

Q.F



Industria y Comercio

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

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06.121211

54. TÍTULO

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS
E INHIBIDORES DE PDE4

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

ALMIRALL PRODESFARMA S.A.

DOMICILIO

08022 BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-121211- -00000-0000
Fco 2006-11-30 17 41 34 Dep 2020 NUECREACIONES
Tg 11 PATENTERYII
3e 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios 106

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre **ALMIRALL PRODESFARMA S.A.**

sociedad constituida y existente bajo las leyes de España

Dirección Ronda del General Mitre 151
08022 Barcelona
España

Domicilio 08022 Barcelona
España

IDENTIFICACIÓN

C.C

☐

NIT

☐

C.E

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre **EMILIO FERRERO**

Dirección Carrera 4ª No 72-35

Teléfono 347 36 11

Fax 211 86 50

E-mail clientes@camyp.com

Domicilio Bogotá, Colombia

IDENTIFICACIÓN

C.C

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438 019 T P 31 929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Jordi GRAS ESCARDO**

c/ Roger de Flor 3

Atico

08018 Barcelona

España

3. **Hamish RYDER**

Pasaje Barnadas 18

E-08190 La Floresta

Sant Cugat del Vallés

Barcelona

España

2. **Jesus LLENAS CALVO**

Ganduxer 39, 5º 2ª

08021 Barcelona

España

4. **Pio ORVIZ DIAZ**

Avda Piscina 37

E-08198 Sant Cugat del Vallés

Barcelona

España

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/005836

Fecha: 31 de mayo de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/115462 A1

Fecha: 8 de diciembre de 2005

6

Título (54)

**COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS E
INHIBIDORES DE PDE4**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 45/00

A61K 31/439

A61K 31/167

A61K 31/137

A61P 11/00

A61P 11/06

A61P 11/08

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

ES

31 de mayo de 2004

P200401312

9

Comprobante de pago No.: 06-89,319

Fecha: 21 de noviembre de 2006

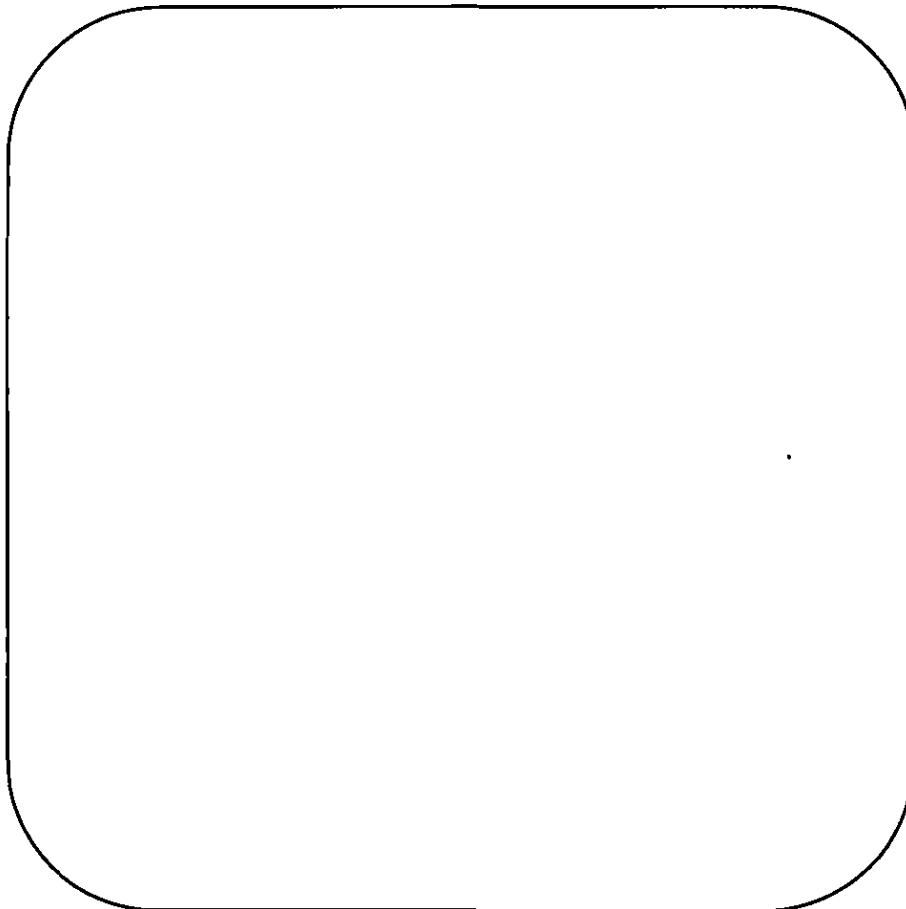
10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :


C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/115462 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

2654

4

6

11194
6921

CAVELIER, PERDOMO & CAVELIER

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

For patents, designs, trademarks, service marks, commercial names, ensigns.

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica y de servicio, nombres comerciales y enseññas.

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado(s) ALMIRALL PRODESFARMA, S.A. Compañía Española.....

domiciliado(s) en Ronda del General Mitre. 151, 08022 Barcelona, España.....

por el presente conferimos poder a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, para obtener el registro de patentes.....

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas y de servicio; el depósito de nombres comerciales y enseññas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; y c) para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 14 de mayo de 1999.....

en Barcelona, España.....

I (we), the undersigned ALMIRALL PRODESFARMA, S.A., Spanish body corporate.....

of Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, Spain.....

hereby grant to GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO and ERNESTO CAVELIER, domiciled at Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, Power of Attorney to obtain..... the registration of patent applications.....

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, models and designs; the registration of trademarks, collective and service marks; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) actions of opposition, cancellation, nullity, precautionary measures, granting of licenses; and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us); and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys-in-fact in or out of Court.

Given and signed this 14th day of May 1999.....

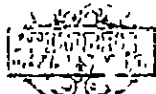
in Barcelona, Spain.....

NO AVAL
AND COMUL

m

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.
Manuel Bellósta Manuel López

5



2V7238295

LEGALIZACION.

COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA

Visto Bueno para legalizar el signo, firma y rúbrica de
D. SALVADOR CARBALLO CASADO-----
 Notario de esta ciudad, en legitimación de firmas de --
 D. Manuel Bellostas Sánchez y D. Manuel López González,
 puestas al pie de un Poder, expedido por "ALMIRALL PRO-
 DESFARMA, S.A.", de fecha 17 de Mayo de 1999.-----

Barcelona, 18 de mayo de 1999.



999

[Handwritten signature]

COMO NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA
 29 NOV 2006

José A. Marín Sánchez
 CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA
 AUTENTICACION N° 916

Barcelona, 25 de mayo de 1999

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA que el señor(a) José A. Marín Sánchez, que autoriza el presente documento, ejercía legalmente en la fecha alh expresada, las funciones de Censor del Colegio de Notarios de Cataluña, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este Consulado
 El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento

Derechos Cancelados US\$ 22 00

Impuesto de Timbre US\$ 7 00
 Derechos Consulares US\$ 15 00

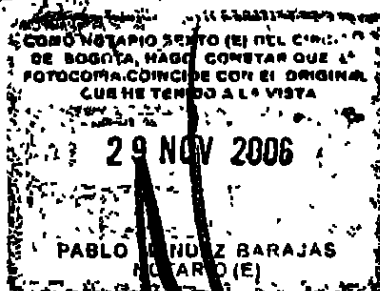
[Handwritten signature]
JOSE NOE RIOS MUÑOZ
 Cónsul General

PABLO MENDI Z BARAJAS
 NOTARIO (E)

LEGALIZATION

Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE:-----
Que por ser de mi conocidas reputo legítimas y auténticas las firma y rúbrica que anteceden de Don Manuel Bellostas Sánchez y de Don Manuel López González, efectuándose esta legitimación conforme al artículo 256 del Reglamento Notarial, o sea, que la mismo sólo se refiere a la legitimación de las firmas y no a su contenido, en concordancia con el párrafo tercero del apartado 2º del artículo 207 de dicho Reglamento, mediante ácta notarial, por mí autorizada en el día de hoy.-----
Anotado en mi Libro Indicador nº 5, Asiento nº 989 .-----
En Barcelona, a 17 MAYO 1999

17



Consular legalization is necessary:

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

OFICINA DE RELACIONES
EXTERNOES

11262202
Noe 2105

CON LA FIRMA ADECUADA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

RESPONSABLE DEL TRÁFICO

99 JUN - 6 PM 12/29

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

CORO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

29 NOV 2006

PABLO MENDEZ BARRALAS
NOTARIO (E)



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PASEO DE GRACIA 2 4º, 6º
08007 - BARCELONA

Nº 029

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA

CERTIFICA:

Que la Compañía Mercantil "ALMIRALL PRODESFARMA, SOCIEDAD ANONIMA" existe legalmente y está organizada de conformidad con las leyes de España, domiciliada en Barcelona Ronda Gral. Mitre Nº 151 y que actualmente cumple con su objeto social.

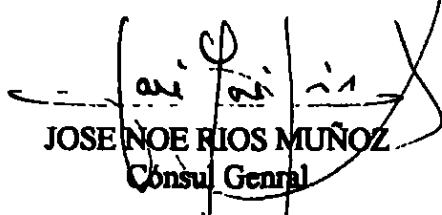
Que está registrada en el Registro Mercantil de Barcelona, en el Tomo 21.795, Folio 16, Hoja Nº B- 28.089, inscripción 6ª, con CIF Nº A-58869389.

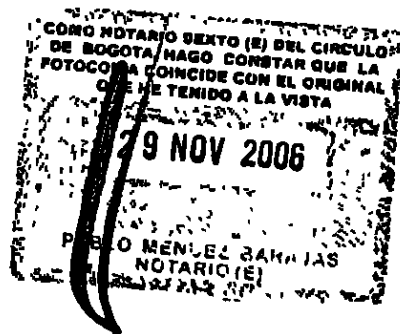
Que los señores Manuel Bellostas Sánchez, Jesús Beneito Puchades, Carlos Blanquer Fonquerne, Jose Manuel Dosilo Castro, Joan Figueras Carreras, Manuel López González, Angel Perez Martinez, David John Roberts y Jorge Salvat Filomeno desempeñan actualmente el cargo de Apoderados, actuando conjuntamente dos cualesquiera de ellos de la Sociedad y que tiene facultad suficiente para otorgar poderes y nombrar apoderados en el exterior.

Que todos los hechos anteriores me constan por haber tenido a la vista los documentos respectivos.

El Cónsul General de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

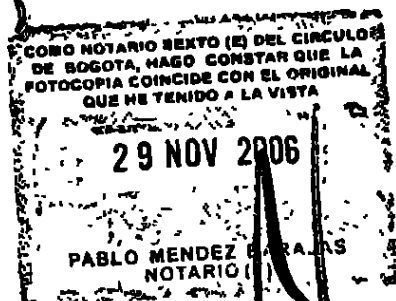
El presente certificado se expide a petición de los interesados en Barcelona, a los veinticinco (25) días del mes de mayo de mil novecientos noventa y nueve.


JOSE NOE RIOS MUÑOZ
Consul General



Pagado Impuesto de Timbre	US\$	7,00
Derechos Consulares	US\$	100,00

Almirall Prodesper
COW 111948010033



2622251
FIRMA APARECE EN EL
COMENTARIO DE SEMPENA
FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

99 JUN -4 PM 12:18

99 SE ASUME
REGISTRADURAS DEL TEXTO

7

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE www.cavelier-abogados.com
E-MAIL cavelier@colomsat.net.co

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

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

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Poderdante: ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

Poder conferido el: 14-05-99

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional N° 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

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

Señora Jefe,

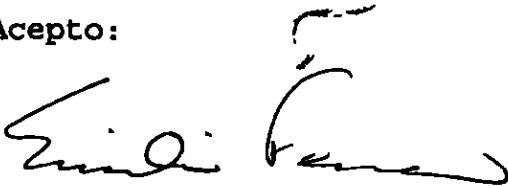


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

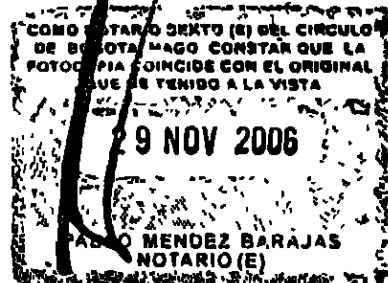
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Sede de Bogotá D. C.

22 JUN 2000

Ante M^{te} JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente,

[Firma manuscrita]

quien(ea) exhibió(eron) la(s) C

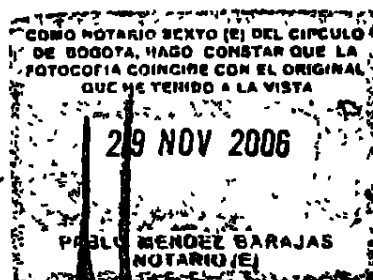
2877924
438019

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

832 - 31929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el tenorio del mismo es cierto.
Se firma esta diligencia.

[Firma manuscrita]



[Firma manuscrita]



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115462 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 45/00,
31/439, 31/167, 31/137, A61P 11/00, 11/06, 11/08

(74) Agent: R C SRINIVASAN, J. A Kemp & Co, 14 South
Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB)

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/005836

(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, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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: 31 May 2005 (31.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P200401312 31 May 2004 (31 05 2004) ES

(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, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Applicant (for all designated States except US): ALMI-
RALL PRODESFARMA S.A. [ES/ES], Ronda del Gen-
eral Mitre 151, E-08022 Barcelona (ES)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRAS ESCARDO, r
Jordi [ES/ES], c/ Roger de flor 3, Auco, E-08018
Barcelona (ES) LLENAS CALVO, Jesus [ES/ES],
Ganduxer 39, 5^o 2^a, E-08021 Barcelona (ES) RYDER,
Hamish [GB/ES], Pasaje Barnadas, 18, E-08190 La
Floresta Sant Cugat del Vallés (Barcelo, na) (ES). ORVIZ
DIAZ, Pio [ES/ES], Avda. Piscina 37, E-08198 Sant
Cugat del Vallés (Barcelona) (ES)

Published:
— with international search report

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

(54) Title: COMBINATIONS COMPRISING ANTIMUSCARINIC AGENTS AND PDE4 INHIBITORS

(57) Abstract: A combination which comprises (a) a PDE4 inhibitor and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1(3-phenoxypropyl)-1-azomabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid.

WO 2005/115462 A1

9

COMBINATIONS COMPRISING ANTIMUSCARINIC AGENTS AND PDE4 INHIBITORS

This application claims priority from Spanish patent application number P200401312 filed 31 May 2004, which is incorporated by reference.

The present invention relates to new combinations of certain antimuscarinic agents with PDE4 inhibitors and their use in the treatment of respiratory disorders.

BACKGROUND OF THE INVENTION

PDE4 inhibitors and antimuscarinic agents, in particular antagonists of M3 muscarinic receptors, are two classes of drugs useful in the treatment of respiratory disorders such as, asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD).

Although PDE4 inhibitors and antimuscarinic agents may be effective therapies, there exists a clinical need for asthma and COPD therapies having potent and selective action and having an advantageous profile of action.

