amount to bring the total weight of dry powder per capsule to between 5 mg and 50 mg; or

a dry powder comprising, by weight, from 20 to 2000 parts of (A) in the form of the maleate salt, from 25 to 800 parts of (B) and 2000 to 25000 parts of a pharmaceutically acceptable carrier; or
an aerosol comprising (A) and (B) in a ratio as hereinbefore specified in claim 1 or 15, in a propellant, optionally together with a surfactant and/or a bulking agent and/or a co-solvent suitable for administration from a metered dose inhaler adapted to deliver an amount of aerosol containing a unit dose of (A) and a unit dose of (B), or a known fraction of a unit dose of (A) and a known fraction of a unit dose of (B), per actuation.

14. The use of (A) as defined in any preceding claim and (B) as defined in any preceding claim in the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration of (A) and (B) in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

15. The use of (A) as defined in any one of claims 1 to 13 and (B) as defined in any one of claims 1 to 13 in the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration of (A) and (B) in the treatment of asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

16. The use according to claim 14 or claim 15, in which (A) is a racemate.

17. The use according to claim 14 or claim 15, in which at least one of (A) and (B) is a single enantiomer.

18. A pharmaceutical kit comprising (A) and (B) as defined in any one of claims 1, 3, 4, 5, 6 and 7 in separate unit dosage forms, said forms being suitable for administration of (A) and (B) in effective amounts, together with one or more inhalation devices for administration of (A) and (B).

19. A medicament comprising, separately or together, (A) a compound of formula I as defined in claim 1 and (B) a compound of formula II as defined in claim 1, for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease, substantially as herein described with reference to any one of the Examples.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005354

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/402 A61K31/4704 A61K31/428 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with Ind. class., where appropriate, or the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CYDULKA R K ET AL: "EFFECTS OF COMBINED TREATMENT WITH GLYCOPYRROLATE AND ALBUTEROL IN ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE" ANNALS OF EMERGENCY MEDICINE, LANSING, MI, US, vol. 25, April 1995 (1995-04), pages 470-473, XP000979833 ISSN: 0196-0644 abstract -/-	1-19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'A*' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 August 2005

Date of mailing of the international search report

22/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentamt 2
NL - 2280 LV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Te. 31 861 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Pacreu Largo, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005354

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TZELEPIS G ET AL: "COMPARISON OF NEBULIZED GLYCOPYRROLATE AND METAPROTERENOL IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE" EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, vol. 9, no. 8, 1996, pages 100-103, XP000979863 ISSN: 0903-1936 abstract	1-19
Y	WO 00/75114 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; CUENO) 14 December 2000 (2000-12-14) cited in the application pages 14-17; claims 1,3,12; compound 13	1-19
Y	WO 2004/016601 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; CUENOUD, BERNARD; FAIRHURST, ROBIN,) 26 February 2004 (2004-02-26) cited in the application pages 17-20; claims	1-19
Y	CALVO G M ET AL: "IS IT USEFUL TO ADD AN ANTICHOLINERGIC TREATMENT TO BETA2-ADRENERGIC MEDICATION IN ACUTE ASTHMA ATTACK" JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, BARCELONA, ES, vol. 8, no. 1, January 1998 (1998-01), pages 30-34, XP009018610 ISSN: 1018-9068 abstract	1-19
Y	NOORD VAN J A ET AL: "LONG-TERM TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH SALMETEROL AND THE ADDITIVE EFFECT OF IPRATROPIUM" EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, vol. 15, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 878-885, XP001021107 ISSN: 0903-1936 abstract	1-19
Y	WESSELING G ET AL: "COMPARISON OF THE EFFECTS OF ANTICHOLINERGIC AND BETA2-AGONIST AND COMBINATION THERAPY ON RESPIRATORY IMPEDANCE IN COPD" CHEST, THE COLLEGE, CHICAGO, IL, US, vol. 101, no. 1, 1992, pages 166-173, XP000913861 ISSN: 0012-3692 abstract	1-19
-/--		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/005354

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BACULARD A: "PLACE DU BRONCHODUAL DANS LE TRAITEMENT DE FOND DE L'ASTHME DE L'ENFANT BRONCHODUAL IN THE LONG-TERM TREATMENT OF CHILDREN WITH ASTHMA" ARCHIVES DE PEDIATRIE, ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 2, no. SUPPL 2, 1995, pages 149S-153S, XP009010409 ISSN: 0929-693X abstract	1-19
Y	BRIGGS D D ET AL: "Long-term pharmacologic management of patients with chronic obstructive pulmonary disease" CLINICAL CORNERSTONE, EXCERPTA MEDICA, GB, vol. 6, no. 2, 2004, pages S17-S28, XP004825197 ISSN: 1098-3597 abstract page S23, last paragraph - page S24, paragraph 2; table VII	1-19
Y	CAZZOLA ET AL: "Incremental Benefit of Adding Oxitropium Bromide to Formoterol in Patients with Stable COPD" PULMONARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 12, 1999, pages 267-271, XP002210290 ISSN: 1094-5539 abstract	1-19
Y	US 2004/002548 A1 (BOZUNG KARL-HEINZ ET AL) 1 January 2004 (2004-01-01) the whole document	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005354

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0075114	A	14-12-2000	
		AU 765919 B2	02-10-2003
		AU 5074500 A	28-12-2000
		BR 0011324 A	05-03-2002
		CA 2375810 A1	14-12-2000
		CN 1353692 A ,C	12-06-2002
		CZ 20014301 A3	13-03-2002
		WO 0075114 A1	14-12-2000
		EP 1183240 A1	06-03-2002
		HU 0201658 A2	28-08-2002
		JP 2003501417 T	14-01-2003
		MX PA01012474 A	04-06-2002
		NO 20015912 A	21-01-2002
		NZ 515669 A	30-01-2004
		PL 352100 A1	28-07-2003
		SK 17432001 A3	04-06-2002
		TR 200103497 T2	21-05-2002
		US 6878721 B1	12-04-2005
		US 2005153957 A1	14-07-2005
		ZA 200109931 A	05-06-2002
WO 2004016601	A	26-02-2004	
		AU 2003255400 A1	03-03-2004
		BR 0313723 A	02-08-2005
		CA 2493765 A1	26-02-2004
		WO 2004016601 A1	26-02-2004
		EP 1529038 A1	11-05-2005
US 2004002548	A1	01-01-2004	
		DE 19921693 A1	16-11-2000
		AT 245976 T	15-08-2003
		AU 775588 B2	05-08-2004
		AU 4754500 A	05-12-2000
		BG 106095 A	28-06-2002
		BR 0010498 A	26-02-2002
		CA 2368583 A1	23-11-2000
		CN 1350465 A	22-05-2002
		CZ 20014055 A3	13-02-2002
		DE 50003116 D1	04-09-2003
		DK 1178832 T3	03-11-2003
		EA 4657 B1	24-06-2004
		EE 200100594 A	17-02-2003
		WO 0069468 A1	23-11-2000
		EP 1178832 A1	13-02-2002
		EP 1327452 A2	16-07-2003
		ES 2203470 T3	16-04-2004
		HR 20010828 A1	28-02-2003
		HU 0201103 A2	28-09-2002
		JP 2002544239 T	24-12-2002
		MX PA01011400 A	04-06-2002
		NO 20015359 A	02-11-2001
		NZ 515596 A	31-10-2003
		PL 352131 A1	28-07-2003
		PT 1178832 T	31-12-2003
		SI 1178832 T1	31-12-2003
		SK 16372001 A3	05-03-2002
		TR 200103233 T2	22-04-2002
		US 2002115681 A1	22-08-2002
		US 6455524 B1	24-09-2002
		US 6433027 B1	13-08-2002
		ZA 200108942 A	26-08-2002

29

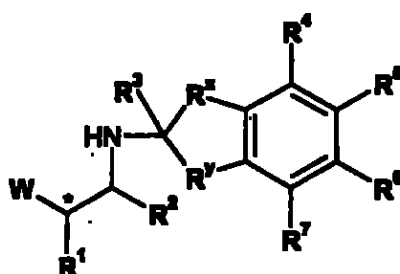
**COMBINACIONES DE GLICOPIRROLATO Y AGONISTAS DEL
ADRENOCEPTOR-BETA2**

Descripción de la Invención

5 Esta invención se refiere a compuestos orgánicos, y su uso como productos farmacéuticos, en particular para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

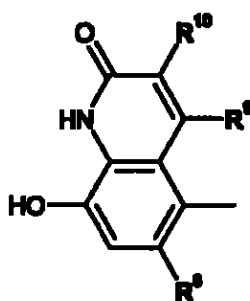
En un primer aspecto, la presente invención proporciona un medicamento que comprende, por separado o juntos:

- 10 (A) glicopirrolato; y
 (B) ya sea un compuesto de fórmula I:



en forma libre o sal o solvato, en donde:

W es un grupo de fórmula:



R^x y R^y son ambos $-CH_2-$ ó $-(CH_2)_2-$;

25 R^1 es hidrógeno, hidroxil, ó alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

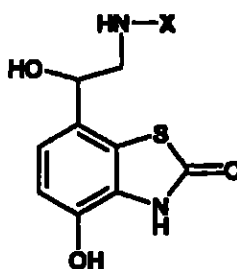
R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos hidroxilo o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por uno o más heteroátomos, alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, trialquilsililo, carboxi, alcóxicarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, ó $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, en donde R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,

o R^4 y R^5 , R^5 y R^6 , o R^6 y R^7 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, significan un anillo carbocíclico de 5, 6, ó 7 miembros, o un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros; y

R^8 , R^9 , y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o un compuesto de fórmula II:

20



en forma libre o sal o solvato, en donde:

25

X es $-\text{R}^{13}-\text{Ar}-\text{R}^{14}$ ó $-\text{R}^{16}-\text{Y}$;

Ar significa un grupo fenileno opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, fenilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por fenilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por fenilo, fenilo sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, o por fenilo sustituido por alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono;

R^{13} y R^{14} están unidos a los átomos de carbono adyacentes de Ar, y

ya sea que R^{13} es alquileno de 1 a 10 átomos de carbono y R^{14} es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, o halógeno,

o bien, R^{13} y R^{14} , junto con los átomos de carbono de Ar con los que están unidos, significan un anillo cicloalifático de 5, 6, ó 7 miembros;

R^{15} es un enlace o alquileno de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono; e

Y es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente fusionado

con uno o más anillos de benceno, y opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, en donde cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono están opcionalmente sustituidos por halo, hidroxilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 10 átomos de carbono, fenoxi, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre del anillo, o por $NR^{16}R^{17}$, en donde R^{16} y R^{17} son cada uno independientemente alquilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, o fenilo, o R^{16} puede ser adicionalmente hidrógeno;

fenoxi opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, o por fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono;

un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos

un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre del anillo, estando este anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por halo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, o un heterociclilo de 4 a 10 miembros-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

-NR¹⁸R¹⁹, en donde R¹⁸ es hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, y R¹⁹ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, ó R¹⁹ es arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, o R¹⁹ es un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre del anillo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido por fenilo o por fenilo sustituido por halo, o R¹⁹ es arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alquilamino de 1 a 10 átomos de carbono o di(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono)amino;

-SR²⁰, en donde R²⁰ es arilo de 6 a 10 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 10 átomos de carbono; o

-CONHR²¹, en donde R²¹ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

para administración simultánea, secuencial, o separada, en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías



respiratorias.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla de cantidades efectivas de (A) como se define anteriormente en la presente, y (B) como se define anteriormente en la presente, opcionalmente junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla de cantidades efectivas de (A) como se define anteriormente en la presente, y (B) como se define anteriormente en la presente, y una sustancia de fármaco antiinflamatoria, opcionalmente junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite de tal tratamiento, cantidades efectivas de (A) como se define anteriormente en la presente, y (B) como se define anteriormente en la presente.

