



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0511327-0 B1



(22) Data do Depósito: 17/05/2005

(45) Data de Concessão: 06/08/2019

(54) Título: COMBINAÇÕES DE GLICOPIRROLATO E AGONISTAS DO ADRENORRECEPTOR BETA2

(51) Int.Cl.: A61K 31/402; A61K 31/4704; A61K 31/428; A61P 11/00.

(30) Prioridade Unionista: 18/05/2004 GB 04 11056.5.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): STEPHEN PAUL COLLINGWOOD.

(86) Pedido PCT: PCT EP2005005354 de 17/05/2005

(87) Publicação PCT: WO 2005/110402 de 24/11/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/11/2006

(57) Resumo: COMBINAÇÕES DE GLICOPIRROLATO E AGONISTAS DO ADRENORRECEPTOR BETA2. A presente invenção refere-se ao medicamento compreendendo, separadamente ou juntos (A) glicopirrolato e (B) um composto de fórmula I na forma livre, de sal ou de solvato, no qual W, R^X, R^Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ têm os significados conforme indicados no relatório ou um composto de fórmula II na forma livre ou de sal ou de solvato, no qual X tem o significado conforme indicado no relatório, para administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas. São também descritas as composições farmacêuticas que contêm (A) e (B).

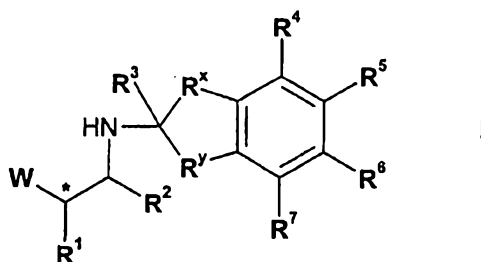
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMBINAÇÕES DE GLICOPIRROLATO E AGONISTAS DO ADRENOR-RECEPTOR BETA2**".

[001] Esta invenção se refere a compostos orgânicos e ao seu uso como farmacêuticos, em particular para o tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.

[002] Em um aspecto, a presente invenção fornece um medicamento contendo, separadamente ou juntos

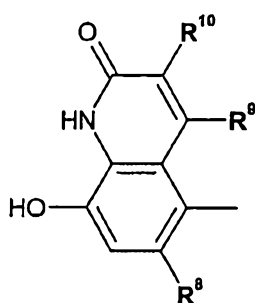
(A) glicopirrolato e

(B) um composto de Fórmula (I)



[003] na forma livre ou de solvato, na qual

[004] W é um grupo de Fórmula



[005] R^x e R^y são ambos $-CH_2-$ ou $-(CH_2)_2-$;

[006] R^1 é hidrogênio, hidróxi ou C_1 - C_{10} -alcóxi;

[007] R^2 e R^3 são cada um independentemente hidrogênio ou C_1 - C_{10} -alquila;

[008] R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são cada um independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, hidróxi, C_1 - C_{10} -alcóxi, C_6 - C_{10} -arila, C_1 - C_{10} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio ou um ou mais grupos hidróxi ou C_1 - C_{10} -alcóxi, C_1 - C_{10} -alquila interrompida por um ou mais

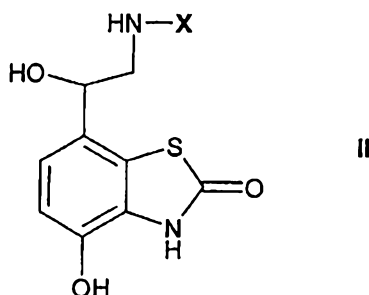
heteroatomos, C₂-C₁₀-alquenila, trialquilsilila, carbóxi, C₁-C₁₀-alcoxicarbonila ou -CONR¹¹R¹²

[009] onde R¹¹ e R¹² são cada um independentemente hidrogênio ou C₁-C₁₀-alquila,

[0010] ou R⁴ e R⁵, R⁵ e R⁶ ou R⁶ e R⁷ juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados denotam um anel carbocíclico de 5, 6 ou 7 membros ou um anel heterocíclico de 4 à 10 membros e

[0011] R⁸, R⁹ e R¹⁰ são cada um independentemente hidrogênio ou C₁-C₄-alquila;

[0012] ou um composto de Fórmula II



[0013] na forma livre ou de sal ou solvato, na qual

[0014] X é -R¹³-Ar-R¹⁴ ou -R¹⁵-Y;

[0015] Ar denota um grupo fenileno opcionalmente substituído por halo, hidróxi, C₁-C₁₀-alquila, C₁-C₁₀-alcóxi, C₁-C₁₀-alcóxi-C₁-C₁₀-alquila, fenila, C₁-C₁₀-alquila substituída por fenila, C₁-C₁₀-alcóxi substituído por fenila, fenila substituída por C₁-C₁₀-alquila ou por fenila substituída por C₁-C₁₀-alcóxi;

[0016] R¹³ e R¹⁴ estão ligados aos átomos de carbono adjacentes em Ar e

[0017] R¹³ é C₁-C₁₀-alquileno e R¹⁴ é hidrogênio, C₁-C₁₀-alquila, C₁-C₁₀-alcóxi ou halogênio,

[0018] ou R¹³ e R¹⁴ juntos com os átomos de carbono em Ar aos quais estão ligados denotam um anel cicloalifático de 5, 6 ou 7 membros;