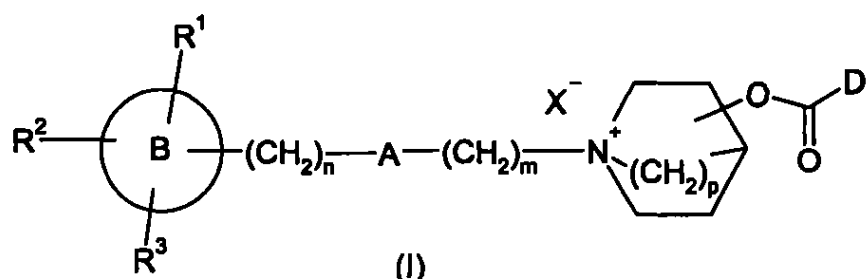
It is known that both classes of drugs can be used in combination

Combinations of drugs in which the active ingredients operate via different physiological pathways are known to be therapeutically useful. Frequently, the therapeutic advantage arises because the combination can achieve a therapeutically useful effect using lower concentrations of each active component. This enables the side-effects of the medication to be minimised. Thus, the combination can be formulated so that each active ingredient is present at a concentration which is subclinical in cells other than the target disease cells. The combination is nevertheless therapeutically effective in target cells which respond to both ingredients.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

Surprisingly, an unexpectedly beneficial therapeutic effect can be observed in the treatment of inflammatory or obstructive diseases of the respiratory tract if an antimuscarinic of formula (I) used with one or more PDE4 inhibitors. In view of this effect the pharmaceutical combinations according to the invention can be used in smaller doses than would be the case with the individual compounds used in monotherapy in the usual way. This reduces unwanted side effects such as may occur when PDE4 inhibitors or antimuscarinics of formula (I) are administered alone.

The present invention accordingly provides a combination which comprises (a) a PDE4 inhibitor and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I)



wherein:

B is a phenyl ring, a 5 to 10 membered heteroaromatic group containing one or more heteroatoms or a naphthalenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl, benzo[1,3]dioxolyl or biphenyl group;

R¹, R² and R³ each independently represent a hydrogen atom or halogen atom, or a hydroxy group, or a phenyl, -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ or -CF₃ group, or a straight or branched lower alkyl group which may optionally be substituted, for example, with a hydroxy or alkoxy group, wherein R⁴ and R⁵ each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group or together form an alicyclic ring; or R¹ and R² together form an aromatic, alicyclic or heterocyclic ring,

n is an integer from 0 to 4;

11

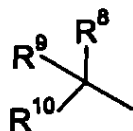
A represents a $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}^6-$, $-\text{CR}^6=\text{CH}-$, $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ or $-\text{NR}^6-$ group, wherein R^6 and R^7 each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group or R^6 and R^7 together form an alicyclic ring;

m is an integer from 0 to 8 provided that when $m = 0$, A is not $-\text{CH}_2-$;

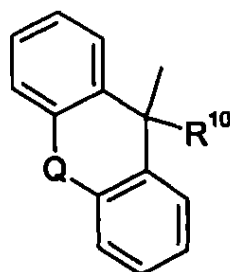
p is an integer from 1 to 2 and the substitution in the azoniabicyclic ring may be in the 2, 3 or 4 position including all possible configurations of the asymmetric carbons ;

D represents a group of formula i) or ii):

i)

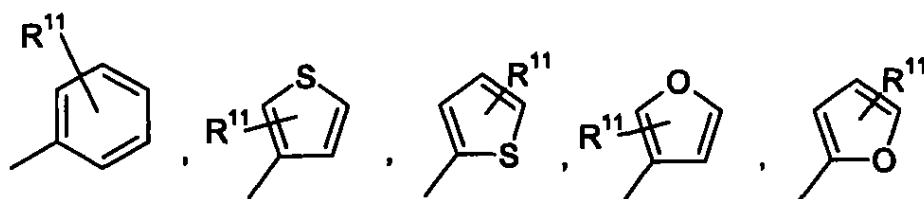


ii)

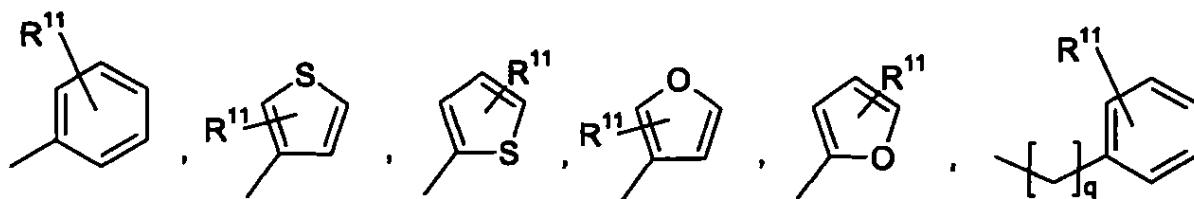


wherein R^{10} represents a hydrogen atom, a hydroxy or methyl group or a $-\text{CH}_2\text{OH}$ group;

R^8 represents



R^9 represents an alkyl group of 1 to 7 carbon atoms, an alkenyl group containing 2 to 7 carbon atoms, an alkynyl group containing 2 to 7 carbon atoms, a cycloalkyl group of 3 to 7 carbon atoms, or a group selected from:



wherein R^{11} represents a hydrogen or halogen atom, a straight or branched substituted or unsubstituted lower alkyl group, a hydroxy group, an alkoxy group, a nitro group, a cyano group, $-CO_2R^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$ wherein R^{12} and R^{13} are identical or different and are selected from hydrogen and straight or branched lower alkyl groups

and Q represents a single bond, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ or $-CH=CH-$; and

X represents a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof.

The compounds of the present invention represented by the formula (I) described above, which may have one or more asymmetric carbons, include all the possible stereoisomers. The single isomers and mixtures of the isomers fall within the scope of the present invention.

As used herein, an alkyl group is typically a lower alkyl group. A lower alkyl group preferably contains 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms. In particular it is preferred that such an alkyl group is represented by a methyl, ethyl, propyl, including i-propyl, or butyl including a n-butyl, sec-butyl and tert-butyl group. An alkyl group containing 1 to 7 carbon atoms as mentioned herein may be a C_{1-4} alkyl group as mentioned above or a straight or branched pentyl, hexyl or heptyl group.

Alkenyl groups having 2 to 7 carbon atoms mentioned herein are straight or branched groups such as ethenyl, or straight or branched propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl or heptenyl. The double bond may be in any position in the alkenyl group, such as on the terminal bond.

Alkynyl groups having 2 to 7 carbon atoms mentioned herein are straight or branched groups such as ethynyl, propynyl or straight or branched butynyl, pentynyl, hexynyl or heptynyl. The triple bond may be in any position in the alkynyl group, such as on the terminal bond.

Alkoxy groups mentioned herein are typically lower alkoxy groups, that is groups containing from 1 to 6 carbon atoms, preferably from 1 to 4 carbon atoms, the hydrocarbon chain being branched or straight. Preferred alkoxy groups include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, sec-butoxy and t-butoxy.

Alicyclic groups or rings as mentioned herein, unless otherwise specified, typically contain from 3 to 8 carbon atoms, preferably from 3 to 6 carbon atoms. Alicyclic rings of 3 to 6 carbon atoms include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

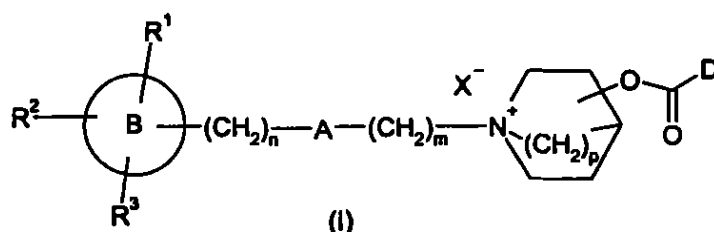
The aromatic ring as mentioned herein typically contains from 5 to 14, preferably 5 to 10 carbon atoms. Examples of aromatic groups include cyclopentadienyl, phenyl and naphthalenyl.

A heterocyclic or heteroaromatic group mentioned herein is typically a 5 to 10 membered group, such as a 5, 6 or 7 membered group, containing one or more heteroatoms selected from N, S and O. Typically, 1, 2, 3 or 4 heteroatoms are present, preferably 1 or 2 heteroatoms. A heterocyclic or heteroaromatic group may be a single ring or two or more fused rings wherein at least one ring contains a heteroatom. Examples of heterocyclic groups include piperidyl, pyrrolidyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, indolinyl, isoindolinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indoliziny, isoindolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinoliziny, isoquinolyl, quinolyl, quinoxaliny, quinazoliny, cinnoliny, pteridinyl, quinuclidiny, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl and thienyl. Examples of heteroaromatic groups include pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, benzothiazolyl, pyridiny, pyrazolyl, pyraziny, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, indazolyl, puriny, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, naphthyridiny, quinoxaliny, quinazoliny, cinnoliny, triazolyl and pyrazolyl.

As used herein a halogen atom includes a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, typically a fluorine, chlorine or bromine atom.

Examples of pharmaceutically acceptable anions of mono or polyvalent acids are the anions derived from inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid or organic acids such as methanesulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid or maleic acid. Furthermore, mixtures of the aforementioned acids can be used.

Preferably, the M3 antagonists according to the present invention are those having formula (I)

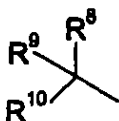


wherein:

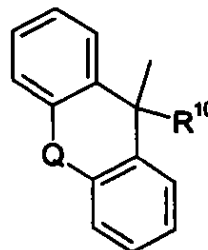
- B is a phenyl ring, a C₄ to C₈ heteroaromatic group containing one or more heteroatoms or a naphthalenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl or biphenyl group;
- R¹, R² and R³ each independently represent a hydrogen atom or halogen atom, or a hydroxy group, or a phenyl, -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ or -CF₃ group, or a straight or branched lower alkyl group which may optionally be substituted, for example, with a hydroxy or alkoxy group, wherein R⁴ and R⁵ each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group or together form an alicyclic ring; or R¹ and R² together form an aromatic, alicyclic or heterocyclic ring,
- n is an integer from 0 to 4;
- A represents a -CH₂-, -CH=CR⁶-, -CR⁶=CH-, -CR⁶R⁷-, -CO-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂- or -NR⁶- group, wherein R⁶ and R⁷ each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group or R⁶ and R⁷ together form an alicyclic ring;
- m is an integer from 0 to 8 provided that when m = 0, A is not -CH₂-;

- p is an integer from 1 to 2 and the substitution in the azoniabicyclic ring may be in the 2, 3 or 4 position including all possible configurations of the asymmetric carbons ;
- D represents a group of formula i) or ii):

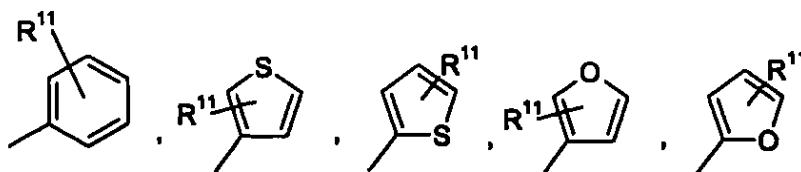
i)



ii)



wherein R^{10} represents a hydrogen atom, a hydroxy or methyl group; and R^8 and R^9 each independently represent

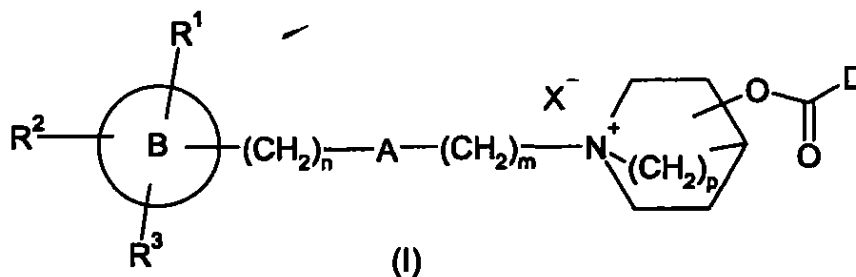


wherein R^{11} represents a hydrogen or halogen atom or a straight or branched lower alkyl group and Q represents a single bond, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$; and

- X represents a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid

optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof.

It is a preferred embodiment of the present invention a combination which comprises (a) a PDE4 inhibitor and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I)



wherein:

16

B represents a phenyl group;

R¹, R² and R³ represent a hydrogen atom

m is an integer from 1 to 3;

n is zero;

A is a group selected from -O- and -CH₂-;

p is an integer from 1 to 2; the substitution in the azoniabicyclic ring may be in the 2, 3 or 4 position including all possible configurations of the asymmetric carbons ;

-OC(O)D is selected from 2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy, 9H-xanthene-9-carbonyloxy and (2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy; and

X represents a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof.

The M3 antagonists of the present invention represented by the formula (I) described above, which may have one or more asymmetric carbons, include all the possible stereoisomers. The single isomers and mixtures of the isomers fall within the scope of the present invention.

Those M3 antagonists in which the ester group, -OC(O)D, is attached to the ring comprising the quaternary nitrogen atom at the 3 position are especially preferred.

The M3 antagonists described can optionally be used in the form of their pure enantiomers, mixtures thereof or their racemates. Typically the carbon atom carrying the -OC(O)D group has the (R) configuration.

It is especially preferred that one of 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide, (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and (3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy]-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide is used as an M3 antagonist of the invention.

17

The present invention accordingly provides a combination which comprises (a) a PDE4 inhibitor and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid. Typically the antagonist of M3 muscarinic receptors is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Typically the combination contains the active ingredients (a) and (b) forming part of a single pharmaceutical composition.

For the avoidance of doubt, the formula depicted above and the term 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane is meant to embrace the salts in dissociated, partially dissociated or undissociated form, for example in aqueous solution. The different salts of the compound may exist in the form of solvates, i.e. in the form of hydrates and all these forms are also within the scope of the present invention. Furthermore the different salts and solvates of the compound may exist in amorphous form or in the form of different polymorphs within the scope of the present invention.

Also provided is a product comprising (a) a PDE4 inhibitor and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of a human or animal patient. Typically the product is for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient.

The present invention further provides the use of (a) a PDE4 inhibitor and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide), for the preparation of a medicament for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient.

Also provided is the use of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) for the preparation of a medicament, for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with (a) a PDE4 inhibitor for the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient.

Also provided is the use of (a) a PDE4 inhibitor for the preparation of a medicament for use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient by simultaneous, concurrent, separate or sequential co-administration with (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide).

The invention also provides the use of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide), for the preparation of a medicament for use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient by simultaneous, concurrent, separate or sequential co-administration with (a) a PDE4 inhibitor.

The present invention further provides a method of treating a human or animal patient suffering from or susceptible to a respiratory disease which responds to M3 antagonism which method comprises simultaneously, concurrently, separately or sequentially administering to said patient an effective amount of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and (a) a PDE4 inhibitor.

Typically said respiratory disease is asthma, acute or chronic bronchitis, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial hyperreactivity or rhinitis, in particular asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Preferably said patient is human.

Also provided is a pharmaceutical composition comprising (a) a PDE4 inhibitor; and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono

29

or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide), in association with (c) a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The invention also provides a kit of parts comprising (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with (a) a PDE4 inhibitor for the treatment of a human or animal patient suffering from or susceptible to a respiratory disease which responds to M3 antagonism.