La invención además proporciona el uso de (A) como se define anteriormente en la presente, y (B) como se define anteriormente en la presente, en la preparación de un medicamento para terapia de combinación por simultáneamente, administración en secuencia o separada de (A) y (B), en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

Preferiblemente, la proporción molar de (A) a (B) es de 100:1 a

1:300, por ejemplo 50:1 a 1:100, en especial de 10:1 a 1:20, y más especialmente de 3:1 a 1:7.

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

5 "Opcionalmente sustituido", como se utiliza en la presente, significa que el grupo referido puede estar sustituido en una o más posiciones por cualquiera o cualquier combinación de los radicales enlistados posteriormente.

10 "Halo" o "halógeno", como se utiliza en la presente, significa un elemento perteneciente al grupo 17 (anteriormente el grupo VII) de la Tabla Periódica de los Elementos, el cual puede ser, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, o yodo. De preferencia, halo ó halógeno es flúor o cloro.

15 "Alquilo de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. De preferencia, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

20 "Alquileno de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa un alquileno de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. De preferencia, alquileno de 1 a 10 átomos de carbono es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, en especial etileno o metiletileno.

25 "Alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa cadenas de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces de carbono-carbono. De preferencia, "alquenilo de 2 a 10

átomos de carbono" es alqueno de 2 a 4 átomos de carbono.

"Alquino de 2 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa cadenas de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más triples enlaces de carbono-carbono. De preferencia, alquino de 2 a 10 átomos de carbono es alquino de 2 a 4 átomos de carbono.

"Anillo carbocíclico de 5, 6, ó 7 miembros", como se utiliza en la presente, significa un grupo carbocíclico que tiene de 5 a 7 átomos de carbono del anillo, ya sea cicloalifático, tal como un cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, o bien aromático, tal como fenilo, el cual puede estar sustituido por uno o más, normalmente uno o dos grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono del anillo, por ejemplo un grupo monocíclico, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo o ciclodecilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno o más, usualmente uno o dos grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo bicíclico, tal como bicicloheptilo ó biciclooctilo. De preferencia, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

"Haloalquilo de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alquilo de 1 a 10 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, sustituido por uno o más átomos de

halógeno, de preferencia 1, 2, ó 3 átomos de halógeno.

5 "Alquilamino de 1 a 10 átomos de carbono" y "di(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono)amino", como se utilizan en la presente, significan amino sustituido respectivamente por uno o dos grupos alquilo de 1 a 10 átomos de carbono como se definen anteriormente en la presente, los cuales pueden ser iguales o diferentes. De preferencia, alquilamino de 1 a 10 átomos de carbono y di(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono)amino son respectivamente alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono y di(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)amino.

10 "Alquiltio de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. De preferencia, alquiltio de 1 a 10 átomos de carbono es alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono.

15 "Alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. De preferencia, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

20 "Alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alquilo de 1 a 10 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, sustituido por alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono. De preferencia, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

25 "Alcoxycarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en

la presente, significa alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, enlazado a través de un átomo de oxígeno del mismo con un grupo carbonilo.

5 "Arilo de 6 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa un grupo aromático carbocíclico monovalente que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el cual puede ser, por ejemplo, un grupo monocíclico, tal como fenilo, o un grupo bicíclico, tal como naftilo. De preferencia, arilo de 6 a 10 átomos de carbono es arilo de 6 a 8 átomos de carbono, en especial fenilo.

10 "Arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa arilo de 6 a 10 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, enlazado a través de un átomo de carbono del mismo con un grupo sulfonilo. De preferencia, arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono es arilsulfonilo de 6 a 8 átomos de carbono.

15 "Aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alquilo, por ejemplo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, sustituido por arilo, por ejemplo arilo de 6 a 10 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente. De preferencia, aralquilo de 7 a 14 átomos
20 de carbono es aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, tal como fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular bencilo o 2-feniletilo.

"Aralquiloxi de 7 a 14 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alcoxi, por ejemplo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, sustituido por arilo, por
25 ejemplo arilo de 6 a 10 átomos de carbono. De preferencia, aralquiloxi

de 7 a 14 átomos de carbono es aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, tal como fenil-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, en particular benciloxi ó 2-feniletoksi.

Ar, como se utiliza en la presente, puede ser, por ejemplo, fenileno que está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxil, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, fenilo, o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por fenilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por fenilo, fenilo sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, y fenilo sustituido por alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono. De preferencia, Ar es fenileno que está insustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por fenilo. De preferencia, un sustituyente de Ar es *para* para R¹, y los segundos y terceros sustituyentes opcionales en Ar son *meta* para R¹.

"Anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos 1 átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre del anillo", como se utiliza en la presente, puede ser, por ejemplo, pirrolo, pirrolidina, pirazolo, imidazol, triazolo, tetrazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, piperidina, piperazina, triazina, oxazina, morfolino, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indano, o indeno. Los anillos heterocíclicos preferidos incluyen tiazol, pirrolidina, piperidina, azacícloheptano e isoxazol.

"Heterociclilo de 4 a 10 miembros-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono", significa alquilo, por ejemplo alquilo de 1 a 10 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, sustituido por un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros como se define anteriormente en la presente. De preferencia, heterociclilo de 4 a 10 miembros-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre del anillo.

"Alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono" significa sulfonilo sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente. "Hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, sustituido por uno o más, de preferencia uno, dos, ó tres grupos hidroxil.

R¹³ y R¹⁴, junto con los átomos de carbono con los que están unidos como un anillo cicloalifático, pueden ser, por ejemplo, un anillo de ciclopentano, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un anillo de ciclohexano, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de cicloheptano, de preferencia un anillo de ciclopentano.

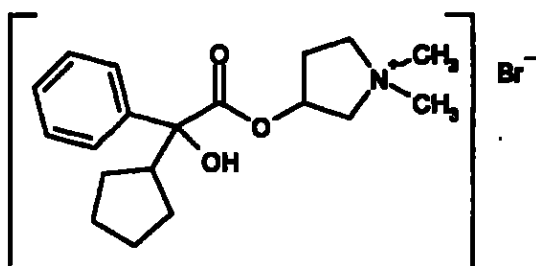
En un aspecto, la presente invención proporciona un medicamento que comprende, por separado o juntos: (A) glicopirrolato; y (B) ya sea un compuesto de fórmula I como se define anteriormente en la presente, o bien un compuesto de fórmula II como se define anteriormente en la presente; para administración simultánea, en secuencia, o separada, en

el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

(A) Glicopirrolato es un agente antimuscarínico conocido. De una manera más específica, Inhibe el enlace de acetil-colina con los receptores muscarínicos M3, inhibiendo de esta manera la broncoconstricción.

El glicopirrolato es una sal de amonio cuaternario. Los contra-iones adecuados son los contra-iones farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenilacetato, o trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftalen-2-carboxilato, 3-hidroxinaftalen-2-carboxilato, metansulfonato, y bencensulfonato. Su sal de bromuro, es decir, el bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)-oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, tiene la siguiente fórmula estructural:

20



y se puede preparar empleando los procedimientos descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica US 2958062.

El glicopirrolato tiene dos centros estereogénicos, y por consiguiente, existe en cuatro formas isoméricas, es decir, bromuro de

(3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)-, y (3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio, como se describe en las especificaciones de Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. US 6307060 y US 6,613,795. El contenido de estas especificaciones de patente se incorpora a la presente como referencia. La presente invención abarca el uso de una o más de estas formas isoméricas, en especial el isómero 3S,2'R, el isómero 3R,2'R, ó el isómero 2S,3'R, incluyendo de esta manera enantiómeros individuales, o racematos, en especial el racemato de (3S,2'R/2S,3'R).

10 (B) Es ya sea un compuesto de fórmula I como se define anteriormente en la presente, o bien un compuesto de fórmula II como se define anteriormente en la presente. Los compuestos de estas fórmulas poseen una actividad agonista del adrenoceptor- β_2 . Tienen comúnmente un rápido establecimiento de acción, y tienen una acción
15 estimulante prolongada sobre el adrenoceptor- β_2 , por ejemplo hasta 24 horas o más.

Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquéllos en donde:

R^8 , R^9 , y R^{10} son cada uno H, R^1 es OH, R^2 y R^3 son cada uno H, y

20 (i) R^x y R^y son ambos $-\text{CH}_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno $\text{CH}_3\text{O}-$, y R^5 y R^6 son cada uno H;

(ii) R^x y R^y son ambos $-\text{CH}_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 son cada uno CH_3CH_2- ;

(iii) R^x y R^y son ambos $-\text{CH}_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y
25 R^6 son cada uno CH_3- ;

(iv) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno CH_3CH_2- , y R^6 y R^8 son cada uno H;

(v) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^6 y R^8 significan juntos $-(CH_2)_4-$;

5 (vi) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^6 y R^8 significan juntos $-O(CH_2)_2O-$;

(vii) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^6 y R^8 son cada uno $CH_3(CH_2)_3-$;

10 (viii) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^6 y R^8 son cada uno $CH_3(CH_2)_2-$;

(ix) R^x y R^y son ambos $-(CH_2)_2-$, y R^4 , R^6 , R^8 y R^7 son cada uno H; o

(x) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^6 y R^8 son cada uno CH_3OCH_2- .