[0019] R₁₅ é uma ligação ou C₁-C₁₀-alquileno opcionalmente subs-

tituído por hidróxi, C₁-C₁₀-alcóxi, C₆-C₁₀-arila ou C₇-C₁₄-aralquila e

[0020] Y é C₁-C₁₀-alquila, C₁-C₁₀-alcóxi, C₂-C₁₀-alquenila ou C₂-C₁₀-alquinila, opcionalmente substituída por halo, ciano, hidróxi, C₁-C₁₀-alquila, C₁-C₁₀-alcóxi ou halo-C₁-C₁₀-alquila;

[0021] C₃-C₁₀-cicloalquila opcionalmente fundida a um ou mais anéis e opcionalmente substituída por C₁-C₁₀-alquila, C₁-C₁₀-alcóxi, C₃-C₁₀-cicloalquila, C₇-C₁₄-aralquila, C₇-C₁₄-aralquilóxi ou C₆-C₁₀-arila, onde C₃-C₁₀-cicloalquila, C₇-C₁₄-aralquila, C₇-C₁₄-aralquilóxi ou C₆-C₁₀-arila são opcionalmente substituídas por halo, hidróxi, C₁-C₁₀-alquila, C₁-C₁₀-alcóxi ou halo-C₁-C₁₀-alquila;

[0022] C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituída por halo, hidróxi, C₁-C₁₀-alquila, C₁-C₁₀-alcóxi, C₆-C₁₀-haloalquila, fenóxi, C₁-C₁₀-alquiltio, C₆-C₁₀-arila, anel heterocíclico de 4 à 10 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou por NR¹⁶R¹⁷ onde R¹⁶ e R¹⁷ são cada um independentemente C₁-C₁₀-alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C₁-C₁₀-alcóxi ou fenila ou R¹⁶ pode adicionalmente ser hidrogênio;

[0023] fenóxi opcionalmente substituído por C₁-C₁₀-alquila, C₁-C₁₀-alcóxi ou por fenila opcionalmente substituída C₁-C₁₀-alquila ou C₁-C₁₀-alcóxi;

[0024] um anel heterocíclico de 4 à 10 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre no anel, sendo o referido anel heterocíclico opcionalmente substituído por halo, C₁-C₁₀-alquila, C₁-C₁₀-alcóxi, halo-C₁-C₁₀-alquila, C₆-C₁₀-arila, C₇-C₁₄-aralquila, C₇-C₁₄-aralquilóxi, C₁-C₁₀-alcoxycarbonila ou uma heterociclila-C₁-C₁₀-alquila de 4 à 10 membros;

[0025] NR¹⁸R¹⁹ onde R¹⁸ é hidrogênio ou C₁-C₁₀-alquila e R¹⁹ é C₁-C₁₀-alquila opcionalmente substituída por hidróxi ou R¹⁹ é C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituída por halo ou R¹⁹ é um anel heterocíclico de 4 à 10 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou

enxofre cujo anel é opcionalmente substituído por fenila ou fenila substituída por halo ou R^{19} é C_6-C_{10} -arilsulfonila opcionalmente substituída por C_1-C_{10} -alquilamino ou di(C_1-C_{10} -alquila)amino;

[0026] SR^{20} onde R^{20} é C_6-C_{10} -arila ou C_7-C_{14} -aralquila opcionalmente substituída por halo, C_1-C_{10} -alquila, C_1-C_{10} -alcóxi ou C_1-C_{10} -haloalquila; ou

[0027] $-CONHR^{21}$ onde R^{21} é C_1-C_{10} -alquila, C_3-C_{10} -cicloalquila ou C_6-C_{10} -arila;

[0028] para administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

[0029] Em um outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica contendo uma mistura de quantidades eficazes de (A) conforme definido anteriormente neste relatório e (B) conforme definido anteriormente neste relatório opcionalmente junto com no mínimo um veículo farmacêuticamente aceitável

[0030] Em um aspecto adicionalmente a presente invenção fornece um método para o tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas que consiste em administração a um sujeito necessitando deste tratamento de quantidades eficazes de (A) conforme definido anteriormente e de (B) conforme definido anteriormente.

[0031] A invenção proporciona adicionalmente o uso de (A) conforme definido anteriormente neste relatório e (B) conforme definido anteriormente neste relatório na preparação de um medicamento para terapia de combinação para administração (A) e (B) simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

[0032] Preferencialmente, a razão molar de (A) para (B) é de 100:1 à 1:300, por exemplo, de 50:1 à 1:100, especialmente de 10:1 à 1:20 e mais especialmente de 3:1 à 1:7.

[0033] Os termos usados no relatório têm os seguintes significa-

dos:

[0034] "Opcionalmente substituído" conforme usado neste relatório significa o grupo referido que pode ser substituído em uma ou mais posições por qualquer um ou qualquer combinação dos radicais listados após este.

[0035] "Halo" ou "halogênio" conforme usado neste relatório denota um elemento pertencendo ao grupo 17 (anteriormente grupo VII) da Tabela Periódica dos Elementos, que pode ser, por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo. Preferencialmente, halo ou halogênio é flúor ou cloro.

[0036] "C₁-C₁₀-alquila" conforme usada neste relatório denota alquila de cadeia linear ou ramificada que contem de um a dez átomos de carbono. Preferencialmente, C₁-C₁₀-alquila é C₁-C₄-alquila.

[0037] "C₁-C₁₀-alquilenos" conforme usado neste relatório denota um alquilenos de cadeia linear ou ramificada que contém de um a dez átomos de carbono. Preferencialmente, C₁-C₁₀-alquilenos é C₁-C₄-alquilenos, especialmente etileno ou metiletileno.