Further provided is a package comprising (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and (a) a PDE4 inhibitor for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism.

Further provided is a combination, product, kit of parts or package as hereinabove described wherein such combination, product, kit of parts or package further comprises (c) another active compound selected from: (a) β 2 agonist, (b) corticosteroids, (c) leukotriene D4 antagonists, (d) inhibitors of egfr-kinase, (e) p38 kinase inhibitors and (f) NK1 receptor agonists for simultaneous, separate or sequential use. Typically the additional active compound (c) is selected from the group consisting of (a) β 2 agonists and (b) corticosteroids.

It is an embodiment of the present invention that the combination, product, kit of parts or package comprise (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and (a) a PDE4 inhibitor as the sole active compounds.

It is also an embodiment of the present invention the use of b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and (a) a PDE4 inhibitor without any other active compound for the preparation of a medicament for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient.

Examples of PDE4 inhibitors to be used in the combinations of the present invention are selected from the group comprising Theophylline, Drotaverine hydrochloride, Cilomilast, Roflumilast, Denbutylline, Rolipram, Tetomilast, Enprofylline, Arofylline, Cipamfylline, Tofimilast, Filaminast, Piclamilast, (R)-(+)-4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl]pyridine, Mesopram, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide, CDC-801 (ex. Celgene), CC-1088 (ex. Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (ex. Ono), CC-10004 (ex. Celgene), MN-001 (ex. Kyorin), KW-4490 (ex. Kyowa Hakko), Benafentrine dimaleate, Zardaverine, Tolafentrine, 3-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxybenzyl]-6-(ethylamino)-8-isopropyl-3H-purine hydrochloride, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-8-methoxyquinoline-5-carboxamide, 4-(3-Chlorophenyl)-1,7-diethylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one, N-[9-Methyl-4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-

yl]pyridine-4-carboxamide, 3,5-Dichloro-4-[8-methoxy-2-(trifluoromethyl)quinolin-5-ylcarboxamido]pyridine-1-oxide, NIK-616 (ex. Nikken Chemicals), CDC-998 (ex. Celgene), Project PDE 4 (ex. Celltech), EHT-0202 (ex. ExonHit Therapeutics), 5(S)-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-3(S)-(3-methylbenzyl)piperidin-2-one, ND-1251 (ex. Neuro3d), GRC-3886 (ex. Glenmark Pharmaceuticals), Atizoram, Pumafentrine, 4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalen-1-yl]-1-(2-methoxyethyl)pyridin-2(1H)-one, 2-[4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalen-1-yl]pyridin-2-yl]-4-(3-pyridyl)phthalazin-1(2H)-one hydrochloride, 1-Ethyl-8-methoxy-3-methyl-5-propylimidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-4(5H)-one, 4-(3-Bromophenyl)-1-ethyl-7-methyl-1,8-naphthyridin-2(1H)-one, N-[9-Amino-4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-yl]pyridine-3-carboxamide, hydroxypumafentrine and the compounds exemplified in PCT patent applications number WO 03/097613, WO, 2004/058729 and WO 2005/

Preferred PDE4 inhibitors under the present invention are: Theophylline, Drotaverine hydrochloride, Cilomilast, Roflumilast, Denbufylline, Rolipram, Tetomilast, Enprofylline, Arofylline, Cipamfylline, Tofimilast, Filaminast, Piclamilast, (R)-(+)-4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl]pyridine, Mesopram, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide, CDC-801 (ex. Celgene), CC-1088 (ex. Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (ex. Ono), CC-10004 (ex. Celgene), MN-001 (ex. Kyorin) and the compounds exemplified in PCT patent applications number WO 03/097613, WO, 2004/058729 and WO 2005/.

Still more preferred PDE4 inhibitors under the present invention are : Theophylline, Drotaverine hydrochloride, Cilomilast, Roflumilast, Denbufylline, Rolipram, Tetomilast, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide, Enprofylline, Arofylline and the compounds exemplified in PCT patent applications number WO 03/097613, WO, 2004/058729 and WO 2005/. The most preferred PDE4 inhibitors are Cilomilast, Roflumilast, Denbufylline, Tetomilast and the compounds exemplified in PCT patent applications number WO 03/097613, WO,

2004/058729 and WO 2005/, in special Cilomilast, Roflumilast, Denbutylline, and Tetomilast most preferably Roflumilast and Cilomilast.

Pharmaceutically acceptable salt forms of the combinations of compounds of the present invention are prepared for the most part by conventional means. Where the component compound contains a carboxylic acid group, a suitable salt thereof may be formed by reacting the compound with an appropriate base to provide the corresponding base addition salt. Examples of such bases are alkali metal hydroxides including potassium hydroxide, sodium hydroxide, and lithium hydroxide; alkaline earth metal hydroxides such as barium hydroxide and calcium hydroxide; alkali metal alkoxides, e.g., potassium ethanolate and sodium propanolate, and various organic bases such as piperidine, diethanolamine, and N-methylglutamine. Also included are the aluminum salts of the component compounds of the present invention.

For certain component compounds, acid addition salts may be formed by treating said compounds with pharmaceutically acceptable organic and inorganic acids, e.g., hydrohalides such as hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide; other mineral acids and their corresponding salts such as sulfate, nitrate, phosphate, etc.; and alkyl- and monoarylsulfonates such as ethanesulfonate, toluenesulfonate, and benzenesulfonate; and other organic acids and their corresponding salts such as acetate, tartrate, maleate, succinate, citrate, benzoate, salicylate, ascorbate, etc.

Accordingly, the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the component compounds of the present invention include, but are not limited to: acetate, adipate, alginate, arginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate (besylate), bisulfate, bisulfite, bromide, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, caprylate, chloride, chlorobenzoate, citrate, cyclopentanepropionate, digluconate, dihydrogenphosphate, dinitrobenzoate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, galacterate (from mucic acid), galacturonate, glucoheptanoate, gluconate, glutamate, glycerophosphate, hemisuccinate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, iodide, isethionate, iso-

24
24

butyrate, lactate, lactobionate, malate, maleate, malonate, mandelate, metaphosphate, methanesulfonate, methylbenzoate, monohydrogenphosphate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, oleate, pamoate, pectinate, persulfate, phenylacetate, 3-phenylpropionate, phosphate, phosphonate, and phthalate.

Particularly preferred examples of pharmacologically acceptable acid addition salts of the PDE4 inhibitors are the pharmaceutically acceptable salts which are selected from among the salts of hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid, 1-hydroxy-2-naphthalenecarboxylic acid, or maleic acid. If desired, mixtures of the abovementioned acids may also be used to prepare the salts of the PDE4 inhibitors.

In the pharmaceutical compositions according to the invention, the PDE4 inhibitors may be present in the form of their racemates, enantiomers or mixtures thereof. The separation of the enantiomers from the racemates may be carried out using methods known in the art (e.g., by chromatography on chiral phases, etc.).

A preferred embodiment of the present invention is a combination of an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) with a PDE4 inhibitor selected from Cilomilast, Roflumilast, Denbutylline, and Tetomilast. Even more preferred is the combination 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) with cilomilast and the combination of 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-

azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) with roflumilast.

A particularly preferred embodiment of the present invention is a combination of an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) with a PDE4 inhibitor selected from cilomilast, roflumilast, denbufylline, and tetomilast.

Another embodiment of the present invention is a combination of an M3 antagonist selected from the group consisting of 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide, (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide, and (3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy]-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide with a PDE4 inhibitor selected from cilomilast, roflumilast, denbufylline, and tetomilast.

According to one embodiment of the invention the antagonist of M3 muscarinic receptors is a compound of formula (I) and in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and the PDE4 inhibitor is roflumilast.

According to another embodiment of the invention the antagonist of M3 muscarinic receptors is a compound of formula (I) and in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a

pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and the PDE4 inhibitor is cilomilast.

The combinations of the invention can optionally comprise one or more additional active substances which are known to be useful in the treatment of respiratory disorders, such as β 2-agonists, corticosteroids or glucocorticoids, leukotriene D4 inhibitors, inhibitors of egfr-kinase, p38 kinase inhibitors and/or NK1-receptor antagonists.

The preferred β 2-agonists to be used in the combinations of the invention are: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamine, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoetharine, isoprenaline, levosalbutamol, mabuterol, meluadrine, metaprotenerol, nolomirole, orciprenaline, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrine, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutaline, tiaramide, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, (-)-2-[7(S)-[2(R)-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyloxy]-N,N-dimethylacetamide hydrochloride monohydrate, carmoterol, QAB-149 and 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 4-hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolone, 1-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzylamino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-one, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylphenyl)-2-tert-butylamino]ethanol and 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert-butylamino)ethanol optionally in the form of their

racemates, their enantiomers, their diastereomers, and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts.

Examples of suitable corticosteroids and glucocorticoids that can be combined with M3-antagonists and PDE4 inhibitors are prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, naflocort, deflazacort, halopredone acetate, budesonide, beclomethasone dipropionate, hydrocortisone, triamcinolone acetonide, fluocinolone acetonide, fluocinonide, clocortolone pivalate, methylprednisolone aceponate, dexamethasone palmitoate, tipredane, hydrocortisone aceponate, prednicarbate, alclometasone dipropionate, halometasone, methylprednisolone suleptanate, mometasone furoate, rimexolone, prednisolone farnesylate, ciclesonide, deprodone propionate, fluticasone propionate, halobetasol propionate, loteprednol etabonate, betamethasone butyrate propionate, flunisolide, prednisone, dexamethasone sodium phosphate, triamcinolone, betamethasone 17-valerate, betamethasone, betamethasone dipropionate, hydrocortisone acetate, hydrocortisone sodium succinate, prednisolone sodium phosphate and hydrocortisone probutate.

Examples of suitable LTD4 antagonists that can be combined with M3 antagonists and PDE4 inhibitors are tomelukast, Ibudilast, pobilukast, pranlukast hydrate, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sodium, montelukast sodium, 4-[4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propylsulfonyl]phenyl]-4-oxobutyric acid, [[5-[[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propyl]thio]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]acetic acid, 9-[(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propylphenoxy)methyl]-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one, 5-[3-[2-(7-Chloroquinolin-2-yl)vinyl]phenyl]-8-(N,N-dimethylcarbamoyl)-4,6-dithiaoctanoic acid sodium salt; 3-[1-[3-[2-(7-Chloroquinolin-2-yl)vinyl]phenyl]-1-[3-(dimethylamino)-3-oxopropylsulfonyl]methylsulfonyl]propionic acid sodium salt, 6-(2-Cyclohexylethyl)-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-one, 4-[6-Acetyl-3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenylthio)propoxy]-2-propylphenoxy]butyric acid, (R)-3-Methoxy-4-[1-methyl-5-[N-(2-methyl-4,4,4-trifluorobutyl)carbamoyl]indol-3-ylmethyl]-N-(2-methylphenylsulfonyl)benzamide, (R)-3-[2-Methoxy-4-[N-(2-methylphenylsulfonyl)carbamoyl]benzyl]-1-methyl-N-

(4,4,4-trifluoro-2-methylbutyl)indole-5-carboxamide, (+)-4(S)-(4-Carboxyphenylthio)-7-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-5(Z)-heptenoic acid and the compounds claimed in the PCT patent application number PCT/EP03/12581.

Examples of suitable inhibitors of egfr-kinase that can be combined with M3 antagonists and PDE4 inhibitors are palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, erlotinib hydrochloride, canertinib dihydrochloride, lapatinib, and N-[4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl]-4-(dimethylamino)-2(E)-butenamide.

Examples of suitable p38 kinase inhibitors that can be combined with M3 antagonists and PDE4 inhibitors are chlormethiazole edisylate, doramapimod, 5-(2,6-Dichlorophenyl)-2-(2,4-difluorophenylsulfanyl)-6H-pyrimido[3,4-b]pyridazin-6-one, 4-Acetamido-N-(tert-butyl)benzamide, SCIO-469 (described in Clin Pharmacol Ther 2004, 75(2): Abst P11-7 and VX-702 described in Circulation 2003, 108(17, Suppl. 4): Abst 882.

Examples of suitable NK1-receptor antagonists that can be combined with M3 antagonists and PDE4 inhibitors are nelpitantium besilate, dapitant, lanepitant, vofopitant hydrochloride, aprepitant, ezlopitant, N-[3-(2-Pentylphenyl)propionyl]-threonyl-N-methyl-2,3-dehydrotyrosyl-leucyl-D-phenylalanyl-allo-threonyl-asparaginy-serine C-1.7-O-3.1 lactone, 1-Methylindol-3-ylcarbonyl-[4(R)-hydroxy]-L-prolyl-[3-(2-naphthyl)]-L-alanine N-benzyl-N-methylamide, (+)-(2S,3S)-3-[2-Methoxy-5-(trifluoromethoxy)benzylamino]-2-phenylpiperidine, (2R,4S)-N-[1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzoyl]-2-(4-chlorobenzyl)piperidin-4-yl]quinoline-4-carboxamide, 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3(S)-(4-fluorophenyl)morpholin-4-ylmethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-1-phosphinic acid bis(N-methyl-D-glucamine) salt; [3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3(S)-(4-fluorophenyl)-4-morpholinylmethyl]-2,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phosphonic acid 1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol (1:2) salt, 1'-[2-[2(R)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)morpholin-2-yl]ethyl]spiro[benzo[c]thiophen-1(3H)-4'-piperidine] 2(S)-oxide hydrochloride and the compound CS-003 described in Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst P2664.

The combinations of the invention may be used in the treatment of any disorder which is susceptible to amelioration by simultaneous, concomitant or sequential antagonism of M3 muscarinic receptors and inhibition of phosphodiesterase 4. Thus, the present application encompasses methods of treatment of these disorders, as well as the use of the combinations of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of these disorders.

Preferred examples of such disorders are those respiratory diseases, wherein the use of bronchodilating agents is expected to have a beneficial effect, for example asthma, acute or chronic bronchitis, emphysema, or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

The active compounds in the combination, i.e. the M3 antagonist of the invention, the PDE4 inhibitors and any other optional active compounds may be administered together in the same pharmaceutical composition or in different compositions intended for separate, simultaneous, concomitant or sequential administration by the same or a different route.

In one embodiment the present invention provides a kit of parts comprising an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with a PDE4 inhibitor for the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism.

In a preferred embodiment the present invention provides a kit of parts comprising an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with a PDE4 inhibitor for the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism.

In another embodiment the present invention provides a package comprising an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and a PDE4 inhibitor for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism.

In another embodiment the present invention consists of a package comprising an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and a PDE4 inhibitor for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism.

In a preferred embodiment of the invention the active compounds in the combination are administered by inhalation through a common delivery device, wherein they can be formulated in the same or in different pharmaceutical compositions.

In the most preferred embodiment the M3 antagonist of the invention and the PDE4 inhibitor are both present in the same pharmaceutical composition and are administered by inhalation through a common delivery device.

In one aspect the invention provides a combination as herein defined characterised in that the active ingredients (a) and (b) form part of a single pharmaceutical composition.

In another aspect the invention provides a process for the production of a pharmaceutical composition as herein defined characterised in that an antagonist of M3 muscarinic receptors, a PDE4 inhibitor and optionally other additives and/or carriers are mixed and processed by methods known per se.