15 Los compuestos especialmente preferidos de fórmula I incluyen:

8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(indan-2-il-amino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

20 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-metoxi-metoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona,

25 8-hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-3,4-

dihidro-1H-quinolin-2-ona,

5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-

hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

clorhidrato de (S)-5-[2-(4,7-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-

5 hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

clorhidrato de 5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo-ciclo-hepten-7-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

10 clorhidrato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

(R)-8-hidroxi-5-[(S)-1-hidroxi-2-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-

15 quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta-[b]-naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, y

5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta-[b]-naftalen-2-

20 ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

Los compuestos de fórmula I, en forma libre o sal o solvato, se pueden preparar mediante la utilización de los procedimientos descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales Nos. WO 2000/075114, WO 2003/076387, WO 2004/076422, ó WO 2004/087668, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

25

Los compuestos de fórmula I en forma libre, se pueden convertir hasta una forma de sal, y viceversa, de una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos conteniendo un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de fórmula I se pueden recuperar de las mezclas de reacción, y se pueden purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria o síntesis asimétrica a partir de los materiales de inicio correspondientemente sustituidos asimétricamente, por ejemplo ópticamente activos.

Los compuestos preferidos de fórmula II incluyen aquéllos en donde:

X es $-R^{13}-Ar-R^{14}$ ó $-R^{15}-Y$;

Ar significa un grupo fenileno opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, o por alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por fenilo;

R^{13} y R^{14} están unidos a los átomos de carbono adyacentes de Ar, y

ya sea que R^{13} es alquileno de 1 a 10 átomos de carbono y R^{14} es hidrógeno,

o bien, R^{13} y R^{14} , junto con los átomos de carbono de Ar con los que están unidos, significan un anillo cicloalifático de 5, 6, ó 7 miembros;

R^{16} es un enlace o alquileo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono; e

Y es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, o alquínilo de 2 a 10 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente fusionado con uno o más anillos de benceno, y opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono; arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, fenoxi, alquiltio de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno del anillo, o por $NR^{16}R^{17}$, en donde R^{16} y R^{17} son cada uno independientemente alquilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o fenilo, o R^{16} puede ser adicionalmente hidrógeno; fenoxi opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono; un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno u oxígeno del anillo, estando este anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, o por un heterociclo de 4 a 10 miembros-alquilo de 1 a 10

átomos de carbono; $-NR^{18}R^{19}$, en donde R^{18} es hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, y R^{19} es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, o R^{19} es un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno u oxígeno del anillo, cuyo anillo está
5 opcionalmente sustituido por fenilo sustituido por halógeno, ó R^{19} es arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por di(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono)amino; $-SR^{20}$, en donde R^{20} es arilo de 6 a 10 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno o haloalquilo de 1 a 10
10 átomos de carbono; o $-CONHR^{21}$, en donde R^{21} es cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o arilo de 6 a 10 átomos de carbono.

Los compuestos especialmente preferidos de fórmula II incluyen aquéllos en donde:

X es $-R^{13}-Ar-R^{14}$ ó $-R^{15}-Y$;

15 Ar significa un grupo fenileno opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por fenilo;

R^{13} y R^{14} están unidos a los átomos de carbono adyacentes de Ar,
y

20 ya sea que R^{13} es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono y R^{14} es hidrógeno,

o bien, R^{13} y R^{14} , junto con los átomos de carbono de Ar con los que están unidos, significan un anillo cicloalifático de 5, 6, ó 7 miembros, en especial un anillo cicloalifático de 5 miembros;

25 R^{16} es un enlace o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono

opcionalmente sustituido por hidroxilo, arilo de 6 a 8 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono; e

Y es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente fusionado con uno o más anillos de benceno, y opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, o por arilo de 6 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; arilo de 6 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenoxi, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 8 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno del anillo, o por $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, en donde R^{16} y R^{17} son cada uno independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o fenilo, o R^{16} puede ser adicionalmente hidrógeno; fenoxi opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno u oxígeno del anillo, estando este anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 8 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos, o por un heterociclo de 4 a 8 miembros-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, en donde R^{18} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos

de carbono, y R^{10} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R^{10} es un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno o azufre, cuyo anillo está opcionalmente sustituido por fenilo sustituido por halo, ó R^{10} es arilo de 6 a 8 átomos de carbono-
5 sulfonilo opcionalmente sustituido por di(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)amino; $-SR^{20}$, en donde R^{20} es arilo de 6 a 8 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo o haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o $-CONHR^{21}$, en donde R^{21} es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o arilo de 6 a 8 átomos
10 de carbono.

Los compuestos más especialmente preferidos de fórmula II incluyen 4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-{2-[4-(4-fenil-butoxi)-fenil]-etil-amino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona; 7-[(R)-2-(1,1-dimetil-2-fenil-etil-amino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona; formiato de 4-hidroxi-7-[(R)-
15 1-hidroxi-2-{2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil-amino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona; 7-[(R)-2-((1S,2S)-2-benciloxi-ciclopentil-amino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzo-tiazol-2-ona; y 7-[(R)-2-((1S,2R)-2-benciloxi-ciclopentil-amino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona.

20 En la Fórmula II, el átomo de carbono alfa para el anillo fenólico lleva un grupo hidroxilo, y de esta manera, es asimétrico, de modo que el compuesto existe en formas isoméricas ópticamente activas individuales, o como mezclas de las mismas, por ejemplo como mezclas racémicas o diaestereoméricas. Los compuestos de fórmula II
25 comprenden tanto los isómeros R y S ópticamente activos individuales,

como mezclas, por ejemplo mezclas racémicas o diaestereoméricas de los mismos.

Los compuestos de fórmula II, en forma libre o sal o solvato, se pueden preparar empleando los procedimientos descritos en la Solicitud de Patente Internacional No. WO 2004/016601, cuyo contenido se
5 incorpora a la presente como referencia.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas I y II incluyen aquéllas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo de los ácidos clorhídricos, tales como ácido
10 fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y de los ácidos orgánicos, por ejemplo de los ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, y ácido butírico; hidroxiaácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico,
15 ácido tartárico, o ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maleico o ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenil-acético, o ácido trifenil-acético; hidroxiaácidos aromáticos, tales como ácido o-hidroxi-benzoico, ácido p-hidroxi-benzoico, ácido 1-hidroxi-naftalen-2-
20 carboxílico, o ácido 3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico; y ácidos sulfónicos, tales como ácido metansulfónico o ácido bencensulfónico. Estas sales se pueden preparar mediante procedimientos de formación de sales conocidos. Los solvatos farmacéuticamente aceptables son en general hidratos. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener de
25 una manera convencional, por ejemplo mediante cristalización

fraccionaria o síntesis asimétrica a partir de los materiales de inicio correspondientemente sustituidos asimétricamente, por ejemplo ópticamente activos.

El medicamento de la presente invención puede contener
5 adicionalmente uno o más agentes co-terapéuticos, tales como
sustancias de fármaco antiinflamatorias, broncodilatadoras,
antihistamínicas, descongestionantes, o anti-tusivas, en particular en el
tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías
respiratorias, tales como las mencionadas anteriormente en la presente,
10 por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de estos
fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los
efectos secundarios potenciales de tales fármacos.

Los agentes co-terapéuticos incluyen esteroides, agonistas de A_{2A} ,
antagonistas de A_{2B} , anti-histaminas, inhibidores de caspasa,
15 antagonistas de LTB₄, antagonistas de LTD₄, inhibidores de PDE₄,
mucolíticos, inhibidores de metaloproteínasa de matriz (MMPi),
leucotrienos, antibióticos, antineoplásticos, péptidos, vacunas, nicotina,
inhibidores de elastasa, y cromoglicato de sodio.

Estos fármacos antiinflamatorios incluyen esteroides, por ejemplo
20 glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de
beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, o furoato de
mometasona, o los esteroides descritos en los documentos WO
02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (en especial
aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67,
25 72, 73, 90, 99, y 101), WO 04/39827 y WO 04/66920, y agonistas del

receptor glucocorticoide no esteroideales, tales como los descritos en los documentos 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/28248, WO 05/05452. Los

5 agonistas de A_{2A} adecuados incluyen los descritos en los documentos EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO

10 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618, y WO 04/046083. Los antagonistas de A_{2B} adecuados incluyen los descritos en los documentos WO 03/042214 y WO 02/42298. Las sustancias de

15 fármaco antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina, y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina, y tefenadina, así como los que se dan a conocer en los documentos WO 03/099807,

20 WO 04/026841, JP 2004107299. Los inhibidores de caspasa adecuados, incluyendo los inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-I P (ICE), incluyen aquéllos que se dan a conocer en la especificación de Patente Canadiense Nos. 2109646, EP 519748, EP 547,699; EP 590,650; EP 628550, EP 644,197; EP 644198, WO 93/05071, WO

25 93/14777, WO 93/16710, WO 94/00154, WO 94/03480, WO 94/21673,

WO 95/05152, WO 95/35308, WO 97/22618, WO 97/22619, WO 98/41232, WO 99/06387, WO 99/65451, WO 01/119373, US 5411985, US 5416013, US 5430128, US 5434248, US 5565430, US 5585357, US 5656627, US 5677283, US 6054487, US 6531474, US 20030096737, GB 2,278,276, así como los que se dan a conocer en las Solicitudes de Patentes Internacionales Nos. WO 98/10778, WO 98/11109, WO 98/11129, y WO 03/32918. Los antagonistas de LTB4 incluyen LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BILL 284, ONO 4057, SB 209247, y los que se describen en los documentos US 5451700 y WO 04/108720. Los antagonistas de LTD4 adecuados incluyen montelukast y zafirlukast. los inhibidores de PDE4 adecuados incluyen los inhibidores de PDE4 tales como cilomistato (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofyline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Glenmark), y los que se describen en los documentos WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, y WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045807, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, y WO 04/111044.

Aunque (A) el glicopirrolato es un antagonista de M3, el medicamento de la presente invención incluye opcionalmente uno o más antagonistas de M3 diferentes, tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, CHF 4226 (Chiesi), o los que se describen en los documentos EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285, y WO 05/077361.

Mientras que (B) son agonistas del adrenoceptor- β 2, el medicamento de la presente invención opcionalmente incluye uno o más agonistas del adrenoceptor- β 2 diferentes, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y en especial formoterol, carmoterol, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; los compuestos (en forma libre o sal o solvato) de fórmula I del documento WO 04/087142, y también los compuestos de los documentos EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, US 2005/0133417, US 2005/5159448, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, EP1460064, WO 04/087142, WO 04/089892, EP 01477167, US 2004/0242622, US 2004/0229904, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO

05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140, y WO 05/07908.