[0038] "C₂-C₁₀-alquenila" conforme usada neste relatório denota cadeias de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada que contem de dois a dez átomos de carbono e uma ou mais duplas ligações carbono-carbono. Preferencialmente, "C₂-C₁₀-alquenila" é "C₂-C₄-alquenila".

[0039] "C₂-C₁₀-alquinila" conforme usada neste relatório denota cadeias de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada que contem de dois a dez átomos de carbono e uma ou mais triplas ligações carbono-carbono. Preferencialmente, "C₂-C₁₀-alquinila" é "C₂-C₄-alquinila".

[0040] "Anel carbocíclico de 5, 6 ou 7 membros" conforme usado neste relatório denota um grupo carbocíclico tendo 5 à 7 átomos de carbono no anel, cicloalifático, tal como uma C₅-C₇-cicloalquila ou aromático, tal como fenila, que pode ser substituído por um ou mais,

usualmente um ou dois, grupos C₁-C₄-alquila.

[0041] "C₃-C₁₀-cicloalquila" conforme usada neste relatório denota cicloalquila tendo 3 à 10 átomos de carbono no anel, por exemplo, um grupo monocíclico tais como uma ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclononila ou ciclodecila, qualquer uma das quais pode ser substituída por um ou mais, usualmente um ou dois grupos C₁-C₄-alquila ou um grupo bicíclico tal como bicicloeptila ou biciclooctila. Preferencialmente, a C₃-C₁₀-cicloalquila é C₃-C₆-cicloalquila, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila.

[0042] "C₁-C₁₀-haloalquila" conforme usada neste relatório denota C₁-C₁₀-alquila conforme definida anteriormente neste relatório substituída por um mais átomos de halogênio, preferencialmente um, dois ou três átomos de halogênio.

[0043] "C₁-C₁₀-alquilamino" e "di(C₁-C₁₀-alquil)amino" conforme usados neste relatório denotam amina substituída respectivamente por um ou mais grupos C₁-C₁₀-alquila conforme definidos anteriormente neste relatório, que podem ser iguais ou diferentes. Preferencialmente, o C₁-C₁₀-alquilamino ou o di(C₁-C₁₀-alquil)amino são respectivamente C₁-C₄-alquilamino e di(C₁-C₄-alquil)amino.

[0044] "C₁-C₁₀-alquiltio" conforme usado neste relatório denota alquiltio de cadeia linear ou ramificada tendo 1 à 10 átomos de carbono. Preferencialmente, C₁-C₁₀-alquiltio é C₁-C₄-alquiltio.

[0045] "C₁-C₁₀-alcóxi" conforme usado neste relatório denota alcóxi de cadeia linear ou ramificada que contem 1 à 10 átomos de carbono. Preferivelmente, C₁-C₁₀-alcóxi e C₁-C₁₀-alcóxi.

[0046] "C₁-C₁₀-alcóxi-C₁-C₁₀-alquila" conforme usada neste relatório denota C₁-C₁₀-alquila conforme definida anteriormente neste relatório substituída por C₁-C₁₀-alcóxi. Preferencialmente, C₁-C₁₀-alcóxi-C₁-C₁₀-alquila é C₁-C₄-alcóxi-C₁-C₄-alquila.

[0047] "C₁-C₁₀-alcoxicarbonila" conforme usada neste relatório denota C₁-C₁₀-alcóxi conforme definido anteriormente neste relatório ligado através de um átomo de oxigênio dela a um grupo carbonila.

[0048] "C₆-C₁₀-arila" conforme usada neste relatório denota um grupo aromático carbocíclico monovalente que contem 6 à 10 átomos de carbono e que pode ser, por exemplo, um grupo monocíclico tal como fenila ou um grupo bicíclico tal como naftila. Preferencialmente, C₆-C₁₀-arila é C₆-C₈-arila, especialmente fenila.

[0049] "C₆-C₁₀-arilsulfonila" conforme usada neste relatório denota C₆-C₁₀-arila conforme definida anteriormente neste relatório ligada através de um átomo de carbono dela a um grupo sulfonila. Preferencialmente, a C₆-C₁₀-arilsulfonila é C₆-C₈-arilsulfonila.

[0050] "C₇-C₁₄-aralquila" conforme usada neste relatório denota alquila, por exemplo, C₁-C₄-alquila conforme definida anteriormente neste relatório, substituída por arila, por exemplo, C₆-C₁₀-arila conforme definida anteriormente neste relatório. Preferencialmente, C₇-C₁₄-aralquila é C₇-C₁₀-aralquila tal como fenil-C₁-C₄-alquila, particularmente benzila ou 2-fenilettila.

[0051] "C₇-C₁₄-aralquiloxi" conforme usado neste relatório denota alcóxi, por exemplo, C₁-C₄-alcóxi conforme definido anteriormente neste relatório, substituído por arila, por exemplo, C₆-C₁₀-arila. Preferencialmente, C₇-C₁₄-aralquilóxi é C₇-C₁₀-aralquilóxi tal como fenil-C₁-C₄-alcóxi, particularmente benzilóxi ou 2-feniletóxi.

[0052] Ar conforme usada neste relatório pode ser, por exemplo, fenileno não-substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, C₁-C₁₀-alquila, C₁-C₁₀-alcóxi, C₁-C₁₀-alcóxi-C₁-C₁₀-alquila, fenila ou C₁-C₁₀-alquila substituída por fenila, C₁-C₁₀-alcóxi substituído por fenila, fenila substituída por C₁-C₁₀-alquila e fenila substituída por C₁-C₁₀-alcóxi, Preferencialmente, Ar é fenileno não-substituído ou substituído por um ou dois substituintes seleciona-

dos de halogênio, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi ou C₁-C₄-alcóxi substituído por fenila. Preferencialmente, um substituinte em arila é para em R¹ e o segundo e terceiro substituintes opcionais em Ar são meta em R¹.