The active compounds in the combination, i.e. the M3 antagonist of the invention, the PDE4 inhibitor and any other optional active compounds may be administered by any suitable route, depending on the nature of the disorder to be treated, e.g. orally (as syrups, tablets, capsules, lozenges, controlled-release preparations, fast-dissolving preparations, lozenges, etc); topically (as creams, ointments, lotions, nasal sprays or aerosols, etc); by injection (subcutaneous, intradermic, intramuscular, intravenous, etc.) or by inhalation (as a dry powder, a solution, a dispersion, etc).

The pharmaceutical formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient(s) into association with the carrier. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A syrup formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt in a liquid carrier for example, ethanol, natural, synthetic or semisynthetic oils such as peanut oil and olive oil, glycerine or water with flavouring, sweetener and/or colouring agent.

Where the composition is in the form of a tablet, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of such carriers include celluloses, stearates such as magnesium stearate or stearic acid, talc, gelatine, acacia, starches, lactose and sucrose.

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with binders, lubricants, inert diluents, lubricating, surface active or dispersing agents. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered blend comprising the active compounds moistened with an inert liquid diluent and optionally dried and sieved. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide modified (i.e. slow or controlled) release of the active ingredient therein.

Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for example using the aforementioned carriers in a hard gelatine capsule. Where the composition is in the form of a soft gelatine capsule any pharmaceutical carrier routinely used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils, and are incorporated in a soft gelatine capsule.

Dry powder compositions for topical delivery to the lung by inhalation may, for example, be presented in different primary packaging systems (such as capsules and cartridges of for example gelatine or blisters of for example laminated aluminium foil), for use in an inhaler or insufflator.

Packaging of the formulation may be suitable for unit dose or multi-dose delivery. In the case of multi-dose delivery, the formulation can be pre-metered or metered in use. Dry powder inhalers are thus classified into three groups: (a) single dose, (b) multiple unit dose and (c) multi dose devices.

Formulations generally contain a powder mix for inhalation of the compounds of the invention and a suitable powder base (carrier substance) such as lactose or starch. Use of lactose is preferred. Each capsule or cartridge may generally contain between 2 μ g and 400 μ g of each therapeutically active ingredient. Alternatively, the active ingredient (s) may be presented without excipients.

34.
33

For single dose inhalers of the first type, single doses have been weighed by the manufacturer into small containers, which are mostly hard gelatine capsules. A capsule has to be taken from a separate box or container and inserted into a receptacle area of the inhaler. Next, the capsule has to be opened or perforated with pins or cutting blades in order to allow part of the inspiratory air stream to pass through the capsule for powder entrainment or to discharge the powder from the capsule through these perforations by means of centrifugal force during inhalation. After inhalation, the emptied capsule has to be removed from the inhaler again. Mostly, disassembling of the inhaler is necessary for inserting and removing the capsule, which is an operation that can be difficult and burdensome for some patients. Other drawbacks related to the use of hard gelatine capsules for inhalation powders are (a) poor protection against moisture uptake from the ambient air, (b) problems with opening or perforation after the capsules have been exposed previously to extreme relative humidity, which causes fragmentation or indenture, and (c) possible inhalation of capsule fragments. Moreover, for a number of capsule inhalers, incomplete expulsion has been reported (e. g. Nielsen et al, 1997).

Some capsule inhalers have a magazine from which individual capsules can be transferred to a receiving chamber, in which perforation and emptying takes place, as described in WO 92/03175. Other capsule inhalers have revolving magazines with capsule chambers that can be brought in line with the air conduit for dose discharge (e. g. WO91/02558 and GB 2242134). They comprise the type of multiple unit dose inhalers together with blister inhalers, which have a limited number of unit doses in supply on a disk or on a strip.

Blister inhalers provide better moisture protection of the medicament than capsule inhalers. Access to the powder is obtained by perforating the cover as well as the blister foil, or by peeling off the cover foil. When a blister strip is used instead of a disk, the number of doses can be increased, but it is inconvenient for the patient to replace an empty strip. Therefore, such devices are often disposable with the incorporated dose system, including the technique used to transport the strip and open the blister pockets.

Multi-dose inhalers do not contain pre-measured quantities of the powder formulation. They consist of a relatively large container and a dose measuring principle that has to be operated by the patient. The container bears multiple doses that are isolated individually from the bulk of powder by volumetric displacement. Various dose measuring principles exist, including rotatable membranes (e. g. EP0069715) or disks (e. g. GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 and EP 0674533), rotatable cylinders (e. g. EP 0166294; GB 2165159 and WO 92/09322) and rotatable frustums (e. g. WO 92/00771), all having cavities which have to be filled with powder from the container. Other multi dose devices have measuring slides (e. g. US 5201308 and WO 97/00703) or measuring plungers with a local or circumferential recess to displace a certain volume of powder from the container to a delivery chamber or an air conduit e. g. EP 0505321, WO 92/04068 and WO 92/04928.

Reproducible dose measuring is one of the major concerns for multi dose inhaler devices.

The powder formulation has to exhibit good and stable flow properties, because filling of the dose measuring cups or cavities is mostly under the influence of the force of gravity.

For reloaded single dose and multiple unit dose inhalers, the dose measuring accuracy and reproducibility can be guaranteed by the manufacturer. Multi dose inhalers on the other hand, can contain a much higher number of doses, whereas the number of handlings to prime a dose is generally lower.

Because the inspiratory air stream in multi-dose devices is often straight across the dose measuring cavity, and because the massive and rigid dose measuring systems of multi dose inhalers can not be agitated by this inspiratory air stream, the powder mass is simply entrained from the cavity and little de-agglomeration is obtained during discharge.

Consequently, separate disintegration means are necessary. However in practice, they are not always part of the inhaler design. Because of the high

76
25

number of doses in multi- dose devices, powder adhesion onto the inner walls of the air conduits and the de- agglomeration means must be minimized and/or regular cleaning of these parts must be possible, without affecting the residual doses in the device. Some multi dose inhalers have disposable drug containers that can be replaced after the prescribed number of doses has been taken (e. g. WO 97/000703). For such semi-permanent multi dose inhalers with disposable drug containers, the requirements to prevent drug accumulation are even stricter.

Apart from applications through dry powder inhalers the compositions of the invention can be administered in aerosols which operate via propellant gases or by means of so-called atomisers, via which solutions of pharmacologically-active substances can be sprayed under high pressure so that a mist of inhalable particles results. The advantage of these atomisers is that the use of propellant gases can be completely dispensed with.

Such atomisers are described, for example, in PCT Patent Application No. WO 91/14468 and International Patent Application No. WO 97/12687, reference here being made to the contents thereof.

Spray compositions for topical delivery to the lung by inhalation may for example be formulated as aqueous solutions or suspensions or as aerosols delivered from pressurised packs, such as a metered dose inhaler, with the use of a suitable liquefied propellant. Aerosol compositions suitable for inhalation can be either a suspension or a solution and generally contain the active ingredient (s) and a suitable propellant such as a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon or mixtures thereof, particularly hydrofluoroalkanes, e. g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetra-fluoroethane, especially 1,1, 1, 2-tetrafluoroethane, 1,1, 1,2, 3,3, 3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof. Carbon dioxide or other suitable gas may also be used as propellant. The aerosol composition may be free from excipients other than the propellant or may optionally contain additional formulation excipients well known in the art such as surfactants eg oleic acid or lecithin and cosolvents eg ethanol. Pressurised formulations will generally be

retained in a canister (eg an aluminium canister) closed with a valve (eg a metering valve) and fitted into an actuator provided with a mouthpiece.

Medicaments for administration by inhalation desirably have a controlled particle size. The optimum particle size for inhalation into the bronchial system is usually 1-10 μ , preferably 2-5 μ . Particles having a size above 20 μ are generally too large when inhaled to reach the small airways. To achieve these particle sizes the particles of the active ingredient as produced may be size reduced by conventional means eg by micronisation or supercritical fluid techniques. The desired fraction may be separated out by air classification or sieving. Preferably, the particles will be crystalline.

Achieving a high dose reproducibility with micronised powders is difficult because of their poor flowability and extreme agglomeration tendency. To improve the efficiency of dry powder compositions, the particles should be large while in the inhaler, but small when discharged into the respiratory tract. Thus, an excipient such as lactose, mannitol or glucose is generally employed. The particle size of the excipient will usually be much greater than the inhaled medicament within the present invention. When the excipient is lactose it will typically be present as milled lactose, preferably crystalline alpha lactose monohydrate.

Pressurized aerosol compositions will generally be filled into canisters fitted with a valve, especially a metering valve. Canisters may optionally be coated with a plastics material e. g. a fluorocarbon polymer as described in W096/32150. Canisters will be fitted into an actuator adapted for buccal delivery.

Typical compositions for nasal delivery include those mentioned above for inhalation and further include non-pressurized compositions in the form of a solution or suspension in an inert vehicle such as water optionally in combination with conventional excipients such as buffers, anti-microbials, mucoadhesive agents, tonicity modifying agents and viscosity modifying agents which may be administered by nasal pump.

Typical dermal and transdermal formulations comprise a conventional aqueous or non-aqueous vehicle, for example a cream, ointment, lotion or paste or are in the form of a medicated plaster, patch or membrane.

The proportions in which (a) the PDE4 inhibitor and (b) the antagonist of M3 muscarinic receptors may be used according to the invention are variable. Active substances (a) and (b) may possibly be present in the form of their solvates or hydrates. Depending on the choice of the compounds (a) and (b), the weight ratios which may be used within the scope of the present invention vary on the basis of the different molecular weights of the various salt forms. The pharmaceutical combinations according to the invention may contain (a) and (b) generally in a ratio by weight (b):(a) ranging from 1: 5 to 500: 1, preferably from 1: 10 to 400: 1.

The weight ratios specified below are based on the compound (b) expressed as 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and the PDE4 inhibitors roflumilast and cilomilast which are particularly preferred according to the invention.

The pharmaceutical combinations according to the invention may contain (a) and (b) in the case of roflumilast, for example, in a ratio by weight (b):(a) ranging from 1: 10 to 300: 1, preferably from 1: 5 to 200: 1, preferably 1: 3 to 150: 1, more preferably from 1: 2 to 100: 1.

The pharmaceutical compositions according to the invention containing the combinations of (a) and (b) are normally administered so that 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and roflumilast are present together in doses of 0,5 to 5000 µg, preferably from 1 to 2000 µg, more preferably from 5 to 1000 µg, better still from 10 to 800 µg per single dose.

For example, without restricting the scope of the invention thereto, combinations in which 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-

azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide is used as (b) and roflumilast is used as (a), the compositions according to the invention may contain for instance from 20 to 1000 µg of 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and from 5 to 500 µg of roflumilast.

For example, the active substance combinations according to the invention may contain 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and (a) in the case of cilomilast, in a ratio by weight (b):(a) in the range from about 1: 30 to 400: 1, preferably 1: 25 to 200: 1, preferably 1: 20 to 100: 1, more preferably from 1: 15 to 50: 1.

The pharmaceutical compositions according to the invention containing the combinations of (a) and (b) are usually administered so that 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and cilomilast are present together in dosages of 1 to 10000 µg, preferably from 5 to 5000µg, more preferably from 10 to 2000µg, even more preferably from 20 to 800µg per single dose.

For example, without restricting the scope of the invention thereto, combinations in which 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide is used as (b) and cilomilast is used as (a), the compositions according to the invention may contain for instance from 5 to 5000 µg of 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and from 15 to 300 µg of cilomilast.

The aforementioned examples of possible doses applicable for the combinations according to the invention are to be understood as referring to doses per single application. However, these examples are not be understood as excluding the possibility of administering the combinations according to the invention multiple times. Depending on the medical need patients may receive also multiple inhalative applications. As an example patients may receive the combinations according to the invention for instance two or three times (e. g. two or three puffs with a powder inhaler, an MDI etc) in the morning of each

treatment day. As the aforementioned dose examples are only to be understood as dose examples per single application (i. e. per puff) multiple application of the combinations according to the invention leads to multiple doses of the aforementioned examples. The application of the compositions according to the invention can be for instance once a day, or depending on the duration of action of the anticholinergic agent twice a day, or once every 2 or 3 days.

Preferably the composition is in unit dosage form, for example a tablet, capsule or metered aerosol dose, so that the patient may administer a single dose.

Each dosage unit contains suitably from 20 μg to 1000 μg and preferably from 50 μg to 300 μg of an M3 antagonist according to the invention or a pharmaceutical acceptable salt thereof and 1 μg to 300 μg , and preferably from 5 μg to 100 μg of a PDE4 inhibitor according to the invention.

The amount of each active which is required to achieve a therapeutic effect will, of course, vary with the particular active, the route of administration, the subject under treatment, and the particular disorder or disease being treated.

The active ingredients may be administered from 1 to 6 times a day, sufficient to exhibit the desired activity. Preferably, the active ingredients are administered once or twice a day.

It is contemplated that all active agents would be administered at the same time, or very close in time. Alternatively, one or two actives could be taken in the morning and the other (s) later in the day. Or in another scenario, one or two actives could be taken twice daily and the other (s) once daily, either at the same time as one of the twice-a-day dosing occurred, or separately. Preferably at least two, and more preferably all, of the actives would be taken together at the same time. Preferably, at least two, and more preferably all actives would be administered as an admixture.

40

The active substance compositions according to the invention are preferably administered in the form of compositions for inhalation delivered with the help of inhalers, especially dry powder inhalers, however, any other form or parenteral or oral application is possible. Here, the application of inhaled compositions embodies the preferred application form, especially in the therapy of obstructive lung diseases or for the treatment of asthma.

The following preparations forms are cited as formulation examples:

Example 1

Ingredient	Amount in µg
3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100
Roflumilast	5
Lactose	2.500

Example 2

Ingredient	Amount in µg
3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100
Cilomilast	100
Lactose	2.500

Example 3

Ingredient	Amount in µg
(3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100
Roflumilast	5
Lactose	2.500

Example 4

Ingredient	Amount in µg
(3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100
Cilomilast	100
Lactose	2.500

Example 5

Ingredient	Amount in µg
(3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy]-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100
Roflumilast	5
Lactose	2.500

Example 7

Ingredient	Amount in µg
(3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy]-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100
Cilomilast	100
Lactose	2.500

Pharmacological activity

Surprisingly, an unexpectedly beneficial therapeutic effect can be observed in the treatment of inflammatory or obstructive diseases of the respiratory tract if an antimuscarinic of formula (I) used with one or more PDE4 inhibitors. In view of this effect the pharmaceutical combinations according to the invention can be used in smaller doses than would be the case with the individual compounds

used in monotherapy in the usual way. This reduces unwanted side effects such as may occur when PDE4 inhibitors are administered, for example.

Consequently, the combinations of the invention possess therapeutically advantageous properties, which make them particularly suitable for the treatment of respiratory diseases in all kind of patients.