La administración del medicamento o composición farmacéutica, como se describe anteriormente en la presente, es decir, con (A) y (B) mezclados o separados, es de preferencia mediante inhalación, es decir, (A) y (B) están en una forma inhalable. La forma inhalable del medicamento puede ser, por ejemplo, una composición atomizable, tal como un aerosol comprendiendo al ingrediente activo, es decir, (A) y (B) separados o en mezcla, en solución o dispersión en un propelente, o una composición nebulizable comprendiendo una solución o dispersión del ingrediente activo en un medio acuoso, orgánico, o acuoso/orgánico. Por ejemplo, la forma inhalable del medicamento puede ser un aerosol comprendiendo una mezcla de (A) y (B) en solución o dispersión en un propelente, o una combinación de un aerosol conteniendo (A) en solución o dispersión en un propelente, con un aerosol conteniendo (B) en solución o dispersión en un propelente. En otro ejemplo, la forma inhalable es una composición nebulizable que comprende una dispersión de (A) y (B) en un medio acuoso, orgánico, o acuoso/orgánico, o una combinación de una dispersión de (A) en este medio, con una dispersión de (B) en tal medio.

Una composición en aerosol adecuada para utilizarse como la forma inhalable del medicamento, puede comprender al ingrediente activo en solución o dispersión en un propelente, el cual se puede seleccionar a partir de cualquiera de los propelentes conocidos en la técnica. Los propelentes adecuados incluyen hidrocarburos, tales como propano normal, butano normal, o isobutano, o mezclas de dos o más de

estos hidrocarburos, e hidrocarburos sustituidos por halógeno, por ejemplo metanos, etanos, propanos, butanos, ciclopropanos o ciclobutanos sustituidos por cloro y/o flúor, tales como dicloro-difluorometano (CFC 12), tricloro-fluoro-metano (CFC11), 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoro-etano (CFC114), o en particular 1,1,1,2-tetrafluoro-etano (HFA134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-propano (HFA227), o mezclas de dos o más de estos hidrocarburos sustituidos por halógeno. Cuando el ingrediente activo está presente en suspensión en el propelente, es decir, cuando está presente en una forma de partículas dispersadas en el propelente, la composición en aerosol también puede contener un lubricante y un tensoactivo, los cuales se pueden seleccionar a partir de los lubricantes y tensoactivos conocidos en este campo. Otras composiciones en aerosol adecuadas incluyen composiciones en aerosol libres de tensoactivos o sustancialmente libres de tensoactivos. La composición en aerosol puede contener hasta aproximadamente el 5 por ciento en peso, por ejemplo del 0.0001 al 5%, 0.001 al 5%, 0.001 al 3%, 0.001 al 2%, 0.001 al 1%, 0.001 al 0.1%, ó 0.001 al 0.01% en peso del ingrediente activo, basándose en el peso del propelente. Cuando están presentes, el lubricante y el tensoactivo pueden estar en una cantidad de hasta el 5% y el 0.5%, respectivamente, por peso de la composición en aerosol. La composición en aerosol también puede contener un co-solvente, tal como etanol, en una cantidad de hasta el 30% en peso de la composición, en particular para administrarse a partir de un dispositivo de inhalación de dos medida presurizado. La composición en aerosol puede contener además un agente de volumen, por ejemplo un

azúcar, tal como lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol o sorbitol, en una cantidad, por ejemplo, de hasta el 20%, usualmente del 0.001 al 1% en peso de la composición.

En otra modalidad de la invención, la forma inhalable es un polvo seco, es decir, (A) y (B) están presentes en un polvo seco comprendiendo (A) y (B) finamente divididos, opcionalmente junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable en partículas, el cual puede ser uno o más materiales conocidos como vehículos farmacéuticamente aceptables, de preferencia seleccionados a partir de materiales conocidos como vehículos en composiciones para inhalación de polvo seco, por ejemplo sacáridos, incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, y alcoholes de azúcar, tales como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano, manitol, o sorbitol. Un vehículo especialmente preferido es lactosa. El polvo seco puede estar contenido como dosis unitarias en cápsulas, por ejemplo, de gelatina o plástico, o en ampollas (por ejemplo de aluminio o plástico), para utilizarse en un dispositivo para inhalación de polvo seco, el cual puede ser un dispositivo de una sola dosis o de múltiples dosis, de preferencia en unidades de dosificación de (A) y (B) junto con el vehículo, en cantidades para llevar el peso total del polvo por cápsula hasta desde 5 miligramos a 50 miligramos. De una manera alternativa, el polvo seco puede estar contenido en un depósito en un dispositivo de inhalación de polvo seco en múltiples dosis adaptado para suministrar, por ejemplo, de 3 a 25 miligramos de polvo seco por accionamiento.

En la forma de partículas finamente divididas del medicamento, y en la composición en aerosol, en donde el ingrediente activo está presente en forma de partículas, el ingrediente activo puede tener un diámetro de partícula promedio de hasta aproximadamente 10 micras, por ejemplo de 0.1 a 5 micras, de 1 a 5 micras. El vehículo en partículas, cuando está presente, en general tiene un diámetro de partícula máximo de hasta 300 micras, de preferencia de hasta 212 micras, y de una manera conveniente, tiene un diámetro de partícula promedio de 40 a 100 micras, por ejemplo de 50 a 75 micras. El tamaño de partículas del ingrediente activo, y aquél de un vehículo en partículas, cuando está presente en las composiciones en polvo seco, se puede reducir hasta el nivel deseado mediante métodos convencionales, por ejemplo mediante molienda en un molino de chorro de aire, en un molino de bolas, o en un molino vibrador, tamización, microprecipitación, secado por pulverización, liofilización, o cristalización controlada a partir de solventes convencionales o a partir de un medio súper-crítico.

El medicamento puede ser una formulación de liberación controlada comprendiendo partículas finamente divididas de (A) y (B) dentro de un material de matriz hidrofóbico, por ejemplo comprendiendo estearato de magnesio, por ejemplo del 0.01 al 1.5% de estearato de magnesio, o como se describe en la Solicitud de Patente Internacional No. WO 01/76575, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

El medicamento inhalable se puede administrar utilizando un dispositivo de inhalación adecuado para la forma inhalable, siendo estos

dispositivos bien conocidos en la materia. De conformidad con lo anterior, la invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende un medicamento o una composición farmacéutica, como se describe anteriormente en la presente, en una forma inhalable como se describe anteriormente en la presente, en asociación con uno o más dispositivos para inhalación. En un aspecto adicional, la invención proporciona un dispositivo para inhalación, o un paquete de dos o más dispositivos para inhalación, conteniendo un medicamento o una composición farmacéutica como se describe anteriormente en la presente, en una forma inhalable como se describe anteriormente en la presente.

Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una composición en aerosol, el dispositivo para inhalación puede ser un frasco de aerosol provisto con una válvula adaptada para suministrar una dosis medida, tal como de 10 a 100 microlitros, por ejemplo de 25 a 50 microlitros, de la composición, es decir, un dispositivo conocido como un inhalador de dosis medida. Los frascos de aerosol y procedimientos adecuados para contener dentro de ellos las composiciones en aerosol bajo presión, son bien conocidos por los expertos en la técnica de la terapia de inhalación. Por ejemplo, se puede administrar una composición en aerosol a partir de una lata recubierta, por ejemplo como se describe en el documento EP 0622992 A.

Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una dispersión acuosa, orgánica, o acuosa/orgánica nebulizable, el dispositivo para inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un



nebulizador neumático convencional, tal como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, el cual puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 mililitros, comúnmente de 1 a 10 mililitros de la dispersión; o un nebulizador manual, algunas veces referido como un inhalador de niebla suave o de rocío suave, por ejemplo un dispositivo electrónicamente controlado, tal como un AERx (Aradigm, US) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim), el cual permite tener volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo de 10 a 100 microlitros, que los nebulizadores convencionales.

Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es la forma de partículas finamente divididas, el dispositivo para inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo para inhalación de polvo seco adaptado para suministrar polvo seco desde una cápsula o ampolla que contenga un polvo seco comprendiendo una unidad de dosificación de (A) y (B), o un dispositivo para inhalación de polvo seco en múltiples dosis (MDPI), adaptado para suministrar, por ejemplo, de 3 a 25 miligramos de polvo seco comprendiendo una unidad de dosificación de (A) y (B) por accionamiento. La formulación del polvo seco de preferencia contiene a los ingredientes activos opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de una distribución de tamaños de partículas deseada, y un compuesto que ayude a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo estearato de magnesio. Los dispositivos para inhalación de polvo seco adecuados son bien conocidos. Por ejemplo, un dispositivo adecuado para el

suministro de polvo seco en una forma encapsulada, es el descrito en el documento US 3991761, aunque un dispositivo MDPI adecuado es el descrito en el documento WO 97/20589.

El medicamento de la invención de preferencia es una
5 composición farmacéutica que comprende una mezcla de (A) como se define anteriormente en la presente, y (B) como se define anteriormente en la presente, de preferencia junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable como se describe anteriormente en la presente. La proporción molar de (A) a (B) puede ser, en general, de
10 100:1 a 1:300, por ejemplo de 50:1 a 1:100, o de 20:1 a 1:50, de preferencia de 10:1 a 1:20, más preferiblemente de 5:1 a 1:10, de 3:1 a 1:7, ó de 2:1 a 1:2. El compuesto (A) y el compuesto (B) se pueden administrar por separado en la misma proporción.

Una dosis diaria adecuada del compuesto (A), en particular como
15 la sal de bromuro, para inhalación, puede ser de 10 microgramos a 2,000 microgramos, de preferencia de 60 a 1,000 microgramos, y en especial de 80 a 800 microgramos, por ejemplo de 20 a 500 microgramos.

Una dosis diaria adecuada del compuesto (B) para inhalación
20 puede ser de 10 microgramos a 2,000 microgramos, por ejemplo de 10 a 1,500 microgramos, de 10 a 1,000 microgramos, de preferencia de 20 a 800 microgramos, por ejemplo de 20 a 600 microgramos, ó de 20 a 500 microgramos.

Una dosis unitaria adecuada del compuesto (A), en particular
25 como la sal de bromuro, puede ser de 10 microgramos a 2,000

microgramos, de preferencia de 60 a 1,000 microgramos, en especial de 80 a 800 microgramos, por ejemplo de 20 a 500 microgramos.

Una dosis unitaria adecuada del compuesto (B) puede ser de 10 microgramos a 2,000 microgramos, por ejemplo de 10 a 1,500 microgramos, de 10 a 1,000 microgramos, de preferencia de 20 a 800 microgramos, por ejemplo de 20 a 600 microgramos, o de 20 a 500 microgramos.