[0053] "Anel heterocíclico de 4 à 10 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre no anel" conforme usado neste relatório pode ser, por exemplo, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, piperidina, piperazina, triazina, oxazina, morfolino, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indano ou indeno. Os anéis heterocíclicos preferidos incluem tiazol, pirrolidina, piperidina, azacicloheptano e isoxazol.

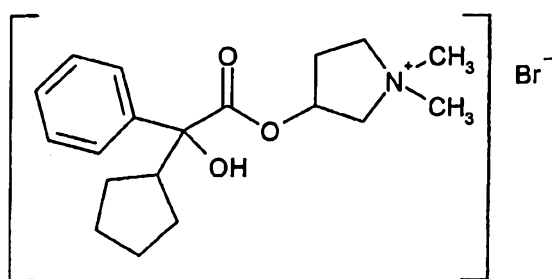
[0054] "Heterociclila de 4 à 10 membros-C₁-C₁₀-alquila" denota alquila, por exemplo, C₁-C₁₀-alquila conforme definida anteriormente neste relatório, substituída por um anel heterocíclico de 4 à 10 membros conforme definido anteriormente neste relatório. Preferencialmente, heterociclila de 4 à 10 membros-C₁-C₁₀-alquila é C₁-C₄-alquila substituída por um anel heterocíclico de 4 à 8 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre no anel.

[0055] "C₁-C₄-alquilsulfonila" denota sulfonila substituída por C₁-C₄-alquila conforme definida anteriormente neste relatório. "Hidróxi-C₁-C₄-alquila" denota C₁-C₄-alquila conforme definida anteriormente neste relatório substituída por um ou mais, preferencialmente um, dois ou três grupos hidróxi.

[0056] R¹³ e R¹⁴ juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados como um anel cicloalifático podem ser, por exemplo, um anel de ciclopentano, opcionalmente substituído por um ou dois grupos C₁-C₄-alquila, um anel de cicloexano, opcionalmente substituído por um ou dois grupos C₁-C₄-alquila ou um anel de cicloheptano, preferencialmente um anel de ciclopentano.

[0057] Em um aspecto, a presente invenção fornece um medica-

[0059] O glicopirrolato é um sal de amônio quaternário. Contra-íons adequados são os contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluindo, por exemplo, fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartarato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenil-acetato ou trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanossulfonato e benzenossulfonato. Seu sal de brometo, a saber, brometo de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio tem a seguinte Fórmula estrutural



[0061] O glicopirrolato tem dois centros estereogênicos e daí existe em quatro formas isoméricas, a saber, brometo de (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- e (3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio, conforme descrito nos relatórios de patente US 6307060 e US 6.613.795. O conteúdo desses relatórios de patente é

incorporado como referência neste relatório. A presente invenção engloba o uso de uma ou mais dessas formas isoméricas, especialmente o isômero 3S,2'R, o isômero 3R,2'R ou o isômero 2S,3'R, incluindo assim os enantiômeros simples ou racematos, especialmente o racemato (3S,2'R/2S,3'R).

[0062] (B) é um composto de Fórmula I conforme definido anteriormente neste relatório ou um composto de Fórmula II conforme definido anteriormente neste relatório. Os compostos dessas Fórmulas possuem atividade de agonistas do adrenorreceptor. Eles comumente têm um rápido início de ação e têm uma prolongada ação estimulante sobre o adrenorreceptor β_2 , por exemplo, de até 24 horas ou mais longo.

[0063] Os compostos de Fórmula I preferidos incluem aqueles nos quais

[0064] R^8 , R^9 e R^{10} são cada um H, R^1 é OH, R^2 e R^3 são cada um H e

(i) R^x e R^y são ambos $-\text{CH}_2-$ e R^4 e R^7 são cada um $\text{CH}_3\text{O}-$ e R^5 e R^6 são cada um H;

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

(iii) R^x e R^y são ambos $-\text{CH}_2-$ e R^4 e R^7 são cada um H e R^5 e R^6 são cada um CH_3- ;

(iv) R^x e R^y são ambos $-\text{CH}_2-$ e R^4 e R^5 e R^6 são cada um H e R^7 são cada um CH_3CH_2- ;

(v) R^x e R^y são ambos $-\text{CH}_2-$ e R^4 e R^7 são cada um H e R^5 e R^6 juntos denotam $-(\text{CH}_2)_4-$;

(vi) R^x e R^y são ambos $-\text{CH}_2-$ e R^4 e R^7 são cada um H e R^5 e R^6 juntos denotam $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$;

(vii) R^x e R^y são ambos $-\text{CH}_2-$ e R^4 e R^7 são cada um H e R^5 e R^6 são cada um $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$;

(viii) R^x e R^y são ambos $-CH_2-$ e R^4 e R^7 são cada um H e R^5 e R^6 são cada um $CH_3(CH_2)_2-$;

(ix) R^x e R^y são ambos $-(CH_2)_2-$, R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são cada um H ou

(x) R^x e R^y são ambos $-CH_2-$ e R^4 e R^7 são cada um H e R^5 e R^6 são cada um CH_3OCH_2- ou

[0065] Os compostos de Fórmula I especialmente preferidos incluem 8-hidróxi-5-[1-hidróxi-2-(indan-2-il-amino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dimetóxi-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-metóxi-metóxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona, 8-hidróxi-5[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-3,4-diidro-1H-quinolin-2-ona, 5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il-amino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, cloridrato de (S)-5-[2-(4,7-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, cloridrato de 5-[(R)-1-hidróxi-2-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, cloridrato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, (R)-8-hidróxi-5-[(S)-1-hidróxi-2-(4,5,7,7-tetrametil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, 8-hidróxi-5-[(R)-1-hidróxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, 8-hidróxi-5-[(R)-1-hidróxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona e 5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

[0066] Os compostos de Fórmula I na forma livre de sal ou de solvato podem ser preparados usando-se os procedimentos descritos

nos pedidos de patente internacionais WO 2000/075114, WO 2003/076387, WO 2004/076422 ou WO 2004/087668, cujos conteúdos são incorporados como referência neste relatório.