44
43

CLAIMS

1. A combination which comprises (a) a PDE4 inhibitor and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid.
2. A combination according to claim 1 wherein the antagonist of M3 muscarinic receptor (b) is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.
3. A combination according to claim 1 or 2 characterised in that the active ingredients (a) and (b) form part of a single pharmaceutical composition.
4. A product comprising (a) a PDE4 inhibitor and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2, as a combined preparation for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a patient suffering from or susceptible to a respiratory disease which responds to M3 antagonism.
5. A kit of parts comprising (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2 together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with (a) a PDE4 inhibitor for the treatment of a patient suffering from or susceptible to a respiratory disease which responds to M3 antagonism.
6. A package comprising (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2 and (a) a PDE4 inhibitor for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism.
7. Use of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2 for the preparation of a medicament, for simultaneous, concurrent,

45
44

separate or sequential use in combination with (a) a PDE4 inhibitor for the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a patient.

8. Use of (a) a PDE4 inhibitor for the preparation of a medicament, for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2 for the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a patient.
9. Use of (a) a PDE4 inhibitor and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2, for the preparation of a medicament for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a patient.
10. A method of treating a patient suffering from or susceptible to a respiratory disease or condition which responds to M3 antagonism which method comprises simultaneously, concurrently, separately or sequentially administering to said patient an effective amount of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2 and (a) a PDE4 inhibitor.
11. The product according to claim 4, kit of parts according to claim 5, use according to claims 7 to 9 or method according to claim 10 wherein the respiratory disease is asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
12. The combination, product, kit of parts, package, use or method according to anyone of claims 1 to 11 wherein the PDE4 inhibitor is selected from the group comprising : theophylline, drotaverine hydrochloride, cilomilast, roflumilast, denbufylline, rolipram, tetomilast, enprofylline, arofylline, cipamfylline, tofomilast, filaminast, piclamilast, (R)-(+)-4-[2-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl]pyridine, mesopram, N-(3,5-dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-

46
45

oxoacetamide, CDC-801 (ex. Celgene), CC-1088 (ex. Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (ex. Ono), CC-10004 (ex. Celgene) and MN-001 (ex. Kyorin), optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts.

13. The combination, product, kit of parts, package, use or method according to anyone of claims 1 to 12 wherein the PDE4 inhibitor is selected from the group comprising cilomilast, roflumilast, denbutylline and tetomilast optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts.
14. The combination, product, kit of parts, package, use or method according to anyone of claims 1 to 13 wherein the PDE4 inhibitor is roflumilast.
15. The combination, kit of parts, package, use or method according to anyone of claims 1 to 13 wherein the PDE4 inhibitor is cilomilast.
16. The combination according to claims 1 to 3, product according to claim 4, kit of parts according to claim 5 or package according to claim 6 wherein such combination, product, kit of parts or package further comprises (c) another active compound selected from: (a) β 2-agonists, (b) corticosteroids, (c) leukotriene D4 antagonists, (d) inhibitors of egfr-kinase, (e) p38 kinase inhibitors and (f) NK1 receptor agonists for simultaneous, separate or sequential use.
17. The combination, product, kit of parts or package according to claim 16 wherein the active compound (c) is selected from the group consisting of (a) β 2-agonists and (b) corticosteroids.

47
46

ABSTRACT

**COMBINATIONS COMPRISING ANTIMUSCARINIC AGENTS AND PDE4
INHIBITORS**

A combination which comprises (a) a PDE4 inhibitor and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid.

**COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS E
INHIBIDORES DE PDE4**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a las nuevas combinaciones de ciertos agentes antimuscarínicos con inhibidores de PDE4, y su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Los inhibidores de PDE4 y los agentes antimuscarínicos en particular antagonistas de los receptores muscarínicos M3, son dos clases de fármacos útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como, el asma o
15 las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD, por sus siglas en inglés).

 Aunque los inhibidores de PDE4 y los agentes antimuscarínicos pueden ser terapias efectivas, existe una necesidad clínica para las terapias contra el asma y el COPD
20 que tengan acción potente y selectiva y que tengan un perfil de acción ventajoso.

 Se sabe que ambas clases de fármacos pueden ser utilizadas en combinación.

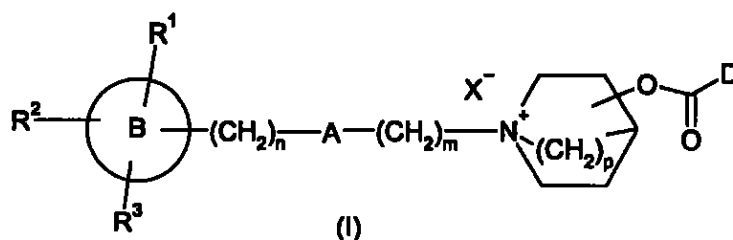
 Las combinaciones de fármacos en las cuales los
25 ingredientes activos operan por medio de diferentes vías fisiológicas, se sabe que son terapéuticamente útiles. Frecuentemente, la ventaja terapéutica surge debido a que la combinación puede lograr un efecto terapéuticamente útil utilizando menores concentraciones de cada componente activo.
30 Esto hace posible que sean reducidos al mínimo los efectos

colaterales de la medicación. De este modo, la combinación puede ser formulada de modo que cada ingrediente activo esté presente a una concentración que sea subclínica en células diferentes de las células en células objetivo. No obstante, la combinación es terapéuticamente efectiva en células objetivo que responden a ambos ingredientes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Sorprendentemente, puede ser observado un efecto terapéutico inesperadamente benéfico en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio, si un antimuscarínico de la fórmula (I) es utilizado con uno o más inhibidores de PDE4. En vista de este efecto, las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden ser utilizadas en dosis más pequeñas que lo que podría ser el caso con compuestos individuales utilizados en monoterapia de una manera usual. Esto reduce los efectos colaterales no deseados tales como pueden ocurrir cuando los inhibidores de PDE4 o antimuscarínicos de la fórmula (I) son administrados solos.

La presente invención proporciona en consecuencia una combinación que comprende: (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I)



en donde:

B es un anillo de fenilo, un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos o un grupo naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo o bifenilo;

5 R^1 , R^2 y R^3 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo, o un grupo fenilo, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^4R^5$, $NHCOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOR^4$ o $-CF_3$, o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido, por
10 ejemplo, con un grupo hidroxilo o alcoxi, en donde R^4 y R^5 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o conjuntamente forman un anillo alicíclico; o R^1 y R^2 conjuntamente forman un anillo aromático, alicíclico o
15 heterocíclico.

n es un número entero de 0 a 4;

A representa un grupo $-CH_2-$, $-CH=CR^6-$, $-CR^6=CH-$, $-CR^6R^7$, $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, o $-NR^6-$, en donde R^6 y R^7 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo
20 alquilo inferior lineal o ramificado, o R^6 y R^7 conjuntamente forman un anillo alicíclico;

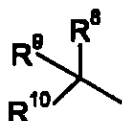
m es un número entero de 0 a 8 con la condición de que cuando $m = 0$, A no sea $-CH_2-$;

p es un número entero de 1 a 2 y la sustitución en el anillo azoniabícíclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4
25 incluyendo todas las posibles configuraciones de los carbonos asimétricos;

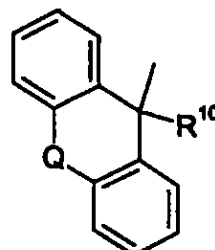
D representa un grupo de la fórmula i) o ii):

30

i)

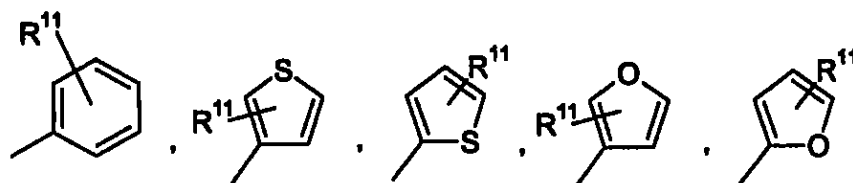


ii)

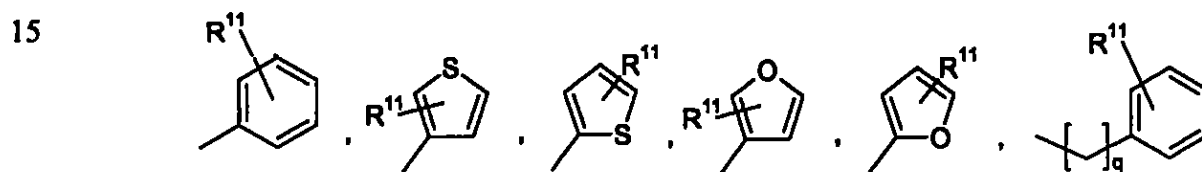


en donde R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo
5 hidroxilo o metilo o un grupo $-CH_2OH$;

R^8 representa



10 R^9 representa un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, un grupo alquenilo que contiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alquinilo que contiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o un grupo seleccionado de:



en donde R^{11} representa un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, sustituido o no
20 sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo nitro, un grupo ciano, $-CO_2R^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$ y en donde R^{12} y R^{13} son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y los grupos alquilo inferior lineales o ramificados

y Q representa un enlace sencillo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$,
25 $-O-CH_2-$, $S-$, $-S-CH_2-$ o $-CH=CH-$; y

X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, y mezclas de los mismos.

30 Los compuestos de la presente invención

representados por la fórmula (I) descritos anteriormente, que pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos, incluyen todos los posibles estereoisómeros. Los isómeros simples y mezclas de los isómeros caen dentro del alcance de la presente invención.

Como se utiliza en la presente, un grupo alquilo es típicamente un grupo alquilo inferior. Un grupo alquilo inferior contiene preferentemente 1 a 8, preferentemente 1 a 6 y más preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que tal grupo alquilo esté representado por un grupo metilo, etilo, propilo, incluyendo i-propilo o butilo incluyendo un n-butilo, sec-butilo y ter-butilo. Un grupo alquilo que contiene 1 a 7 átomos de carbono como se mencionó en la presente, puede ser un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se mencionó anteriormente o un grupo pentilo, hexilo o heptilo lineal o ramificado.

Los grupos alquenilo que tienen 2 a 7 átomos de carbono mencionados en la presente, son grupos lineales o ramificados, tales como etenilo, o propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo o heptenilo lineales o ramificados. El doble enlace puede estar en cualquier posición en el grupo alquenilo, tal como sobre el enlace terminal.

Los grupos alquinilo que tienen 2 a 7 átomos de carbono mencionados en la presente, son grupos lineales o ramificados, tales como etinilo, propinilo o butinilo, pentinilo, hexinilo o heptinilo lineales o ramificados. El triple enlace puede estar en cualquier posición en el grupo alquinilo, tal como sobre el enlace terminal.

Los grupos alcoxi mencionados en la presente son

típicamente grupos alcoxi inferior, es decir grupos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, la cadena de hidrocarburo es ramificada o lineal. Los grupos alcoxi preferidos incluyen metoxi, 5 etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

Los grupos o anillos alicíclicos como se mencionan en la presente, a no ser que se especifique de otro modo, contienen típicamente de 3 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono. Los anillos 10 alicíclicos de 3 a 6 átomos de carbono incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El anillo aromático como se mencionó en la presente contiene típicamente de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos aromáticos 15 incluyen ciclopentadienilo, fenilo y naftalenilo.

Un grupo heterocíclico o heteroaromático mencionado en la presente es típicamente un grupo de 5 a 10 miembros, tal como un grupo de 5, 6, ó 7 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y 20 oxígeno. Típicamente, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos está presente, preferentemente 1 ó 2 heteroátomos. Un grupo heterocíclico o heteroaromático puede ser un anillo simple o dos o más anillos fusionados, donde al menos un anillo contiene un heteroátomo. Los ejemplos de grupos 25 heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, piridilo, pirazinilo, pimiridinilo, piridazinilo, indozilinio, isoindolilo, indolilo, indazolilo, 30 purinilo, quinolizininilo, isoquinolilo, quinolilo,

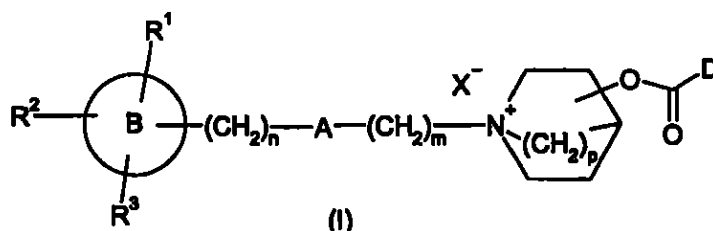
quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo y tienilo. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, 5 benzotiazolilo, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, triazolilo y pirazolilo.

10 Como se utiliza en la presente, un átomo de halógeno incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo.

Los ejemplos de aniones farmacéuticamente aceptables de los ácidos mono o polivalentes son los aniones 15 derivados de ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos orgánicos tales como el ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico. 20 Además, pueden ser utilizadas mezclas de los ácidos anteriormente mencionados.

Preferentemente, los antagonistas de M3 de acuerdo a la presente invención son aquellos que tienen la fórmula (I)

25



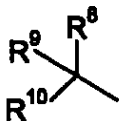
en donde:

30 • B es un anillo de fenilo, un grupo heteroaromático de 4

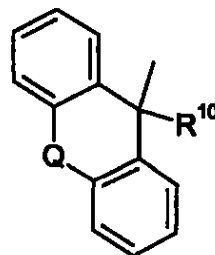
a 8 átomos de carbono que tiene uno o más heteroátomos o un grupo naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo o bifenilo;

- R^1 , R^2 y R^3 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo, o un grupo fenilo, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^4R^5$, $NHCOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOR^4$ o $-CF_3$, o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un grupo hidroxilo o alcoxi, en donde R^4 y R^5 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o conjuntamente forman un anillo alicíclico; o R^1 y R^2 conjuntamente forman un anillo aromático, alicíclico o heterocíclico.
- n es un número entero de 0 a 4;
- A representa un grupo $-CH_2-$, $-CH=CR^6-$, $-CR^6=CH-$, $-CR^6R^7$, $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, o $-NR^6-$, en donde R^6 y R^7 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo inferior lineal o ramificado, o R^6 y R^7 conjuntamente forman un anillo alicíclico;
- m es un número entero de 0 a 8 con la condición de que cuando $m = 0$, A no sea $-CH_2-$;
- p es un número entero de 1 a 2 y la sustitución en el anillo azoniabícíclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4 incluyendo todas las posibles configuraciones de los carbonos asimétricos;
- D representa un grupo de la fórmula i) o ii):

i)

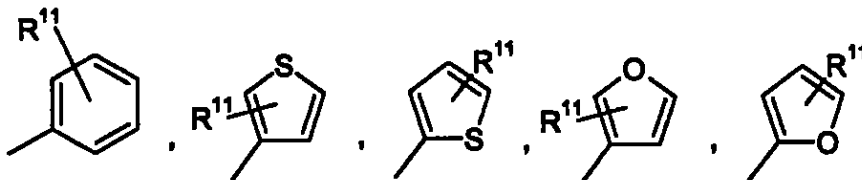


ii)



en donde R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o metilo; y

5 R^8 y R^9 cada uno representan independientemente

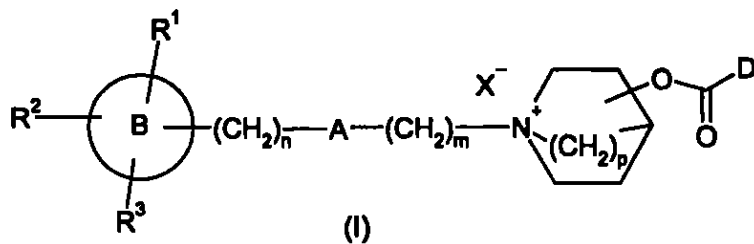


en donde R^{11} representan un átomo de hidrógeno o halógeno o un
10 grupo alquilo inferior lineal o ramificado, y Q representa un
enlace sencillo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ o
 $-CH=CH-$; y

• X representa un anión farmacéuticamente aceptable o un
ácido mono- o polivalente

15 opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros,
sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

Una modalidad preferida de la presente invención es
una combinación que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b)
un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la
20 fórmula (I)



25 en donde:

B representa un grupo fenilo;

R^1 , R^2 y R^3 representan un átomo de hidrógeno

m es un número entero de 1 a 3;

n es cero;

30 A es un grupo seleccionado de $-O-$ y $-CH_2-$;

57
52

p es un número entero de 1 a 2; la sustitución en el anillo azoniabicclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4, incluyendo todas las posibles configuraciones de los carbonos asimétricos;

5 -OC(O)D se selecciona de 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi, 9H-xanten-9-carboniloxi y (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi; y

X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente opcionalmente en la forma de sus
10 racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

Los antagonistas de M3 de la presente invención, representados por la fórmula (I) descrita anteriormente, que pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos,
15 incluyen todos los posibles estereoisómeros. Los isómeros simples y mezclas de los isómeros caen dentro del alcance de la presente invención.