Estas dosis unitarias se pueden administrar una o dos veces al día, de acuerdo con las dosis diarias mencionadas anteriormente en la presente. Se prefiere una sola dosis. La unidad precisa y la dosis diaria utilizada, por supuesto, dependerán de la condición que se vaya a tratar, del paciente, y de la eficiencia del dispositivo para inhalación.

En una modalidad preferida de la invención, el medicamento de la invención es una composición farmacéutica que es un polvo seco en una cápsula conteniendo una dosis unitaria de (A) y (B), por ejemplo para inhalación desde un inhalador de una sola cápsula, conteniendo la cápsula adecuadamente una dosis unitaria de (A), por ejemplo como se describe anteriormente en la presente, y una dosis unitaria de (B), por ejemplo como se describe anteriormente en la presente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable como se describe anteriormente en la presente, en una cantidad para llevar el peso total del polvo seco por cápsula hasta entre 5 miligramos y 50 miligramos, por ejemplo 5 miligramos, 10 miligramos, 15 miligramos, 20 miligramos, 25 miligramos, 30 miligramos, 35 miligramos, 40 miligramos, 45 miligramos, ó 50 miligramos.

En otra modalidad preferida de la invención, el medicamento de la invención es una composición farmacéutica que es un polvo seco para administrarse desde un depósito de un inhalador de polvo seco en múltiples dosis adaptado para suministrar, por ejemplo, de 3 miligramos a 25 miligramos de polvo conteniendo una dosis unitaria de (A) y (B) por accionamiento, por ejemplo, en donde (A) está en la forma de la sal de maleato, un polvo comprendiendo, en peso, de 20 a 2,000 partes, por ejemplo de 60 a 1,000 partes, de 100 a 500 partes, o de 100 a 300 partes de (A); de 25 a 800 partes, por ejemplo de 25 a 500 partes, de 50 a 400 partes, ó de 100 a 400 partes de (B); de 0.2 a 1 parte de estearato de magnesio, y de 2,000 a 25,000 partes, por ejemplo de 4,000 a 15,000 partes, o de 4,000 a 10,000 partes de un vehículo farmacéuticamente aceptable como se describe anteriormente en la presente.

En una modalidad preferida adicional de la invención, el medicamento de la invención es una composición farmacéutica que es un aerosol que comprende (A) y (B), por ejemplo en una proporción como se describe anteriormente en la presente, en un propelente como se describe anteriormente en la presente, opcionalmente junto con un tensoactivo y/o un agente de volumen y/o un co-solvente, tal como etanol como se describe anteriormente en la presente, para administrarse desde un inhalador de dosis medida adaptado para suministrar una cantidad de aerosol conteniendo una dosis unitaria de (A) y una dosis unitaria de (B), o una fracción conocida de una dosis unitaria de (A) y una fracción conocida de una dosis unitaria de (B), por accionamiento. Por consiguiente, por ejemplo, si el inhalador suministra

90/85

la mitad de las dosis unitarias de (A) y (B) por accionamiento, las dosis unitarias se pueden administrar mediante dos accionamientos del inhalador.

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un
5 estuche farmacéutico que comprende (A) y (B) como se definen
anteriormente en la presente, en formas de dosificación unitaria
separadas, siendo estas formas adecuadas para la administración de (A)
y (B) en cantidades efectivas. Este estuche adecuadamente comprende
además uno o más dispositivos de inhalación para la administración de
10 (A) y (B). Por ejemplo, el estuche puede comprender uno o más
dispositivos de inhalación de polvo seco adaptados para suministrar
polvo seco desde una cápsula, junto con cápsulas que contengan un
polvo seco comprendiendo una unidad de dosificación de (A), y cápsulas
que contengan un polvo seco comprendiendo una unidad de dosificación
15 de (B). En otro ejemplo, el estuche puede comprender un dispositivo
para inhalación de polvo seco en múltiples dosis que contenga en su
depósito un polvo seco comprendiendo (A), y un dispositivo para
inhalación de polvo seco en múltiples dosis que contengan en su
depósito un polvo seco comprendiendo (B). En un ejemplo adicional, el
20 estuche puede comprender un inhalador de dosis medida que contenga
un aerosol comprendiendo (A) en un propelente, y un inhalador de dosis
medida que contenga un aerosol comprendiendo (B) en un propelente.

Los medicamentos de la invención son convenientes en el
tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías
25 respiratorias, exhibiendo propiedades broncodilatadoras y

antiinflamatorias altamente efectivas. Por ejemplo, es posible utilizar la terapia de combinación de la invención para reducir las dosificaciones de (A) ó (B) requeridas para un efecto terapéutico dado, comparándose con las requeridas utilizando el tratamiento con cualquiera de (A) ó (B) solos, minimizando de esta manera la posibilidad de efectos secundarios indeseables. Adicionalmente, utilizando las combinaciones de la invención, en particular utilizando las composiciones que contienen (A) y (B), se pueden preparar medicamentos que tengan un rápido establecimiento de acción y una larga duración de acción. Más aún, utilizando esta terapia de combinación, se pueden preparar medicamentos que den como resultado una mejora significativa en la función pulmonar. En otro aspecto, utilizando la terapia de combinación de la invención, se pueden preparar medicamentos que proporcionen un control efectivo de las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, o una reducción en las exacerbaciones de tales enfermedades. En un aspecto adicional, utilizando las composiciones de la invención que contengan (A) y (B), se pueden preparar medicamentos que reduzcan o eliminen la necesidad de un tratamiento con medicamentos de rescate de corta acción, tales como salbutamol o terbutalina; por consiguiente, las composiciones de la invención que contienen (A) y (B), facilitan el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias con un solo medicamento.

El tratamiento de las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias de conformidad con la invención, puede ser un

tratamiento sintomático o profiláctico. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico), asma
5 leve, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, y asma inducido en seguida de infección bacteriana. Se debe entender que el tratamiento de asma también abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo, y que sean
10 diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una categoría de paciente establecida de importante preocupación médica y ahora identificada con frecuencia como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de bebé jadeante").

15 La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, por una mejora en la función pulmonar o una mejor hiperreactividad de las vías respiratorias. Además, se puede evidenciar por un requerimiento
20 reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo antiinflamatoria (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma puede ser aparente en particular en sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El
25 "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común a

un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente las 4 y las 6 a.m., es decir, en un tiempo por lo regular sustancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática previamente administrada.

5 Otras enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda/de adultos (ALI), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos/aguda (ARDS), fibrosis cística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de las vías respiratorias, o del
10 pulmón (COPD, COAD, ó COLD), incluyendo bronquitis crónica y enfisema, bronquiectasia y exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular otra terapia con fármacos inhalados. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente
15 invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, con frecuencia acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis,
20 calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, y bisinosis.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

Compuesto A1

Bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio (glicopirrolato)
25

Este compuesto está comercialmente disponible como un racemato, o se prepara empleando los procedimientos descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. US 2958062.

Compuesto B1

- 5 **Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona**

Este compuesto se prepara empleando los procedimientos descritos en la Solicitud de Patente Internacional No. WO 2000/075114.

Compuestos B2 a B6

- 10 **4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-{2-[4-(4-fenil-butoxi)-fenil]-etil-amino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona, 7-[(R)-2-(1,1-dimetil-2-fenil-etil-amino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona, formato de 4-hidroxi-7-((R)-1-hidroxi-2-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-etil-amino]-etil)-3H-benzotiazol-2-ona, 7-[(R)-2-((1S,2S)-2-benciloxi-ciclopentil-amino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona, y 7-[(R)-2-((1R,2R)-2-bencil-oxi-ciclopentil-amino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona, respectivamente.**
- 15

Estos compuestos se preparan empleando los procedimientos descritos en la Solicitud de Patente Internacional No. WO 2004/16601.

- 20 **Ejemplos 1 a 60**

- Se preparan cápsulas de gelatina adecuadas para utilizarse en un inhalador de cápsulas, tal como el descrito en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3991761 y en la Patente Europea Número EP 1270034, conteniendo cada cápsula un polvo seco obtenido
- 25 mediante la mezcla del Compuesto A1 y el Compuesto B1, los cuales se

85
96

hayan molido hasta un diámetro de partícula promedio de 1 a 5 micras, y monohidrato de lactosa con un diámetro de partículas menor a 212 micras, siendo las cantidades como se muestran en la siguiente Tabla 1:

TABLA 1

5

10

15

20

25

Ejemplo	Compuesto A1 (Partes)	Compuesto B1 (Partes)	Lactosa (Partes)
1	20	100	19880
2	40	100	19860
3	80	100	19820
4	100	100	19800
5	120	100	19780
6	140	100	19760
7	160	100	19740
8	180	100	19720
9	200	100	19700
10	220	100	19680
11	240	100	19660
12	300	100	19600
13	500	100	19400
14	1000	100	18900
15	2000	100	19700
16	20	100	24880
17	40	100	24860

98
91

5

10

15

20

25

Ejemplo	Compuesto A1 (Partes)	Compuesto B1 (Partes)	Lactosa (Partes)
18	80	100	24820
19	100	100	24800
20	120	100	24780
21	140	100	24760
22	160	100	24740
23	180	100	24720
24	200	100	24700
25	220	100	24680
26	240	100	24660
27	300	100	24600
28	500	100	24400
29	1000	100	23900
30	2000	100	22900
31	20	200	14780
32	40	200	14760
33	80	200	14720
34	100	200	14700
35	120	200	14680
36	140	200	14660
37	160	200	14640
38	180	200	14620
39	200	200	14600

97
92.

5

10

15

20

25

Ejemplo	Compuesto A1 (Partes)	Compuesto B1 (Partes)	Lactosa (Partes)
40	220	200	14580
41	240	200	14560
42	300	200	14500
43	500	200	14300
44	1000	200	13800
45	2000	200	12800
46	20	200	24780
47	40	200	24760
48	80	200	24720
49	100	200	24700
50	120	200	24680
51	140	200	24660
52	160	200	24640
53	180	200	24620
54	200	200	24600
55	220	200	24580
56	240	200	24560
57	300	200	24500
58	500	200	24300
59	1000	200	23800
60	2000	200	22800

98
a3

Ejemplos 61 a 105

Se prepara un polvo seco adecuado para suministrarse desde el depósito del inhalador de múltiples dosis descrito en el documento WO 97/20589, mezclando el Compuesto A1 y el Compuesto B2, los cuales se
5 han molido hasta un diámetro de partícula promedio de 1 a 5 micras, y monohidrato de lactosa con un diámetro de partículas menor a 212 micras, siendo las cantidades como se muestran en la siguiente Tabla 2:

TABLA 2

10	Ejemplo	Compuesto A1 (Partes)	Compuesto B2 (Partes)	Lactosa (Partes)
	61	20	100	4880
	62	40	100	4860
	63	80	100	4820
	64	100	100	4800
15	65	120	100	4780
	66	140	100	4760
	67	160	100	4740
	68	180	100	4720
	69	200	100	4700
20	70	220	100	4680
	71	240	100	4660
	72	300	100	4600
	73	500	100	4400
25	74	1000	100	3900

94.