[0067] Os compostos de Fórmula I na forma livre, de sal ou de solvato podem ser convertidos na forma de sal, e vice-versa, de uma maneira convencional. Os compostos na forma livre ou de sal podem ser obtidos na forma de hidratos ou solvatos contendo um solvente usado para cristalização. Os compostos de Fórmula I podem ser recuperados das misturas reacionais e purificados de uma maneira convencional. Os isômeros, tais como os enantiômeros, podem ser obtidos de uma maneira convencional, por exemplo, por cristalização fracionada ou síntese assimétrica dos materiais de partida correspondentes assimetricamente substituídos, por exemplo, opticamente ativos.

[0068] Os compostos de Fórmula II preferidos incluem aqueles nos quais



[0069] Ar denota um grupo fenileno opcionalmente substituído por halo, C₁-C₁₀-alquila, C₁-C₁₀-alcóxi ou por C₁-C₁₀-alcóxi substituído por fenila;

[0070] R¹³ e R¹⁴ estão ligados a átomos de carbono adjacentes em Ar e

[0071] R¹³ é C₁-C₁₀-alquilenos e R¹⁴ é hidrogênio,

[0072] ou R¹³ e R¹⁴ juntos com os átomos de carbono em Ar aos quais estão ligados denotam um anel cicloalifático de 5, 6 ou 7 membros;

[0073] R¹⁵ é uma ligação ou C₁-C₁₀-alquilenos opcionalmente substituído por hidróxi, C₆-C₁₀-arila ou C₇-C₁₄-aralquila e

[0074] Y é C₁-C₁₀-alquila, C₁-C₁₀-alcóxi ou C₂-C₁₀-alquinila; C₃-C₁₀-cicloalquila opcionalmente fundida a um ou mais anéis de benzeno e opcionalmente substituída por C₁-C₁₀-alquila, C₃-C₁₀-cicloalquila, C₇-

C₁₄-aralquila, C₇-C₁₄-aralquilóxi opcionalmente substituído por halo ou por C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituída por C₁-C₁₀-alquila ou C₁-C₁₀-alcóxi; C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituída por halo, hidróxi, C₁-C₁₀-alquila, fenóxi, C₁-C₁₀-alquiltio, C₆-C₁₀-arila, um anel heterocíclico de 4 à 10 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio ou por NR¹⁶R¹⁷ onde R¹⁶ e R¹⁷ são cada um independentemente C₁-C₁₀-alquila opcionalmente substituída por hidróxi ou fenila ou R¹⁶ pode ser adicionalmente hidrogênio; fenóxi opcionalmente substituído por C₁-C₁₀-alcóxi; um anel heterocíclico de 4 à 10 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio ou oxigênio no anel, sendo o referido anel heterocíclico opcionalmente substituído por C₁-C₁₀-alquila; C₆-C₁₀-arila, C₇-C₁₄-aralquila, C₁-C₁₀-alcoxicarbonila ou por heterocicilil-C₁-C₁₀-alquila de 4 à 10 membros -NR¹⁸R¹⁹ onde R¹⁸ é hidrogênio ou C₁-C₁₀-alquila e R¹⁹ é um anel heterocíclico de 4 a 10 membros onde tendo pelo menos um átomo de nitrogênio ou oxigênio cujo anel é opcionalmente substituído por fenila substituída por halo ou R¹⁹ é C₆-C₁₀-arilsulfonila opcionalmente substituída por di(C₁-C₁₀-alquil)amino; -SR²⁰ onde R²⁰ é C₆-C₁₀-arila ou C₇-C₁₄-aralquila opcionalmente substituída por halo ou C₁-C₁₀-haloalquila ou -CONHR²¹ onde R²¹ é C₃-C₁₀-cicloalquila ou C₆-C₁₀-arila.

[0075] Os compostos de Fórmula II especialmente preferidos incluem aqueles nos quais



[0076] Ar denota um grupo fenileno opcionalmente substituído por halo, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi ou por C₁-C₄-alcóxi substituído por fenila;

[0077] R¹³ e R¹⁴ estão ligados a átomos de carbono adjacentes em Ar e

[0078] R¹³ é C₁-C₄-alquileno e R¹⁴ é hidrogênio,

[0079] ou R¹³ e R¹⁴ juntos com os átomos de carbono em Ar aos

quais estão ligados denotam um anel cicloalifático de 5, 6 ou 7 membros, especialmente um anel cicloalifático de 5 membros;

[0080] R^{15} é uma ligação ou C_1 - C_4 -alquilenos opcionalmente substituído por hidróxi, C_6 - C_8 -arila ou C_7 - C_{10} -aralquila e