Aquellos antagonistas de M3 en los cuales el grupo éster, -OC(O)D, están enlazado al anillo que comprende el
20 átomo de nitrógeno cuaternario en la posición 3, son especialmente preferidos.

Los antagonistas de M3 descritos pueden ser opcionalmente utilizados en la forma de sus enantiómeros puros, mezclas de los mismos o sus racematos. Típicamente,
25 el átomo de carbono que posee el grupo -OC(OD) tiene la configuración (R).

Se prefiere especialmente que uno del bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano, bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-
30 xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y bromuro

57
57

de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, es utilizado como un antagonista de M3 de la invención.

La presente invención proporciona en consecuencia una combinación que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente. Típicamente, el antagonista de los receptores muscarínicos M3 es el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.

Típicamente, la combinación contiene el o los ingredientes activos (a) y (b) que forman parte de una composición farmacéutica simple.

Para evitar dudas, las fórmulas descritas anteriormente y el término 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano se entiende que abarca las sales en forma disociada, parcialmente disociada o no disociada, por ejemplo, en solución acuosa. Las diferentes sales del compuesto pueden existir en la forma de solvatos, por ejemplo, en la forma de hidratos y todas estas formas están también dentro del alcance de la presente invención. Además, las diferentes sales y solvatos del compuesto pueden existir en forma amorfa o en la forma de diferentes polimorfos dentro del alcance de la presente invención.

También se proporciona una producto que comprende

89
58

(a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un paciente humano o animal. Típicamente el producto es para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente humano o animal.

La presente invención proporciona además el uso de (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) para la preparación de un medicamento para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente humano o animal.

También se proporciona el uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en

particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) para la preparación de un medicamento para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente humano o animal.

También se proporciona el uso de (a) un inhibidor de PDE4 para la preparación de un medicamento para el uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente humano o animal, mediante co-administración simultánea, concurrente, separada o secuencial con (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano).

La invención también proporciona el uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-

ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,
en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión
farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente
(en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-
5 ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano)
para la preparación de un medicamento para el uso en el
tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al
antagonismo de M3 en un paciente humano o animal, mediante
co-administración simultánea, concurrente, separada, o
10 secuencial con (a) un inhibidor de PDE4.

La presente invención proporciona además un método
para tratar a un paciente humano o animal que sufre de o es
susceptible a una enfermedad respiratoria que responde al
antagonismo de M3, cuyo método comprende administrar
15 simultánea, concurrente, separada o secuencialmente a dicho
paciente una cantidad efectiva de (b) un antagonista de los
receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular
un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el
3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene
un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un
ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-
(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano), y (a) un inhibidor de PDE4.

25 Típicamente, la enfermedad respiratoria es asma,
bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar
obstructiva crónica (COPD), hiperreactividad bronquial o
rinitis, en particular asma o enfermedad pulmonar obstructiva
crónica (COPD).

30 Preferentemente, el paciente es un humano.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) en asociación con (c) un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un equipo de partes que comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) junto con las instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de un paciente humano o animal que sufre de o es susceptible de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

Se proporciona además un paquete que proporciona (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores

muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente
5 (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) y (a) un inhibidor de PDE4 para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

10 Se proporciona además una combinación, un producto, equipo de partes o paquete como se describe anteriormente, en donde tal combinación, producto, equipo de partes o paquete comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de:
(a) el agonista de β_2 , (b) corticosteroides, (c) antagonistas
15 de leucotrieno D4, (d) inhibidores de egfr-cinasa, (e) inhibidores de la cinasa p38, y (f) agonistas del receptor de NK1 para el uso simultáneo, separado o secuencial. Típicamente el compuesto activo adicional (c) se selecciona del grupo que consiste de (a) agonista β_2 y (b)
20 corticosteroides.

En una modalidad de la presente invención es que la combinación, el producto, el equipo de partes o el paquete comprenden (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los
25 receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-
30 (2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-

azoniabicciclo[2.2.2]octano) y (a) un inhibidor de PDE4 como los compuestos activos únicos.

Una modalidad de la presente invención es también el uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) y (a) un inhibidor de PDE4 sin ningún otro compuesto activo, para la preparación de un medicamento para el uso simultáneo, concurrente, separado, o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente humano o animal.

Los ejemplos de inhibidores de PDE4 que van a ser utilizados en las combinaciones de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste de teofilina, clorhidrato de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, enprofilina, arofilina, cipanfilina, tofimilast, filaminast, piclamilast, (R)-(+) -4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletíl]piridina, mesopram, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, CDC-801 (ejemplo, Celgene), CC-1088 (ejemplo Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (ejemplo, Ono), CC-10004 (ejemplo, Celgene), MN-001 (ejemplo, Kyorin), KW-4490 (ejemplo, Kyowa Hakko), dimaleato de benafentrina, zardaverina, tolafentrina, clorhidrato de 3-[3-

(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida, 4-(3-clorofenil)-1,7-dietilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarboxamido]piridin-1-óxido, NIK-616 (ejemplo, Nikken Chemicals), CDC-998 (ejemplo, Celgene), Project PDE4 (ejemplo, Celltech), EHT-0202 (ejemplo, ExonHit Therapeutics), 5(S)-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona, ND-1251 (ejemplo, Neuro3d), GRC-3886 (ejemplo, Glenmark Pharmaceuticals), Atizoram, Pumafentrina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, clorhidrato de 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]piridin-2-il]-4-(3-piridil)ftalazin-1(2H)-ona, 1-etil-8-metoxi-3-metil-5-propilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-4(5H)-ona, 4-(3-bromofenil)-1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, N-[9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-3-carboxamida, hidroxipumafentrina y los compuestos ejemplificados en las solicitudes de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/.

Los inhibidores de PDE4 preferidos bajo la presente invención son: teofilina, clorhidrato de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, enprofilina, arofilina, cipanfilina, tofimilast, filaminast, piclamilast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, mesopram, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-

[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida,
CDC-801 (ejemplo, Celgene), CC-1088 (ejemplo Celgene),
Lirimilast, ONO-6126 (ejemplo, Ono), CC-10004 (ejemplo,
Celgene), MN-001 (ejemplo, Kyorin), y los compuestos
5 ejemplificados en las solicitudes de patente del PCT Nos. WO
03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/.

Los inhibidores de PDE4 todavía más preferidos bajo
la presente invención son: teofilina, clorhidrato de
drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram,
10 tetomilast, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-
5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, enprofilina,
arifilina y los compuestos ejemplificados en las solicitudes
de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO
2005/. Los inhibidores de PDE4 más preferidos son
15 cilomilast, roflumilast, denbufilina, tetomilast y los
compuestos ejemplificados en las solicitudes de patente del
PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/, en especial
cilomilast, roflumilast, denbufilina, y tetomilast, más
preferentemente roflumilast y cilomilast.

20 Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de
las combinaciones de los compuestos de la presente invención
son preparadas en su mayor parte por medios convencionales.
Donde el compuesto componente contiene un grupo ácido
carboxílico, una sal adecuada del mismo puede ser formada al
25 hacer reaccionar el compuesto con una base apropiada, para
proporcionar la sal por adición de base correspondiente. Los
ejemplos de tales bases son hidróxidos de metal alcalino que
incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido
de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como
30 hidróxido de bario e hidróxido de calcio, alcóxidos de metal

alcalino, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio, y las diversas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina, y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos componentes de la
5 presente invención.

Para ciertos compuestos componentes, las sales por adición de ácido pueden ser formadas mediante el tratamiento de los compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidrohaluros tales
10 como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquil- y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato, y bencensulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales
15 como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, etc.

En consecuencia, las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos componentes de la presente invención incluyen, pero no están limitados a:
20 acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato,
25 etansulfonato, fumarato, galacturato (del ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato,
30 lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato,

metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato,
monohidrogenfosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato,
nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato,
fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, y
5 ftalato.

Los ejemplos particularmente preferidos de las
sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables de
los inhibidores de PDE4 son las sales farmacéuticamente
aceptables que son seleccionadas de entre las sales de ácido
10 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido
fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico,
ácido tartárico, ácido 1-hidroxi-2-naftalen-carboxílico o
ácido maleico. Si se desea, pueden ser también utilizadas
15 mezclas de los ácidos anteriormente mencionados para preparar
las sales de los inhibidores de PDE4.

En las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la
invención, los inhibidores de PDE4 pueden estar presentes en
las formas de sus racematos, enantiómeros o mezclas de los
20 mismos. La separación de los enantiómeros a partir de los
racematos puede ser llevada a cabo utilizando métodos
conocidos en la materia (por ejemplo, mediante cromatografía
sobre fases quirales, etc.).

Una modalidad preferida de la presente invención es
25 una combinación de un antagonista de los receptores
muscarínicos M3 de la fórmula (I) y en particular un
antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-
hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabiciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene
30 un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un

ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-
(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano con un inhibidor de PDE4
seleccionado de cilomilast, roflumilast, denbufilina, y
5 tetomilast. Aún más preferida es la combinación del 3(R)-(2-
hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene
un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un
ácido mono- o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-
10 hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano, con cilomilast y la combinación
del 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-
fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una
sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente
15 aceptable de un ácido o polivalente (en particular, bromuro
de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-
fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) con roflumilast.

Una modalidad particularmente preferida de la
presente invención es una combinación de un antagonista de
20 los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I) y en
particular un antagonista de los receptores muscarínicos que
es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-
fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de
una sal que tiene un anión X, que es un anión
25 farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente
(en particular el bromuro de (3R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-
ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
con un inhibidor de PDE4 seleccionado de cilomilast,
roflumilast, denbufilina, y tetomilast.

30 Otra modalidad de la presente invención es una

combinación de un antagonista de M3 seleccionado del grupo que consiste de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-
5 azoniabicciclo[2.2.2]octano, y bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-cilopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabiccilo[2.2.2]octano con un inhibidor de PDE4 seleccionado de cilomilast, roflumilast, denbufilina y tetomilast.

10 De acuerdo a una modalidad de la invención, el antagonista de los receptores muscarínicos M3 es un compuesto de la fórmula (I) y en particular 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión
15 farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y el inhibidor de PDE4 es roflumilast.

De acuerdo a una modalidad de la invención, el
20 antagonista de los receptores muscarínicos M3 es un compuesto de la fórmula (I) y en particular 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente
25 (en particular el bromuro de (3R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y el inhibidor de PDE4 es cilomilast.

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que
30 son conocidas como útiles en el tratamiento de trastornos

24
70

respiratorios, tales como los agonistas β_2 , corticosteroides o glucocorticoides, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de la egfr-cinasa, inhibidores de la cinasa p38 y/o antagonistas del receptor NK1.

- 5 Los β_2 agonistas preferidos que van a ser utilizados en las combinaciones de la invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol,
- 10 meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81,
- 15 clorhidrato de (-)-2-[7(S)-[2(R)-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi]-N,N-dimetilacetamida monohidratado, carmoterol, QAB-149 y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-
- 20 quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-
- 25 benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-
- 30 3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-

72
H

triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-ter-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(ter-butilamino)etanol opcionalmente en la forma de su racemato, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables.

Los ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que pueden ser combinados con los antagonista de M3 y los inhibidores de PDE4 son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetona, fluocinolona acetona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato- propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato de dexametasona sódica, triamcinolona, 17-valetato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona sódica, fosfato de prednisolona sódica y probutato de hidrocortisona.

Los ejemplos antagonistas de LTD4 que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los inhibidores de

73
72

PDE4, son tomelukast, ibudilast, pobilukast, hidrato de pranlukast, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sódico, montelukast sódico, ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico, ácido [[5-[[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal de sodio del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico; sal sódica del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propiónico, 6-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(1H)-ona, ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]butírico, (R)-3-metoxi-4-[1-metil-5-[N-(2-metil-4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]indol-3-ilmetil]-N-(2-metilfenilsulfonil)benzamida, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida, ácido (+)-4(S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reclamados en la solicitud de patente del PCT/EP03/12581.

Los ejemplos de inhibidores adecuados de la egfr-
cinasa que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los inhibidores de PDE4 son palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, clorhidrato de erlotinib, diclorhidrato de canertinib, lapatinib, y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)-2(E)-butenamida.

Los ejemplos de inhibidores de la cinasa p38

adecuados que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 e inhibidores de PDE4 son edisilato de clormetiazol, doramapimod,

5- (2,6-diclorofenil)-2- (2,4-difluorofenilsulfanil)-6H-pirimido[3,4-b]piridazin-6-ona, 4-acetamido-N-(ter-butil)benzamida, SCIO-469 (descrito en Clin Pharmacol Ther 2004, 75(2): Abst PII-7 y VX-702 descrito en Circulation 2003, 108(17, Suppl. 4): Abst 882.

Los ejemplos de antagonistas adecuados del receptor de NK1 que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 e inhibidores de PDE4 son besilato de nolpitantium, dapitant, lanepitant, clorhidrato de vofopitant, aprepitant, ezlopitant, lactona C-1.7-O-3.1 de la N-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-N-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alo-treonil-asparaginil-serina, N-bencil-N-metilamida de la 1-metilindol-3-ilcarbonil-[4(R)-hidroxi]-L-prolil-[3-(2-naftil)]-L-alanina, (+)-(2S,3S)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)bencilamino]-2-fenilpiperidina, (2R,4S)-N-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolin-4-carboxamida, la sal de bis(N-metil-D-glucamina) del ácido 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-fosfónico; la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1:2) del ácido [3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-4-morfolinilmetil]-2,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-il]fosfónico, clorhidrato del 2(S)-óxido de la 1'-[2-[2(R)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[c]tiofen-1(3H)-4'-piperidina] y el compuesto CS-003 descrito en el documento Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst P2664.