5

10

15

20

25

Ejemplo	Compuesto A1 (Partes)	Compuesto B2 (Partes)	Lactosa (Partes)
75	2000	100	2900
76	20	200	9780
77	40	200	9760
78	80	200	9720
79	100	200	9700
80	120	200	9680
81	140	200	9660
82	160	200	9640
83	180	200	9620
84	200	200	9600
85	220	200	9580
86	240	200	9560
87	300	200	9500
88	500	200	9300
89	1000	200	8800
90	2000	200	7800
91	20	250	14730
92	40	250	14710
93	80	250	14670
94	100	250	14650
95	120	250	14630
96	140	250	14610

100
95

5

10

Ejemplo	Compuesto A1 (Partes)	Compuesto B2 (Partes)	Lactosa (Partes)
97	180	250	14590
98	180	250	14570
99	200	250	14550
100	220	250	14530
101	240	250	14510
102	300	250	14450
103	500	250	14250
104	1000	250	13750
105	2000	250	12750

Ejemplos 106 a 150

Se prepara un polvo seco adecuado para suministrarse desde el depósito del inhalador de múltiples dosis descrito en el documento WO 97/20589, mezclando el Compuesto A1 y el Compuesto B3, que se hayan molido hasta un diámetro de partícula promedio de 1 a 5 micras, y monohidrato de lactosa con un diámetro de partículas menor a 212 micras, siendo las cantidades como se muestran en la Tabla 2, pero conteniendo también el 0.5 por ciento de estearato de magnesio en peso.

Ejemplos 151 a 195

Se prepara un polvo seco adecuado para suministrarse desde el depósito del inhalador de múltiples dosis descrito en el documento WO 97/20589, mezclando el Compuesto A1 y el Compuesto B3, que se

107
96

hayan molido hasta un diámetro de partícula promedio de 1 a 5 micras, y monohidrato de lactosa con un diámetro de partículas menor a 212 micras, siendo las cantidades como se muestran en la Tabla 2, pero conteniendo también el 1 por ciento de estearato de magnesio en peso.

5 **Ejemplos 196 a 213**

Se preparan formulaciones en aerosol mediante la dosificación de los ingredientes activos micronizados, el Compuesto A1 y el Compuesto B4, y si se requiere, lactosa como agente de volumen, en un frasco, sellando el frasco con una válvula medidora, inyectando el etanol/propelente y el tensoactivo opcional previamente mezclados en el frasco a través de la válvula, y se sometiendo al frasco a energía ultrasónica para dispersar las partículas sólidas. Los componentes y las cantidades utilizados se muestran en la siguiente Tabla 3:

TABLA 3

15

20

25

Ej.	Comp.A1 (Partes)	Comp.B4 (Partes)	HFA134a (Partes)	HFA227 (Partes)	Etanol (Partes)	OA (Partes)	Lactosa (Partes)
196	2	10	36500	60750	2500	-	70
197	4	10	3410	6340	230	0.3	-
198	8	10	97000	-	2500	-	90
199	10	10	30500	67000	2500	0.5	100
200	12	10	3150	6550	250	1	-
201	14	10	3700	6050	250	0.8	-
202	16	10	3800	5900	230	0.4	-
203	18	10	4700	5050	250	1	-

102.
97

5

10

Ej.	Comp.A1 (Partes)	Comp.B4 (Partes)	HFA134a (Partes)	HFA227 (Partes)	Etanol (Partes)	OA (Partes)	Lactosa (Partes)
204	20	20	3600	6150	225	1	-
205	22	20	3500	6200	230	1	-
206	24	20	98000	-	2500	1	-
207	30	20	3900	5900	250	1	-
208	2	20	30000	67000	2250	0.2	90
209	10	20	3500	6200	250	0.5	-
210	14	20	3200	6500	230	1	-
211	18	20	3100	6200	225	0.8	-
212	20	20	3150	6100	225	1	-
213	24	20	30000	60000	2000	0.8	-

15 **Ejemplos 214 a 223**

20

Se preparan formulaciones en aerosol mediante la dosificación de los ingredientes activos micronizados, el Compuesto A1 y el Compuesto B5, y si se requiere, lactosa como agente de volumen, en un frasco, sellando el frasco con una válvula medidora, inyectando el etanol/propelente y el tensoactivo opcional previamente mezclados en el frasco a través de la válvula, y sometiendo al frasco a energía ultrasónica para dispersar las partículas sólidas. Los componentes y las cantidades utilizados se muestran en la siguiente Tabla 4:

98
103

TABLA 4

	Ej.	Comp.A1 (Partes)	Comp.B5 (Partes)	HFA134a (Partes)	HFA227 (Partes)	Etanol (Partes)	OA (Partes)	Lactosa (Partes)
	214	4	10	34000	63000	2250	0.3	50
5	215	8	10	92000	-	2500	0.5	70
	216	12	10	3000	5500	200	-	-
	217	16	10	2500	5000	200	0.3	-
	218	20	10	2000	3000	150	0.2	-
	219	30	10	2000	2000	150	0.2	-
10	220	8	20	20000	25000	1500	0.2	-
	221	12	20	2500	2500	200	0.2	-
	222	20	20	2000	2000	150	0.2	-
	223	30	20	20000	20000	1500	0.2	-

15 **Ejemplos 224 a 233**

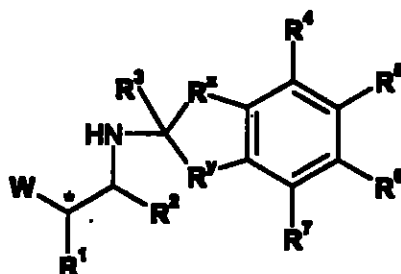
Se repite el procedimiento de los Ejemplos 214 a 223, pero reemplazando el Compuesto B5 con el Compuesto B6, utilizando las cantidades mostradas en la Tabla 4 anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende, por separado o juntos:

(A) glicopirrolato; y

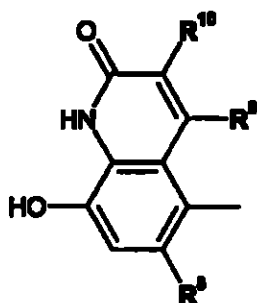
5 (B) ya sea un compuesto de fórmula I:



10

en forma libre o sal o solvato, en donde:

W es un grupo de fórmula:



15

R^x y R^y son ambos $-CH_2-$ ó $-(CH_2)_2-$;

R^1 es hidrógeno, hidroxil, ó alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono;

20 R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxil, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por uno o más átomos de halógeno o

25

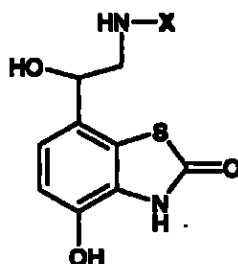
uno o más grupos hidroxilo o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por uno o más heteroátomos, alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, trialkilsililo, carboxi, alcoxycarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, ó $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, en donde
 5 R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,

ó R^4 y R^5 , R^6 y R^8 , ó R^8 y R^7 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, significan un anillo carbocíclico de 5, 6, ó 7 miembros, o un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros; y

10 R^8 , R^9 , y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o un compuesto de fórmula II:

15



en forma libre o sal o solvato, en donde:

X es $-\text{R}^{13}-\text{Ar}-\text{R}^{14}$ ó $-\text{R}^{15}-\text{Y}$;

20

Ar significa un grupo fenileno opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, fenilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por fenilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por fenilo, fenilo
 25 sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, o por fenilo

sustituido por alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono;

R^{13} y R^{14} están unidos a los átomos de carbono adyacentes de Ar,
y

ya sea que R^{13} es alquileo de 1 a 10 átomos de carbono y R^{14} es
5 hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos
de carbono, o halógeno,

o bien, R^{13} y R^{14} , junto con los átomos de carbono de Ar con los
que están unidos, significan un anillo cicloalifático de 5, 6, ó 7
miembros;

10 R^{16} es un enlace o alquileo de 1 a 10 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por hidroxí, alcoxi de 1 a 10 átomos de
carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 14
átomos de carbono; e

Y es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos
15 de carbono, alquénilo de 2 a 10 átomos de carbono, o alquínilo de 2 a
10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, ciano, hidroxí,
alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de
carbono, o haloalquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente fusionado
20 con uno o más anillos de benceno, y opcionalmente sustituido por
alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de
carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14
átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, o arilo de
6 a 10 átomos de carbono, en donde cicloalquilo de 3 a 10 átomos de
25 carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14

átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono están opcionalmente sustituidos por halo, hidroxil, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

5 arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, hidroxil, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 10 átomos de carbono, fenoxil, alquiltio de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos
10 un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre del anillo, o por $NR^{16}R^{17}$, en donde R^{16} y R^{17} son cada uno independientemente alquilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxil, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, o fenilo, o R^{16} puede ser adicionalmente hidrógeno;

15 fenoxil opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, o por fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono;

 un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos
20 un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre del anillo, estando este anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, aralquiloxi de 7 a 14 átomos de carbono,
25 alcóxicarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, o un heterociclilo de 4 a

10 miembros-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

-NR¹⁸R¹⁹, en donde R¹⁸ es hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, y R¹⁹ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, ó R¹⁹ es arilo de 6 a 10 átomos de carbono
5 opcionalmente sustituido por halógeno, o R¹⁹ es un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre del anillo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido por fenilo o por fenilo sustituido por halógeno, o R¹⁹ es arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alquilamino de 1 a
10 10 átomos de carbono o por di(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono)amino;

-SR²⁰, en donde R²⁰ es arilo de 6 a 10 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos
15 de carbono, o haloalquilo de 1 a 10 átomos de carbono; o

-CONHR²¹, en donde R²¹ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

para su administración simultánea, en secuencia, o separada, en
20 el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

2. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es una composición farmacéutica que comprende una mezcla de cantidades efectivas de (A) y (B), opcionalmente junto con por lo menos
25 un vehículo farmacéuticamente aceptable.