[0081] Y é C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alcóxi ou C_2 - C_4 -alquinila; C_3 - C_6 -cicloalquila opcionalmente fundida a um ou mais anéis de benzeno e opcionalmente substituída por C_1 - C_6 -alquila, C_3 - C_6 -cicloalquila, C_7 - C_{10} -aralquila, C_7 - C_{10} -aralquilóxi opcionalmente substituído por halo ou por C_6 - C_8 -arila opcionalmente substituída por C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -alcóxi; C_6 - C_8 -arila opcionalmente substituída por halo, hidróxi, C_1 - C_4 -alquila, fenóxi, C_1 - C_4 -alquiltio, C_6 - C_8 -arila, um anel heterocíclico de 4 a 8 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio ou por $NR^{16}R^{17}$ onde R^{16} e R^{17} são cada um independentemente C_1 - C_4 -alquila opcionalmente substituída por hidróxi ou fenila ou R^{16} pode ser adicionalmente hidrogênio; fenóxi opcionalmente substituído por C_1 - C_4 -alcóxi; um anel heterocíclico de 4 a 8 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio ou oxigênio no anel, sendo o referido anel heterocíclico opcionalmente substituído por C_1 - C_4 -alquila; C_6 - C_8 -arila, C_7 - C_{10} -aralquila, C_1 - C_4 -alcoxycarbonila ou por heterociclil- C_1 - C_4 -alquila de 4 a 8 membros - $NR^{18}R^{19}$ onde R^{18} é hidrogênio ou C_1 - C_{10} -alquila e R^{19} é um anel heterocíclico de 4 a 8 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio ou enxofre cujo anel é opcionalmente substituído por fenila substituída por halo ou R^{19} é C_6 - C_8 -arilsulfonila opcionalmente substituída por di(C_1 - C_4 -alquil)amino; - SR^{20} onde R^{20} é C_6 - C_8 -arila ou C_7 - C_{10} -aralquila opcionalmente substituída por halo ou C_1 - C_4 -haloalquila ou - $CONHR^{21}$ onde R^{21} é C_3 - C_6 -cicloalquila ou C_6 - C_8 -arila.

[0082] Os compostos de Fórmula II mais especialmente preferidos incluem 4-hidróxi-7-(1-hidróxi-2-{2-[4-(4-fenil-butóxi)-fenil]-etilamino}-etil-3H-benzotiazol-2-ona; 7-[(R)-2-(1,1-dimetil-2-fenil-etilamino)-1-hidróxi-etil]-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona; formiato de 4-hidróxi-7-[(R)-1-

hidróxi-2-[2-(5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-etilamino]-etil]-3H-benzotiazol-2-ona; 7-[(R)-2-((1S,2S)-2-benzilóxi-ciclopentilamino)-1-hidróxi-etil]-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona e 7-[(R)-2-((1S,2R)-2-benzilóxi-ciclopentilamino)-1-hidróxi-etil]-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona.

[0083] Na Fórmula II o átomo de carbono alfa no anel fenólico contém um grupo hidróxi e assim é assimétrico, assim o composto existe nas formas isoméricas opticamente ativas individuais ou como misturas delas, por exemplo, como misturas racêmicas ou diaestereoméricas. Os compostos de Fórmula II englobam ambos os isômeros opticamente ativos individuais R e S bem como as misturas, por exemplo, as misturas racêmicas e diaestereoméricas deles.

[0084] Os compostos de Fórmula II na forma livre ou de sal ou de solvato podem ser preparados usando-se os procedimentos descritos no pedido de patente internacional WO 2004/016601, cujo conteúdo é incorporado como referência neste relatório.

[0085] Os sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis dos compostos de Fórmulas I e II incluem aqueles dos ácidos inorgânicos, por exemplo, os ácidos hidroalícos tais como o ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico ou o ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e ácidos orgânicos, por exemplo, os ácidos monocarboxílicos alifáticos tais como, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiônico e ácido butírico, hidróxi ácidos alifáticos tais como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico, ácidos dicarboxílicos tais como ácido maléico ou ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tais como ácido benzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido difenilacético ou ácido trifenilacético, hidróxi ácidos aromáticos tais como ácido o-hidroxibenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico e ácidos sulfônicos tais como ácido me-

tanossulfônico ou ácido benzenossulfônico. Esses sais podem ser preparados através de procedimentos de formação de sais conhecidos. Os solvatos farmacêuticos aceitáveis são geralmente hidratos. Os isômeros, tais como os enantiômeros, podem ser obtidos de uma maneira convencional, por exemplo, por cristalização fracionada ou síntese assimétrica de materiais de partida, por exemplo, opticamente ativos, assimetricamente substituídos correspondentes.

[0086] O medicamento da presente invenção pode adicionalmente conter um ou mais agentes co-terapêuticos tais como substâncias de fármacos anti-inflamatórias, broncodilatadoras, anti-histamínicas, descongestionantes ou antitussígenas, particularmente no tratamento das doenças inflamatórias das vias aéreas tais como aquelas mencionadas anteriormente neste relatório, por exemplo, como potencializadores da atividade terapêutica de tais fármacos ou como um meio de reduzir a dosagem requerida ou efeitos colaterais potenciais de tais fármacos.

[0087] Agentes co-terapêuticos incluem esteróides, agonistas de A_{2A}, de A_{2B}, anti-histamínicos, inibidores da caspase, antagonistas de LTB₄, antagonistas LTD₄, inibidores PDE₄, mucolíticos, inibidores da loprotenase de metal matriz (MMPi's), leucotrienos, antibióticos, anti-neoplásticos, peptídeos, vacinas, nicotina, inibidores da elastase e cromoglicato de sódio.