Las combinaciones de la invención pueden ser utilizadas en el tratamiento de cualquier trastorno que puede ser susceptible al mejoramiento o antagonismo simultáneo, concomitante o secuencial de los receptores muscarínicos M3
5 la inhibición de la fosfodiesterasa 4. De este modo, la presente solicitud abarca los métodos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de las combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

10 Los ejemplos preferidos de tales trastornos son aquellas enfermedades respiratorias, en donde se espera que el uso de los agentes broncodilatadores tenga un efecto benéfico, por ejemplo, el asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

15 Los compuestos activos en la combinación, por ejemplo, el antagonista de M3 de la invención, los inhibidores de PDE4 y cualesquiera otros compuestos activos opcionales pueden ser administrados conjuntamente en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones
20 destinadas para la administración separada, simultánea, concomitante o secuencial mediante la misma o una diferente ruta.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona un equipo de partes que comprende un antagonista
25 de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), junto con las instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

30 En una modalidad preferida, la presente invención

proporciona un equipo de partes que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos de M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano junto con las instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

En otra modalidad más, la presente invención proporciona un paquete que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I) y un inhibidor de PDE4 para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

En otra modalidad, la presente invención consiste de un paquete que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y un inhibidor de PDE4 para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al

antagonismo de M3.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos activos en combinación son administrados mediante inhalación a través de un dispositivo de distribución común, en donde éstos pueden ser formulados en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

En la modalidad más preferida, el antagonista de M3 de la invención y el inhibidor de PDE4 están ambos presentes en la misma composición farmacéutica y son administrados mediante inhalación a través de un dispositivo de distribución común.

En un aspecto, la invención proporciona una combinación como se define en la presente, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composición farmacéutica simple.

En otro aspecto más, la invención proporciona un proceso para la producción de una composición farmacéutica como se define en la presente, caracterizada porque un antagonista de los receptores muscarínicos M3, un inhibidor de PDE4 y otros aditivos y/o portadores opcionales son mezclados y procesados mediante métodos conocidos per se.

Los compuestos activos en la combinación, por ejemplo, el antagonista de M3 de la invención, el inhibidor de PDE4 y cualesquiera otros compuestos activos opcionales pueden ser administrados mediante cualquier ruta adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que va a ser tratado, por ejemplo, oralmente (como jarabes, tabletas, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de solución rápida, pastillas, etc.); tópicamente (como cremas, ungüentos, lociones, rocíos nasales

78
77

o aerosoles, etc.); mediante inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o mediante inhalación (como un polvo seco, una solución, una dispersión, etc.).

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de poner el o los ingredientes activos en
10 asociación con el portador. En general, las formulaciones son preparadas al poner uniforme e íntimamente en asociación el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

15 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas, sacos o tabletas, cada uno conteniendo una cantidad predeterminada , del ingrediente activo, como un polvo o gránulos, como una
20 solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo puede también ser presentado como un bolo, electuario o pasta.

Una formulación de jarabe consistirá en general de
25 una suspensión o solución del compuesto o sal en un portador líquido, por ejemplo, etanol, aceites naturales, sintéticos o semi-sintéticos tales como aceite de cacahuete y aceite de oliva, glicerina y agua con agente saborizante, edulcorante y/o colorante.

30 Donde la composición está en la forma de una

tableta, puede ser utilizado cualquier portador farmacéutico rutinariamente utilizado para la preparación de formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales portadores incluyen celulosas, estearatos tales como estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, gelatina, acacia, almidones, lactosa y sucrosa.

Una tableta puede ser elaborada mediante la conversión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas mediante la compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, lubricantes, agentes surfactantes o agentes dispersantes. Las tabletas moldeadas pueden ser elaboradas mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla de la mezcla en polvo que comprende los compuestos activos, humedecida con un diluyente líquido inerte y opcionalmente secada y tamizada. Las tabletas pueden ser opcionalmente recubiertas o estriadas y pueden ser formuladas para proporcionar la liberación modificada (por ejemplo, lenta o controlada) del ingrediente activo en éstas.

Donde la composición está en la forma de una cápsula, es adecuado cualquier encapsulamiento rutinario, por ejemplo, utilizando los portadores anteriormente mencionados en una cápsula de gelatina dura. Donde la composición está en la forma de una cápsula de gelatina suave, puede ser considerado cualquier portador farmacéutico rutinariamente utilizado para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y son incorporados en una cápsula de gelatina suave.

Las composiciones de polvo seco para la distribución tópica al pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, ser presentadas en diferentes sistemas de envasado primario, tales como cápsulas y cartuchos por ejemplo de 5 gelatina o blísteres por ejemplo de papel aluminio laminado, para el uso en un inhalador o insuflador.

El envasado de la formulación puede ser adecuado para la distribución de dosis unitaria o de dosis múltiples. En el caso de la distribución de dosis múltiples, la 10 formulación puede ser predosificada o dosificada en el uso. Los inhaladores de polvo seco son de este modo clasificados en dos grupos: (a) dosis simple, (b) dosis de unidades múltiples y (c) dispositivos de dosis múltiples.

Las formulaciones contienen en general una mezcla 15 de polvo de una mezcla para la inhalación de los compuestos de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia portadora) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de la lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener en general entre 2 μg y 400 μg de cada ingrediente 20 terapéuticamente activo. Alternativamente el o los ingredientes activos pueden ser presentados sin excipientes.

Para inhaladores de dosis simple de este primer tipo, las dosis simples han sido pesadas por el fabricante en recipientes pequeños, los cuales son principalmente cápsulas 25 de gelatina dura. Tiene que ser tomada una cápsula de una caja o recipiente separado e insertada en un área de receptáculo del inhalador. En seguida, la cápsula tiene que ser abierta o perforada con espigas o cuchillas cortadoras con el fin de permitir que parte de la corriente de aire de 30 inspiración pase a través de la cápsula para el atrapamiento

del polvo, o para descargar el polvo desde la cápsula a través de estas perforaciones, por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vacía tiene que ser retirada del inhalador nuevamente. Principalmente, el desensamblaje del inhalador es necesario para insertar y retirar la cápsula, lo cual es una operación que puede ser difícil y problemática para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados al uso de las cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) la pobre protección contra la captación de humedad desde el aire ambiental, (b) los problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido expuestas previamente a humedad relativa extrema, lo cual provoca fragmentación o indentación, y (c) la posible inhalación de fragmentos de cápsula. Además, para un número de inhaladores de cápsulas, ha sido reportada la expulsión incompleta (por ejemplo, Nielsen et al, 1997).

Algunos inhaladores de cápsulas tienen un depósito a partir del cual pueden ser transferidas las cápsulas individuales hacia una cámara de recepción, en la cual tiene lugar la perforación del vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsula tienen depósitos de revoltura con cámaras de cápsula que pueden ser puestas en línea con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos WO91/02558 y GB 2242134). Estos comprenden el tipo de inhaladores de dosis unitarias múltiples, junto con inhaladores tipo blister, los cuales tienen un número limitado de dosis unitarias en suministro sobre un disco o sobre una tira.

Los inhaladores tipo blister proporcionan mejor

protección contra la humedad del medicamento, que los inhaladores de cápsula. El acceso al polvo es obtenido mediante la perforación de la cubierta así como del papel aluminio del blister o mediante desprendimiento de la hoja de cubierta. Cuando una tira de blister es utilizada en vez de un disco, el número de dosis puede ser incrementado, pero es inconveniente que el paciente reemplace una tira vacía. Por lo tanto, tales dispositivos son a menudo desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica utilizada para transportar la tira y abrir las bolsas de blister.

Los inhaladores de dosis múltiples no contienen cantidades pre-medidas de la formulación en polvo. Estos consisten de un recipiente relativamente grande y un principio de medición de dosis que tiene que ser operado por el paciente. El recipiente lleva dosis múltiples que son aisladas individualmente a partir del polvo a granel, mediante desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medición de dosis, incluyendo las membranas giratorias (por ejemplo, patente Europea No. EP0069615) o discos (por ejemplo, patente Británica No. 2041763; patente Europea No. 0424790; patente Alemana No. 4239402 y patente Europea No. 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, patente Europea No. 0166294; patente Británica No. 2165159 y documento WO 92/09322) y conos truncados giratorios (por ejemplo, WO 92/00771), teniendo todos cavidades que tienen que ser llenadas con el polvo desde el recipiente. Otros dispositivos de dosis múltiples tienen deslizaderas de medición (por ejemplo, patente de los Estados Unidos No. 5201308 y documento WO 97/00703) o émbolos de medición con un hueco local o circunferencial para desplazar un cierto

volumen del polvo desde el recipiente hacia una cámara de distribución o un conducto de aire, por ejemplo, la patente Europea No. 0505321, documentos WO 92/04068 y WO 92/04928.

La medición reproducible de la dosis es uno de los
5 intereses mayores para los dispositivos inhaladores de dosis múltiples.

La formulación en polvo tiene que mostrar propiedades de flujo buenas y estables, debido a que el llenado de las copas o cavidades de medición de dosis es
10 principalmente bajo la influencia de la fuerza de gravedad.

Para los inhaladores de dosis simple recargada, y de dosis unitarias múltiples, la precisión y reproducibilidad de la medición de dosis puede ser garantizada por el fabricante. Los inhaladores de dosis múltiple por una parte
15 pueden contener un número mucho mayor de dosis, mientras que el número de manejo para aprestar una dosis es en general más bajo.

Debido a que la corriente de aire inspiratoria en los dispositivos de dosis múltiples es a menudo directa a
20 través de la cavidad de medición de la dosis, y debido a que los sistemas de medición de dosis masivos y rígidos de los inhaladores de dosis múltiples no pueden ser agitados por esta corriente de aire inspiratoria, la masa de polvo simplemente arrastrada desde la cavidad y es obtenida poca
25 desaglomeración durante la descarga.

En consecuencia, son necesarios medios de desintegración separados. No obstante, en la práctica, éstos no son siempre parte del diseño del inhalador. Debido al número alto de dosis en los dispositivos de dosis múltiples,
30 la adhesión del polvo sobre las paredes internas de los

conductos de aire y los medios de desaglomeración, deben ser reducidos al mínimo y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes, sin afectar las dosis residuales en el dispositivo. Algunos inhaladores de dosis múltiples tienen
5 recipientes de fármacos desechables que pueden ser reemplazados después de que ha sido tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, WO 97/000703). Para tales inhaladores de dosis múltiples semi-permanentes con recipientes de fármacos desechables, los requerimientos para
10 prevenir la acumulación del fármaco son aún más estrictos.

Aparte de las aplicaciones a través de los inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención pueden ser administradas en aerosoles que operan gases propelentes o por medio de los denominados atomizadores, por
15 medio de los cuales pueden ser rociadas las soluciones de sustancias farmacológicamente activas, bajo alta presión, de modo que resulta una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que el uso de los gases propelentes puede ser completamente omitido.

20 Tales atomizadores son descritos, por ejemplo, en la Solicitud de Patente del PCT. No. WO 91/14468 y la Solicitud de Patente Internacional No. WO 97/12687, haciéndose aquí referencia a los contenidos de las mismas.

Las composiciones de rocío o aspersion para la
25 distribución tópica al pulmón por inhalación pueden ser por ejemplo formuladas como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles distribuidos a partir de envases presurizados tales como un inhalador de dosis medida con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones en aerosol
30 adecuadas para la inhalación pueden ser ya sea una suspensión

o una solución o tienen en general el o los ingredientes activos y un propelente adecuado tal como un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno, o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo, 5 diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. Puede ser también utilizado como propelente dióxido de carbono u otro gas adecuado. La composición en aerosol 10 puede estar libre de excipientes diferentes del propelente y puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como surfactantes, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y co-solventes por ejemplo etanol. Las formulaciones presurizadas 15 en general serán conservadas en una lata de aluminio o recipiente (por ejemplo, una lata de aluminio) cerrada con una válvula (por ejemplo, una válvula de dosificación) y ajustada en un accionador provisto con una pieza bucal.

Los medicamentos para la administración por 20 inhalación tienen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación hacia el sistema bronquial es usualmente de 1-10 μm , preferentemente 2-5 μm . Las partículas que tienen un tamaño por arriba de 20 μm son en general demasiado grandes cuando 25 son inhaladas para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para alcanzar estos tamaños de partícula, las partículas del ingrediente activo como son producidas pueden ser reducidas en tamaño por medios convencionales, por ejemplo, mediante micronización o técnicas de fluido supercrítico. La fracción 30 deseada puede ser separada mediante clasificación por aire

tamizado. Preferentemente, las partículas serán cristalinas.

El logro de una alta reproducibilidad de dosis con polvos micronizados, es difícil debido a su pobre capacidad de flujo y a su extrema tendencia a la aglomeración. Para
5 mejorar la eficiencia de las composiciones de polvo seco, las partículas deben ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando son descargadas en el tracto respiratorio. De este modo, es en general empleado un excipiente tal como lactosa, manitol o glucosa. El tamaño de
10 partícula del excipiente será usualmente mucho mayor que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, éste típicamente estará presente como lactosa molida, preferentemente alfa-lactosa cristalina monohidratada.

15 Las composiciones de aerosol presurizadas serán llenadas en general en latas equipadas con una válvula, especialmente una válvula de dosificación. Las latas pueden ser recubiertas opcionalmente con un material plástico, por ejemplo, un polímero de fluorocarburo, como se describe en
20 WO96/32150. Las latas estarán equipadas en un accionador adaptado para la distribución bucal.

Las composiciones típicas para la administración nasal incluyen aquellas anteriormente mencionadas para la inhalación, incluyen además composiciones presurizadas en la
25 forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua opcionalmente en combinación con excipientes convencionales como amortiguadores, antimicrobianos, agentes mucoadhesivos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad, los cuales pueden ser
30 administrados por bomba nasal.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional por ejemplo, una crema, ungüento, loción o pasta, o están en la forma de un emplastro médico, parche o membrana.

5 Las proporciones en las cuales (a) el inhibidor de PDE4 y (b) el antagonista de los receptores muscarínicos M3 pueden ser utilizados de acuerdo a la invención, son variables. Las sustancias activas (a) y (b) pueden estar presentes posiblemente en la forma de sus solvatos o
10 hidratos. Dependiendo de la elección de los compuestos (a) y (b), las proporciones en peso que pueden ser utilizadas dentro del alcance de la presente invención varían con base en diferentes pesos moleculares de las diversas formas salinas. Las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la
15 invención pueden contener (a) y (b) generalmente en una proporción en peso (b):(a) en el intervalo de 1:5 a 500:1, preferentemente de 1:10 a 400:1.

Las proporciones en peso especificadas en seguida están basadas en el compuesto (b) expresado como bromuro de
20 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano y los inhibidores de PDE4 roflumilast y cilomilast, que son particularmente preferidos de acuerdo a la invención.

Las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la
25 invención pueden contener (a) y (b) en el caso del roflumilast, por ejemplo, en una proporción en peso de (b):(a) en el intervalo de 1:10 a 300:1, preferentemente de 1:5 a 200:1, preferentemente 1:3 a 150:1, más preferentemente de 1:2 a 100:1.

30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas de

acuerdo a la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) son normalmente administradas de modo que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y el roflumilast están presentes
5 conjuntamente en dosis de 0.5 a 5000 µg, preferentemente de 1 a 2000 µg, más preferentemente de 5 a 1000 µm, mejor aún de 10 a 800 µg por dosis simple.

Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invención a éstas, las combinaciones en las cuales se utiliza
10 el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano como (b) y el roflumilast es utilizado como (a), las composiciones de acuerdo a la invención pueden contener por ejemplo de 20 a 1000 µg del bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-
15 ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y de 5 a 500 µg del roflumilast.

Por ejemplo, las combinaciones de sustancias activas de acuerdo a la invención pueden contener bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
20 azoniabicciclo[2.2.2]octano y (a) en el caso del cilomilast, en una proporción en peso (b):(a) en el intervalo de aproximadamente 1:30 a 400:1, preferentemente de 1:25 a 200:1, preferentemente de 1:20 a 100:1, más preferentemente 1:15 a 50:1.

25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) son usualmente administradas de modo que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y el cilomilast están presentes

conjuntamente en dosis de 1 a 10000 µg, preferentemente de 5 a 500 µg, más preferentemente de 10 a 2000 µg, aún más preferentemente de 20 a 800 µg por dosis simple.

Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invención a éstas, las combinaciones en las cuales el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano es utilizado como (b) y el cilomilast es utilizado como (a), las composiciones de acuerdo a la invención puede contener por ejemplo de 5 a 5000 µg del bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y de 15 a 300 µg de cilomilast.

Los ejemplos anteriormente mencionados de las posibles dosis aplicables para las combinaciones de acuerdo a la invención, deben ser entendidos como referentes a dosis por aplicación simple. No obstante, estos ejemplos no deben ser entendidos como excluyentes de la posibilidad de administrar las combinaciones de acuerdo a la invención varias veces. Dependiendo de la necesidad médica, los pacientes pueden recibir también aplicaciones inhalativas múltiples. Como un ejemplo, los pacientes pueden recibir las combinaciones de acuerdo a la invención por ejemplo, dos o tres veces (por ejemplo, dos o tres bocanadas con un inhalador de polvo o un MID, etc) en la mañana de cada día de tratamiento. Ya que los ejemplos de dosis anteriormente mencionados son únicamente para ser entendidos como ejemplos de dosis por aplicación simple (por ejemplo, por bocanada), la aplicación múltiple de las combinaciones de acuerdo a la invención conduce a dosis múltiples de los ejemplos anteriormente mencionados. La aplicación de las

composiciones de acuerdo a la invención puede ser por ejemplo una vez al día o dependiendo de la duración de acción del agente anticolinérgico, dos veces al día o una vez cada 2 ó 3 días.

5 Preferentemente, la composición está en forma de dosis unitaria, por ejemplo, la tableta, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente puede administrar una dosis simple.

10 Cada unidad de dosis contiene adecuadamente de 20 µg a 1000 µg y preferentemente de 50 µg a 300 µg de un antagonista de M3 de acuerdo a la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 µg a 300 µg y preferentemente de 5 µg a 100 µg de un inhibidor de PDE4 de acuerdo a la invención.

15 La cantidad de cada ingrediente activo que es requerido para lograr un efecto terapéutico, por supuesto, variará con el ingrediente activo particular, la ruta de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno particular o enfermedad que se trate.

20 Los ingredientes activos pueden ser administrados de 1 a 6 veces al día, suficientes para mostrar la actividad deseada. Preferentemente, los ingredientes activos son administrados una o dos veces al día.

25 Se contempla que todos los agentes activos podrían ser administrados al mismo tiempo, o muy cerca en el tiempo. Alternativamente, uno o dos ingredientes activos podrían ser tomados en la mañana y el o los otros posteriormente en el día. O en otro escenario, uno o dos ingredientes activos podrían ser tomados dos veces al día y el otro una vez al
30 día, ya sea al mismo tiempo conforme ocurra una de las dosificaciones dos veces al día, o separadamente.

Preferentemente, al menos dos y más preferentemente todos los ingredientes activos podrían ser tomados conjuntamente al mismo tiempo. Preferentemente, al menos dos y preferentemente todos los ingredientes activos podrían ser administrados como una mezcla.

Las composiciones de sustancias activas de acuerdo a la invención son preferentemente administradas en la forma de composiciones para inhalación distribuidas con ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, no obstante, es posible cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral. Aquí, la aplicación de las composiciones inhaladas ejemplifica la forma de aplicación preferida, especialmente en la terapia de las enfermedades obstructivas de los pulmones, o para el tratamiento del asma.

Las siguientes formas de preparación son citadas como ejemplos de formulación:

Ejemplo 1

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano	100
Roflumilast	5
Lactosa	2.500

Ejemplo 2

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano	100
Cilomilast	100
Lactosa	2.500

Ejemplo 3

5	Ingrediente	Cantidad en µg
	Bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano	100
	Roflumilast	5
	Lactosa	2.500

10 Ejemplo 4

15	Ingrediente	Cantidad en µg
	Bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano	100
	Cilomilast	100
	Lactosa	2.500

Ejemplo 5

20	Ingrediente	Cantidad en µg
	Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano	100
	Roflumilast	5
	Lactosa	2.500

25

Ejemplo 7

30	Ingrediente	Cantidad en µg
	Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano	100

5

Actividad farmacológica

Sorprendentemente, puede ser observado un efecto terapéutico inesperadamente benéfico en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio si un antimuscarínico de la fórmula (I) es utilizado con uno o más inhibidores de PDE4. En vista de este efecto, las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden ser utilizadas en dosis pequeñas que las que podrían ser el caso con los compuestos individuales utilizados en monoterapia de una manera usual. Esto reduce los efectos colaterales no deseados, tal como puede ocurrir cuando se administran los inhibidores de PDE4, por ejemplo.

En consecuencia, las combinaciones de la invención poseen propiedades terapéuticamente ventajosas, las cuales las hacen particularmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades respiratorias en todo tipo de pacientes.

25

REIVINDICACIONES

1. Una combinación, caracterizada porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anión X, que es una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.
2. Una combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el antagonista del receptor muscarínico M3 (b) es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.
3. Una combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composición farmacéutica simple.
4. Un producto, caracterizado porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se define de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, como una preparación combinada para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de un paciente que sufre de o es susceptible a una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3.
5. Un equipo de partes, caracterizado porque comprende (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 como se define de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, junto con las instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un

inhibidor de PDE4 para el tratamiento de un paciente o animal que sufre de o es susceptible a una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3.

6. Un paquete, caracterizado porque comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se define de conformidad en la reivindicación 1 ó 2, y (a) un inhibidor de PDE4 para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3.

7. El uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos de M3 de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, para la preparación de un medicamento para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3 en un paciente.

8. El uso de (a) un inhibidor de PDE4 para la preparación de un medicamento, para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de conformidad con cualquiera de la reivindicación 1 ó 2, para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3 en un paciente.

9. El uso de (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de conformidad con cualquiera de la reivindicación 1 ó 2, para la preparación de un medicamento, para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3 en un paciente.

10. Un método de tratamiento de un paciente humano o animal que sufre de o es susceptible a una enfermedad o

condición respiratoria que responde al antagonismo M3, caracterizado el método porque comprende administrar simultánea, concurrente, separado o secuencialmente al paciente, una cantidad efectiva de (b), un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de conformidad con la reivindicación 1 a 2, y (a) un inhibidor de PDE4.

11. El producto de conformidad con la reivindicación 4, el equipo de partes de conformidad con la reivindicación 5, el uso de conformidad con las reivindicaciones 7 a 9 o el método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

12. La combinación, producto, equipo de partes, paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 se selecciona del grupo que comprende: teofilina, clorhidrato de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, enprofilina, arofilina, cipanfilina, tofimilast, filaminast, piclamilast, (R)-(+) -4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)2-feniletíl]piridina, mesopram, N-(3,5-dicloro-4-piridinil-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, CDC-801 (por ejemplo, Celgene), CC-1088 (por ejemplo, Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (por ejemplo, Ono), CC-10004 (por ejemplo, Celgene) y MN-001 (por ejemplo, Kyorin), opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

13. Una combinación, producto, equipo de partes,

paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 se selecciona del grupo que comprende cilomilast, roflumilast, denbufilina y tetomilast, opcionalmente en la
5 forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

14. La combinación, producto, equipo de partes, paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 es roflumilast.

15. La combinación, equipo de partes, paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 es
15 cilomilast.

16. La combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 13, el producto de conformidad con la reivindicación 4, el equipo de partes de conformidad con la reivindicación 5, o el paquete de conformidad con la
20 reivindicación 6, caracterizada porque tal combinación, producto, equipo de partes o paquete comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) agonistas de $\beta 2$, (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de la egfr-cinasa, (e) inhibidores de cinasa p38 y
25 (f) agonistas del receptor NK1 para el uso simultáneo, separado o secuencial.

17. La combinación, producto, equipo de partes o paquete de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque el compuesto activo (c) se selecciona del grupo que
30 consiste de (a) agonistas de $\beta 2$ y (b) corticosteroides.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe una combinación que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference N.94525 RCS	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/EP2005/005836	International filing date (day/month/year) 31/05/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 31/05/2004
Applicant ALMIRALL PRODESFARMA S.A.		

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.

- 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/EP2005/005836

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K45/00 A61K31/439 A61K31/167 A61K31/137 A61P11/00
A61P11/06 A61P11/08

99

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 01/04118 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA ; BUIL ALBERO MARIA ANTONIA (ES); FERNANDEZ FO) 18 January 2001 (2001-01-18)	1-12
Y	page 1, lines 1-21; claims 1,20,33-35; example 44	1-17
X	WO 03/087094 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA ; FERNANDEZ FORNER MARIA DOLORS (ES); PRAT QUI) 23 October 2003 (2003-10-23)	1-12,17
Y	page 1, lines 14-31; claims 1,32,33	1-17
X	WO 02/053564 A (ALMIRALL PRODESFARMA AG ; BUIL ALBERO MARIA ANTONIA (ES); FERNANDEZ FO) 11 July 2002 (2002-07-11)	1-12,17
Y	page 1, lines 18-34; claims 1,33-36	1-17
	----- -/--	

☒ 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
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 2005

Date of mailing of the international search report

10/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005836

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 02/096423 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; YEADON, MICHAEL; ARMSTRONG, ROISIN, A;) 5 December 2002 (2002-12-05) abstract	1-17 102
P,X	WO 2004/084896 A (ALTANA PHARMA AG; BUNDSCHUH, DANIELA; WOLLIN, STEFAN-LUTZ; WEIMAR, CHR) 7 October 2004 (2004-10-07) abstract	1-17
P,X	WO 2004/084897 A (ALTANA PHARMA AG; BUNDSCHUH, DANIELA; WOLLIN, STEFAN-LUTZ; WEIMAR, CHR) 7 October 2004 (2004-10-07) abstract	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/005836

103

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0104118	A	18-01-2001	ES 2165768 A1 AT 235492 T AU 779881 B2 AU 6433000 A BG 106301 A BR 0012434 A CA 2381165 A1 CN 1373760 A CZ 20020121 A3 DE 60001840 D1 DE 60001840 T2 DK 1200431 T3 EE 200200017 A WO 0104118 A2 EP 1200431 A2 ES 2193098 T3 HK 1042487 A1 HU 0202100 A2 JP 2003504368 T NO 20020180 A PL 357160 A1 PT 1200431 T SI 1200431 T1 SK 432002 A3 TR 200200768 T2 US 2003055080 A1 US 2004132768 A1 ZA 200200232 A	16-03-2002 15-04-2003 17-02-2005 30-01-2001 30-08-2002 02-04-2002 18-01-2001 09-10-2002 13-11-2002 30-04-2003 11-12-2003 21-07-2003 15-04-2003 18-01-2001 02-05-2002 01-11-2003 18-07-2003 28-10-2002 04-02-2003 13-03-2002 12-07-2004 31-07-2003 31-10-2003 01-04-2003 22-07-2002 20-03-2003 08-07-2004 10-04-2003
WO 03087094	A	23-10-2003	ES 2206021 A1 AU 2003233967 A1 BR 0309167 A CA 2482536 A1 WO 03087094 A2 EP 1497284 A2	01-05-2004 27-10-2003 25-01-2005 23-10-2003 23-10-2003 19-01-2005
WO 02053564	A	11-07-2002	BG 107950 A BR 0116624 A CA 2433128 A1 CN 1487938 A CZ 20031812 A3 EE 200300312 A WO 02053564 A2 EP 1353919 A2 HU 0303524 A2 JP 2004517123 T NO 20033002 A NZ 526674 A PL 363807 A1 SK 7992003 A3 US 2004072863 A1 ZA 200305008 A	31-03-2004 23-12-2003 11-07-2002 07-04-2004 12-05-2004 15-10-2003 11-07-2002 22-10-2003 28-01-2004 10-06-2004 30-06-2003 24-03-2005 29-11-2004 03-08-2004 15-04-2004 08-11-2004
WO 02096423	A	05-12-2002	CA 2448363 A1 WO 02096423 A2 EP 1397135 A2 JP 2004530705 T MX PA03010791 A	05-12-2002 05-12-2002 17-03-2004 07-10-2004 02-03-2004

101

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/005836

102

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004084896	A	07-10-2004	WO 2004084896	A1	07-10-2004
WO 2004084897	A	07-10-2004	WO 2004084897	A1	07-10-2004

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud 06 121211 22) Fecha de solicitud 30/11/2006 (30) Pnondad (31) P200401312 (32) 31/05/04 (33) ES		(51) Int Cl. A61K 45/00 (71) Solicitante(s) ALMIRALL PRODESFARMA S.A. (72) Inventor(es) JORDI GRAS ESCARDO Y OTROS (74) Apoderado EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional. 31/12/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 31/05/2005 No de solicitud PCT/EP2005/005836		(87) Publicación internacional Fecha 08/12/2005 N° publicación. WO 2005/115462 A1	
(54) Título COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS E INHIBIDORES DE PDE4			

Reivindicacion(es)

- 1 Una combinación, caracterizada porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-diten-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anión X, que es una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente
- 2 Una combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el antagonista del receptor muscarínico M3 (b) es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-diten-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 3 Una combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composición farmacéutica simple.
- 4 Un producto, caracterizado porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se define de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, como una preparación combinada para el

uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de un paciente que sufre de o es susceptible a una enfermedad respiratona que responde al antagonismo M3

5 Un equipo de partes, caracterizado porque comprende (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 como se define de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, junto con las instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de un paciente o animal que sufre de o es susceptible a una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3

104

104

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-121211-00000-0000
Fec 2006-11-30 17 41 34 Dep 2020 NUECREACIONES
Tg 11 PATENTEYII
Dre: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 106

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,319
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59936392	21/11/2006	33,115,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 11194 841 017 5



105

**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 [NO]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha Nov. 30/06

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

100

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
ALMIRALL PRODESFARMA S.A.

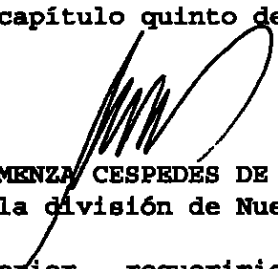
REFERENCIA	Radicación No.	06 121211
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/005836
	Fecha inicio fase nacional	31/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1493

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

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

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007 lerazo