~~104~~
164

3. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde:

(B) es un compuesto de fórmula I como se define anteriormente en la presente,

5 en donde R^8 , R^9 , y R^{10} son cada uno H, R^1 es OH, R^2 y R^3 son cada uno H, y

(i) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno CH_3O- , y R^5 y R^6 son cada uno H;

(ii) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 son cada uno CH_3CH_2- ;

(iii) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 son cada uno CH_3- ;

(iv) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno CH_3CH_2- , y R^5 y R^6 son cada uno H;

15 (v) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 significan juntos $-(CH_2)_4-$;

(vi) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 significan juntos $-O(CH_2)_2O-$;

20 (vii) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 son cada uno $CH_3(CH_2)_3-$;

(viii) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 son cada uno $CH_3(CH_2)_2-$;

(ix) R^x y R^y son ambos $-(CH_2)_2-$, y R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno H; o

25 (x) R^x y R^y son ambos $-CH_2-$, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y

H0
105

R^6 son cada uno CH_3OCH_2- ; ó

(B) es un compuesto de fórmula II como se define anteriormente en la presente,

en donde: X es $-\text{R}^{13}-\text{Ar}-\text{R}^{14}$ ó $-\text{R}^{15}-\text{Y}$;

5 Ar significa un grupo fenileno opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, o por alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por fenilo;

R^{13} y R^{14} están unidos a los átomos de carbono adyacentes de Ar,
10 y

ya sea que R^{13} es alquileno de 1 a 10 átomos de carbono y R^{14} es hidrógeno,

o bien, R^{13} y R^{14} , junto con los átomos de carbono de Ar con los que están unidos, significan un anillo cicloalifático de 5, 6, ó 7
15 miembros;

R^{15} es un enlace o alquileno de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxi, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono; e

Y es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos
20 de carbono, o alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente fusionado con uno o más anillos de benceno, y opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono
25 opcionalmente sustituido por halo, o por arilo de 6 a 10 átomos de

carbono opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono; arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, fenoxi, alquiltio de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno del anillo, o por $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, en donde R^{16} y R^{17} son cada uno independientemente alquilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o fenilo, o R^{16} puede ser adicionalmente hidrógeno; fenoxi opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono; un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno u oxígeno del anillo, estando este anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, o por un heterociclo de 4 a 10 miembros-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono; $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, en donde R^{18} es hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, y R^{19} es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, o R^{19} es un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno u oxígeno del anillo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido por fenilo sustituido por halógeno, ó R^{18} es arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por di(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono)amino; $-\text{SR}^{20}$, en donde R^{20} es arilo de 6 a 10 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno o haloalquilo de 1 a 10 átomos de carbono; o $-\text{CONHR}^{21}$, en donde R^{21} es cicloalquilo de 3 a 10

412
107.

átomos de carbono o anillo de 6 a 10 átomos de carbono.

4. Un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

(B) es un compuesto de fórmula I seleccionado a partir del grupo que consiste en

8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(indan-2-il-amino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dimetoxi-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-metoxi-metoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona,

8-hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona,

5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

clorhidrato de (S)-5-[2-(4,7-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

clorhidrato de 5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclo-hepten-7-il-amino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

clorhidrato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-

hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

(R)-8-hidroxi-5-[(S)-1-hidroxi-2-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-
5 quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta-[b]-naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, y

5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta-[b]-naftalen-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona;
10

(B) es un compuesto de fórmula II seleccionado a partir del grupo que consiste de

4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-{2-[4-(4-fenil-butoxi)-fenil]-etil-amino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona;

7-[(R)-2-(1,1-dimetil-2-fenil-etil-amino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
15

formato de 4-hidroxi-7-[(R)-1-hidroxi-2-{2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil-amino}-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;

7-[(R)-2-((1S,2S)-2-benciloxi-ciclopentil-amino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzo-tiazol-2-ona; y
20

7-[(R)-2-((1S,2R)-2-benciloxi-ciclopentil-amino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona.

5. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el glicopirrolato es un racemato.

25 6. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en

~~109~~

donde el glicopirrolato es un solo enantiómero.

7. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el glicopirrolato es bromuro de (3S,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio ó bromuro de (3R,2'R)-3-
5 [(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio.

8. Un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual contiene además por lo menos una sustancia de fármaco que es una sustancia de fármaco antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, descongestionante, o anti-tusiva.

10 9. Un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual está en una forma inhalable, y es:

(i) un aerosol que comprende una mezcla de (A) y (B) en solución o dispersión en un propelente; o

(ii) una combinación de un aerosol que contiene (A) en solución
15 o dispersión en un propelente, con un aerosol que contiene (B) en solución o dispersión en un propelente; o

(iii) una composición nebulizable que comprende una dispersión de (A) y (B) en un medio acuoso, orgánico, o acuoso/orgánico; o

(iv) una combinación de una dispersión de (A) en un medio
20 acuoso, orgánico, o acuoso/orgánico, con una dispersión de (B) en un medio acuoso, orgánico, o acuoso/orgánico.

10. Un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde (A) y/o (B) están presentes en una forma inhalable como un polvo seco comprendiendo (A) y/o (B)
25 finamente divididos, opcionalmente junto con por lo menos un vehículo

farmacéuticamente aceptable en partículas.

11. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, en donde (A) y/o (B) tiene un diámetro de partícula promedio de hasta 10 micras.

5 12. Un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proporción molar de (A) a (B) es de 100:1 a 1:300, de preferencia de 50:1 a 1:100, más preferiblemente de 10:1 a 1:20.

10 15. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 2, el cual es:

un polvo seco en una cápsula, conteniendo la cápsula una dosis unitaria de (A), una dosis unitaria de (B), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una cantidad para llevar el peso total de polvo seco por cápsula hasta entre 5 miligramos y 50 miligramos; o

15 un polvo seco que comprende, en peso, de 20 a 2,000 partes de (A) en la forma de la sal de maleato, de 25 a 800 partes de (B), y de 2,000 a 25,000 partes de un vehículo farmacéuticamente aceptable; o

un aerosol que comprende (A) y (B) en una proporción como se especifica anteriormente en la presente, en la reivindicación 1 ó 15, en un propelente, opcionalmente junto con un tensoactivo y/o un agente de volumen y/o un co-solvente adecuado para administrarse desde un inhalador de dosis medida adaptado para suministrar una cantidad de aerosol conteniendo una dosis unitaria de (A) y una dosis unitaria de (B), o una fracción conocida de una dosis unitaria de (A) y una fracción conocida de una dosis unitaria de (B), por accionamiento.

20

25

X16
111

14. El uso de (A) como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y (B) como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la preparación de un medicamento para terapia de combinación, mediante la administración simultánea, en
5 secuencia, o separada de (A) y (B) en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

14. El uso de (A) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y (B) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la preparación de un medicamento para
10 terapia de combinación, mediante la administración simultánea, en secuencia, o separada de (A) y (B) en el tratamiento de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó con la reivindicación 15, en donde (A) es un racemato.

15 17. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó con la reivindicación 15, en donde por lo menos uno de (A) y (B) es un solo enantiómero.

18. Un estuche farmacéutico, el cual comprende (A) y (B) como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 6, y 7, en
20 formas de dosificación unitaria separadas, siendo estas formas adecuadas para la administración de (A) y (B) en cantidades efectivas, junto con uno o más dispositivos de inhalación para la administración (A) y (B).

19. Un medicamento que comprende, por separado o juntos, (A)
25 un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, y (B)

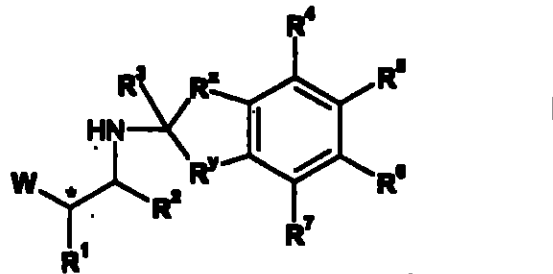
un compuesto de fórmula II como se define en la reivindicación 1, para su administración simultánea, en secuencia, o separada, en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, sustancialmente como se describe en la presente con referencia a cualquiera de los Ejemplos.

5

RESUMEN

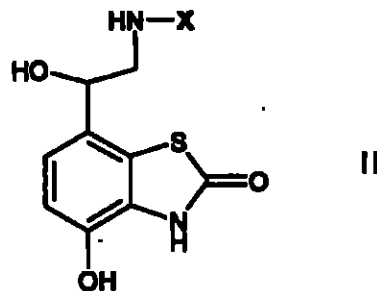
Un medicamento que comprende, por separado o juntos, (A) glicopirrolato y (B) ya sea un compuesto de fórmula I:

5



10 en forma libre o sal o solvato, en donde W, R^x, R^y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ tienen los significados indicados en la especificación, o un compuesto de fórmula II:

15



en forma libre o sal o solvato, en donde X tiene el significado indicado en la especificación, para su administración simultánea, en 20 secuencia, o separada, en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen (A) y (B).

PATENT COOPERATION TREATY

4-33780A Ho.05 114

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To,

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2005/005354

International filing date (day/month/year)
17.05.2005

Priority date (day/month/year)
18.05.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/402, A61K31/4704, A61K31/428, A61P11/00

Applicant
NOVARTIS AG

1 This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 86.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 23699 - 4485

Authorized Officer

Pacreu Largo, M

Telephone No. +49 89 23699-7851



115
120

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

116
125

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/a.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

122
117

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. The documents cited in the International Search Report are consecutively numbered D1-D11 in the order of their listing. If not indicated otherwise, reference is made to the passages cited in said ISR.
2. **Novelty, Art. 33(2) PCT**
The subject-matter of claims 1-19 is new in the sense of Article 33(2) PCT since a combination of glycopyrrolate and a compound of formula I or II as given in present claim 1 has not been previously disclosed in the prior art.
3. **Inventive step, Art. 33(3) PCT**
The closest prior art is considered to be D1 or D2 disclosing combinations of glycopyrrolate and a beta2 adrenoceptor agonist (albuterol or metaproterenol).

The problem to be solved appears to be the provision of alternative combinations of the M3 muscarinic receptor antagonist glycopyrrolate together with a beta2 adrenoceptor agonist.

The combinations claimed must be considered *prima facie* obvious since compounds of formula I and II are known to be beta2 adrenoceptor agonist and to have a bronchodilation effect (see D3, D4), and combinations of M3 muscarinic receptor antagonists together with beta2 adrenoceptor agonists have already been suggested in a plurality of documents (see D5-D11).

In the absence of appropriate evidence (e.g. experimental data) showing that the claimed combinations provide a surprising or unexpected effect, an inventive step cannot be acknowledged, Art. 33(3) PCT.