[0088] Tais fármacos anti-inflamatórias incluem esteróides, por exemplo, glicocorticosteróides tais como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona ou esteróides descritos em WO 02/88167, WO02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aqueles dos Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 e WO 04/66920 e agonistas do receptor glicocorticóide não esteróides, tais como aqueles descritos em DE 10261874, WO

00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/1 8429, WO 04/19935, WO 04/26248, WO 0505452. Agonistas de A_{2A} adequados incluem aqueles descritos em EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/283 19, Wa 99/24449, Wa 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38 877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 e WO 04/0460. Antagonistas de A_{2B} adequados incluem aqueles descritos em WO 03/042214 e WO 02/42298. Substâncias de fármacos anti-histamínicos incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina e tefenadina bem como aqueles descritos em WO 03/099807, WO 04/026841, JP 2004107299. Inibidores da caspase adequados, incluindo os inibidores da enzima conversora da interleucina IP (ICE), incluindo aqueles que estão descritos no relatório de patente canadense 2109646 EP 519748, EP 547 699, EP 590 650, EP 628550, EP 644 197, EP 644198, WO 93/05071, WO 93/14777, WO 93/16710, WO94/00154, WO 94/03480, WO 94/21673, WO 95/05152, WO 95/35308, WO 97/22618, WO97/22619, WO 98/41232, WO 99/06367, WO 99/65451, WO 01/119373, US 5411985, US 5416013, US 5430128, US 5434248, US 5565430, US 5585357, US 5656627, US 5677283, US 6054487, US 6531474, US 20030096737, GB 2,278,276 bem como aqueles descritos nos pedidos de patente internacionais WO 98/10778, WO 98/11109, WO 98/11129 e WO 03/32918. Antagonistas de LTD4 adequados incluem LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228,

BIIL 284, ONO-4057, SB 209247 e aqueles descritos em US 5451700 e WO 04/108720. Antagonistas de LTD4 adequados incluem montelukast e zafirlukast. Inibidores de PDE4 adequados tais como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast 9Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almiral Prodesfarma), PD189659/ PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Glenmark) e aqueles descritos em WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/1 3953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, Wa 04/000814, WO 04/000839 e WO 04/005258, WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998 e WO 04/111044.

[0089] Embora (A) glicopirrolato seja um antagonista de M3, o medicamento da presente invenção inclui opcionalmente um ou mais outros antagonistas de M3 tais como brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sal de tiotrópio, CHF 4226 (Chiesi) ou aqueles descritos em WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495, WO 04/018422 ou WO 05/003090.

[0090] Embora (B) sejam agonistas do adreno-receptor beta-2, o medicamento da presente invenção inclui opcionalmente um ou mais agonistas do adreno-receptor tais como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol e especialmente, formoterol, carmoterol e seus sais farmacologicamente aceitáveis, compostos de Fórmula I (na forma livre, de sal ou de solvato) de WO

04/087142 ou aqueles descritos em JP 05025045, US 2002/0055651, WO 93/1 8007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/24439, WO 03/72539, WO 03/42160, WO 03/91204, WO 03/42164, WO 03/99764, WO 04/1 1416, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108675 ou WO 04/108676.

[0091] A administração do medicamento ou da composição farmacêutica conforme descrita anteriormente neste relatório, isto é, com (A) e (B) em mistura ou separados, é preferencialmente por inalação, isto é, (A) e (B) estão na forma inalável. A forma inalável do medicamento pode ser, por exemplo, uma composição atomizável tal como um aerossol contendo o ingrediente ativo, isto é, (A) e (B) separadamente ou em mistura, em solução ou dispersão em um propelente ou uma composição nebulizável contendo uma solução ou dispersão do ingrediente ativo em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico. Por exemplo, a forma inalável do medicamento pode ser um aerossol contendo uma mistura de (A) e (B) em solução dispersão em um propelente, ou uma combinação de um aerossol contendo (A) ou solução ou dispersão em um propelente com um aerossol contendo (B) em solução ou dispersão em um propelente. Em um outro exemplo, a forma inalável é uma composição nebulizável contendo uma dispersão de (A) e (B) em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico ou uma combinação de uma dispersão de (A) em tal meio com uma dispersão de (B) em tal meio.

[0092] Uma composição de aerossol adequada como a forma inalável do medicamento pode conter o ingrediente ativo em solução ou dispersão em um propelente, que pode ser escolhido de quaisquer dos propelentes conhecidos na técnica. Tais propelentes adequados inclu-

em hidrocarbonetos tais como n-propano, n-butano ou isobutano ou misturas de dois ou mais de tais hidrocarbonetos e hidrocarbonetos substituídos por halogênios, por exemplo, metanos, etanos, propanos, butanos, ciclopropanos ou ciclobutanos substituídos por cloro e/ou flúor, tais como diclorodifluormetano (CFC 12), triclorofluormetano (CFC11), 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoretano (CFC114) ou, particularmente, 1,1,1,2-tetrafluoretano (HFA134a) e 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropano (HFA227) ou misturas de dois ou mais de tais hidrocarbonetos substituídos por halogênios. Quando o ingrediente ativo estiver presente em suspensão no propelente, isto é, quando ele estiver na forma particulada dispersada no propelente, a composição de aerossol pode conter também um lubrificante e um tensoativo, que pode ser escolhido daqueles lubrificantes e tensoativos conhecidos na técnica. Outras composições de aerossol adequadas incluem as composições de aerossol livres de tensoativos ou substancialmente livres de tensoativos. A composição de aerossol pode conter até 5% em peso, por exemplo, 0,0001 à 5%, 0,001 à 5%, 0,001 à 3%, 0,001 à 2%, 0,001 à 1%, 0,001 à 0,1% ou 0,001 à 0,01% em peso do ingrediente ativo, com base no peso do propelente. Quando presentes, o lubrificante e o tensoativo podem estar em uma quantidade de até 5% e 0,5% respectivamente em peso da composição de aerossol. A composição de aerossol pode conter também um co-solvente tal como etanol em uma quantidade de até 30% em peso da composição, particularmente para administração de um dispositivo de inalação dosada pressurizado. A composição de aerossol pode conter adicionalmente um agente de volume, por exemplo, um açúcar tal como lactose, sacarose, dextrose, manitol ou sorbitol, em uma quantidade, por exemplo, de até 20%, usualmente de 0,001 a 1% em peso da composição.