The applicant should further note that in the case of synergistic effects, these should be proven for every specific claimed combination.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/005354

123
118

Re Item VIII

Certain observations on the International application

Claim 19 contains a reference to the description (to the examples). According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PR/4 -33780A H1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/005354	International filing date (day/month/year) 17/05/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/05/2004
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 05 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1 Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2 ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).**3** ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).**4 With regard to the title,**

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

COMBINATIONS OF GLYCOPYRROLATE AND BETA2 ADRENOCEPTOR AGONISTS

5 With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6 With regard to the drawings,

- a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005354A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/402 A61K31/4704 A61K31/428 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CYDULKA R K ET AL: "EFFECTS OF COMBINED TREATMENT WITH GLYCOPYRROLATE AND ALBUTEROL IN ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE" ANNALS OF EMERGENCY MEDICINE, LANSING, MI, US, vol. 25, April 1995 (1995-04), pages 470-473, XP000979833 ISSN: 0196-0644 abstract ----- -/-	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

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

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

Date of the actual completion of the international search

11 August 2005

Date of mailing of the international search report

22/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Pacreu Largo, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005354

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TZELEPIS G ET AL: "COMPARISON OF NEBULIZED GLYCOPYRROLATE AND METAPROTERENOL IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE" EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, vol. 9, no. 8, 1996, pages 100-103, XP000979863 ISSN: 0903-1936 abstract -----	1-19
Y	WO 00/75114 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; CUENO) 14 December 2000 (2000-12-14) cited in the application pages 14-17; claims 1,3,12; compound 13 -----	1-19
Y	WO 2004/016601 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; CUENOD, BERNARD; FAIRHURST, ROBIN,) 26 February 2004 (2004-02-26) cited in the application pages 17-20; claims -----	1-19
Y	CALVO G M ET AL: "IS IT USEFUL TO ADD AN ANTICHOLINERGIC TREATMENT TO BETA2-ADRENERGIC MEDICATION IN ACUTE ASTHMA ATTACK" JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, BARCELONA, ES, vol. 8, no. 1, January 1998 (1998-01), pages 30-34, XP009018610 ISSN: 1018-9068 abstract -----	1-19
Y	NOORD VAN J A ET AL: "LONG-TERM TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH SALMETEROL AND THE ADDITIVE EFFECT OF IPRATROPIUM" EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, vol. 15, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 878-885, XP001021107 ISSN: 0903-1936 abstract -----	1-19
Y	WESSELING G ET AL: "COMPARISON OF THE EFFECTS OF ANTICHOLINERGIC AND BETA2-AGONIST AND COMBINATION THERAPY ON RESPIRATORY IMPEDANCE IN COPD" CHEST, THE COLLEGE, CHICAGO, IL, US, vol. 101, no. 1, 1992, pages 166-173, XP000913861 ISSN: 0012-3692 abstract -----	1-19
	----- -/-	

Form PCT/ISA-210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005354

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BACULARD A: "PLACE DU BRONCHODUAL DANS LE TRAITEMENT DE FOND DE L'ASTHME DE L'ENFANT BRONCHODUAL IN THE LONG-TERM TREATMENT OF CHILDREN WITH ASTHMA" ARCHIVES DE PEDIATRIE, ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 2, no. SUPPL 2, 1995, pages 149S-153S, XP009010409 ISSN: 0929-693X abstract -----	1-19
Y	BRIGGS D D ET AL: "Long-term pharmacologic management of patients with chronic obstructive pulmonary disease" CLINICAL CORNERSTONE, EXCERPTA MEDICA,, GB, vol. 6, no. 2, 2004, pages S17-S28, XP004825197 ISSN: 1098-3597 abstract page S23, last paragraph - page S24, paragraph 2; table VII -----	1-19
Y	CAZZOLA ET AL: "Incremental Benefit of Adding Oxitropium Bromide to Formoterol in Patients with Stable COPD" PULMONARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 12, 1999, pages 267-271, XP002210290 ISSN: 1094-5539 abstract -----	1-19
Y	US 2004/002548 A1 (BOZUNG KARL-HEINZ ET AL) 1 January 2004 (2004-01-01) the whole document -----	1-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) January 2004

127
122

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005354

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0075114 A	14-12-2000	AU 765919 B2	02-10-2003
		AU 5074500 A	28-12-2000
		BR 0011324 A	05-03-2002
		CA 2375810 A1	14-12-2000
		CN 1353692 A ,C	12-06-2002
		CZ 20014301 A3	13-03-2002
		WO 0075114 A1	14-12-2000
		EP 1183240 A1	06-03-2002
		HU 0201658 A2	28-08-2002
		JP 2003501417 T	14-01-2003
		MX PA01012474 A	04-06-2002
		NO 20015912 A	21-01-2002
		NZ 515669 A	30-01-2004
		PL 352100 A1	28-07-2003
		SK 17432001 A3	04-06-2002
		TR 200103497 T2	21-05-2002
		US 6878721 B1	12-04-2005
		US 2005153957 A1	14-07-2005
		ZA 200109931 A	05-06-2002
WO 2004016601 A	26-02-2004	AU 2003255400 A1	03-03-2004
		BR 0313723 A	02-08-2005
		CA 2493765 A1	26-02-2004
		WO 2004016601 A1	26-02-2004
		EP 1529038 A1	11-05-2005
US 2004002548 A1	01-01-2004	DE 19921693 A1	16-11-2000
		AT 245976 T	15-08-2003
		AU 775588 B2	05-08-2004
		AU 4754500 A	05-12-2000
		BG 106095 A	28-06-2002
		BR 0010498 A	26-02-2002
		CA 2368583 A1	23-11-2000
		CN 1350465 A	22-05-2002
		CZ 20014055 A3	13-02-2002
		DE 50003116 D1	04-09-2003
		DK 1178832 T3	03-11-2003
		EA 4657 B1	24-06-2004
		EE 200100594 A	17-02-2003
		WO 0069468 A1	23-11-2000
		EP 1178832 A1	13-02-2002
		EP 1327452 A2	16-07-2003
		ES 2203470 T3	16-04-2004
		HR 20010828 A1	28-02-2003
		HU 0201103 A2	28-09-2002
		JP 2002544239 T	24-12-2002
		MX PA01011400 A	04-06-2002
		NO 20015359 A	02-11-2001
		NZ 515596 A	31-10-2003
		PL 352131 A1	28-07-2003
		PT 1178832 T	31-12-2003
		SI 1178832 T1	31-12-2003
		SK 16372001 A3	05-03-2002
		TR 200103233 T2	22-04-2002
		US 2002115681 A1	22-08-2002
		US 6455524 B1	24-09-2002
		US 6433027 B1	13-08-2002
		ZA 200108942 A	26-08-2002

128
123

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☒

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edwin Navarro

Firma Responsable

Fecha 06-11-06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

OLARTE RAISBECK

061246

125 \$



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-113883-00000-0000
Fec: 2005-11-05 17:19:13 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tia: 11 PATENTEYS
Eve: 378 FASE NACIONAL

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

Folios: 128

18-12-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,
Suiza.Nacionalidad o Domicilio: SUIZALugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: STEPHEN PAUL COLLINGWOODDirección: Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Gran
BretañaNacionalidad o Domicilio: BRITANICA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005354Fecha Mayo 17, 2005Publicación Internacional No. WO 2005/110402Fecha Noviembre 24, 2005

6

Título (54) COMBINACIONES DE GLICOPIRROLATO Y AGONISTAS DEL
ADRENOCEPTOR-BETA2.Clasificación Internacional (51) A61K 31/402, 31/4704, 31/428, A61P 11/00.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Mayo 18, 2004

(31) Número de Solicitud

0411056.5

9

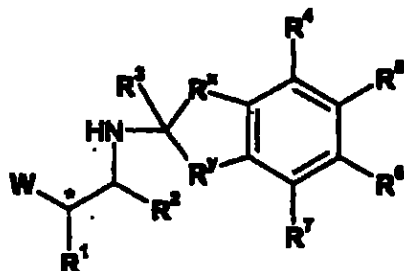
Comprobante de pago No. 06 - 86.183Fecha Noviembre 8, 2006

126-31
124**REIVINDICACIONES**

1. Un medicamento que comprende, por separado o juntos:

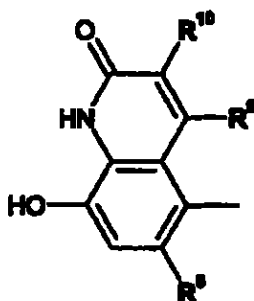
(A) glicopirrolato; y

(B) ya sea un compuesto de fórmula I:



en forma libre o sal o solvato, en donde:

W es un grupo de fórmula:



R^x y R^y son ambos $-CH_2-$ ó $-(CH_2)_2-$;

R^1 es hidrógeno, hidroxil, ó alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son cada uno Independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxil, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por uno o más átomos de halógeno o

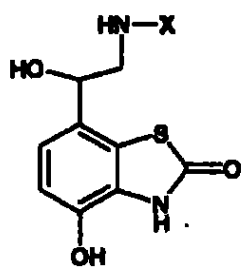
135
127

uno o más grupos hidroxí o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por uno o más heteroátomos, alquénilo de 2 a 10 átomos de carbono, trialquilsililo, carboxi, alcóxicarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, ó $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, en donde R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,

ó R^4 y R^5 , R^5 y R^6 , ó R^6 y R^7 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, significan un anillo carbocíclico de 5, 6, ó 7 miembros, o un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros; y

R^8 , R^9 , y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o un compuesto de fórmula II:



en forma libre o sal o solvato, en donde:

X es $-\text{R}^{13}-\text{Ar}-\text{R}^{14}$ ó $-\text{R}^{15}-\text{Y}$;

Ar significa un grupo fenileno opcionalmente sustituido por halo, hidroxí, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, fenilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por fenilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por fenilo, fenilo sustituido por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, o por fenilo

10/13

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

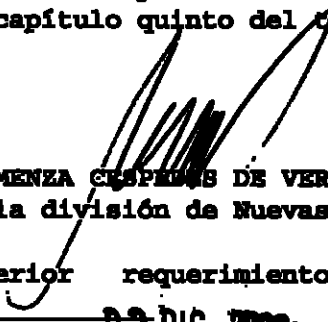
REFERENCIA	Radicación No.	06 113683
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/005354
	Fecha inicio fase nacional	18/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14656

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

1. Debe aclarar el número de reivindicaciones, por cuanto presentan inconsistencias en su numeración; refiérase a los folios 115 y 116 del documento presentado en fase nacional.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA GONZALEZ DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 DIC. 2006
aallvarado