[0093] Em uma outra modalidade da invenção, a forma inalável é um pó seco, isto é, (A) e (B) estão presentes em um pó seco contendo

(A) e (B) finamente dividido opcionalmente junto com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável particulado, que pode ser ou mais materiais conhecidos como veículos farmacêuticamente aceitáveis, preferencialmente escolhidos de materiais conhecidos como veículos em composições de inalação de pó seco, por exemplo, sacarídeos, incluindo monossacarídeos, dissacarídeos, polissacarídeos e álcoois de açúcar tais como arabinose, glicose, frutose, ribose, manose, sacarose, trealose, lactose, maltose, amidos, dextranas, manitol ou sorbitol. Um veículo especialmente preferido é a lactose. O pó seco pode estar contido como doses unitárias em cápsulas de, por exemplo, gelatina ou plástico ou em blisters (por exemplo, de alumínio ou plástico) para uso em um dispositivo de inalação de pó seco, que pode ser um dispositivo de dose única ou de doses múltiplas, preferencialmente em unidades de dosagem de (A) e (B) junto com o veículo em quantidades para trazer o peso total de pó por cápsula de 5 mg para 50 mg. Alternativamente, o pó seco pode estar contido em um reservatório em um dispositivo de inalação de pó seco de doses múltiplas adaptado para administrar, por exemplo, 3-25 mg de pó seco por atuação.

[0094] Na forma particulada finamente dividida do medicamento e na composição de aerossol onde o ingrediente ativo está presente na forma particulada, o ingrediente ativo pode ter um diâmetro médio de partícula de até cerca de 10 μm , por exemplo, 0,1 à 0,5 μm , preferencialmente 1 à 5 μm . O veículo particulado, quando presente, geralmente tem um diâmetro máximo de partícula de até 300 μm , preferencialmente de até 212 μm e convenientemente tem um diâmetro médio de partícula de 40 à 100 μm , por exemplo, 50 à 75 μm . O tamanho de partícula do ingrediente ativo e aquele do veículo particulado quando presentes nas composições em pó, pode ser reduzido ao nível desejado através de métodos convencionais, por exemplo, por moagem em um moinho a jato de ar, moinho de bolas ou moinho vibrador, peneira-

ção, microprecipitação, secagem por atomização, liofilização ou cristalização controlada de solventes convencionais ou de meio supercrítico.

[0095] O medicamento pode ser uma formulação de liberação controlada contendo partículas finamente divididas de (A) e (B) dentro de um material de matriz hidrofóbica, por exemplo, contendo estearato de magnésio, por exemplo, conforme descrito no pedido de patente internacional

WO 01/76575, cujo conteúdo é incorporado como referência neste relatório.

[0096] O medicamento inalável pode ser administrado usando um dispositivo de inalação adequado para a forma inalável, sendo tais dispositivos bem conhecidos na técnica. Desta maneira, a invenção fornece também um produto farmacêutico contendo um medicamento ou composição farmacêutica conforme descrita anteriormente neste relatório em associação com um ou mais dispositivos de inalação. Em um aspecto adicional, a invenção fornece um dispositivo de inalação ou um pacote de dois ou mais dispositivos de inalação, contendo um medicamento ou composição farmacêutica conforme descrita anteriormente neste relatório na forma inalável conforme descrita anteriormente neste relatório.

[0097] Quando a forma inalável do ingrediente ativo for uma composição de aerossol, o dispositivo de inalação pode ser um frasco de aerossol equipado com uma válvula adaptada para administrar uma dose medida, tais como 10 à 100 μL , por exemplo, 25 à 50 μL da composição, isto é, um dispositivo conhecido como inalador com dosador. Tais frascos de aerossol adequados e procedimentos para conter dentro deles as composições de aerossol sob pressão são bem conhecidos daqueles versados na técnica de terapia de inalação. Por exemplo, uma composição de aerossol pode ser administrada de uma lata revestida, por exemplo, conforme descrito no

EP 0642992 A.

[0098] Quando a forma inalável do ingrediente ativo for uma dispersão aquosa, orgânica aquosa/orgânica nebulizável, o dispositivo de inalação pode ser um nebulizador conhecido, por exemplo, um nebulizador pneumático convencional tal como um nebulizador a jato de ar ou um nebulizador ultrassônico, que pode conter, por exemplo, de 1 à 50 mL, comumente 1 à 10 mL da dispersão ou um nebulizador manual, algumas vezes referido como um inalador de névoa úmida ou de spray úmido, por exemplo, um dispositivo eletronicamente controlado tal como um AERx (Aradigm, Estados Unidos) ou Aerodose (Aerogen) ou um dispositivo mecânico tal como um nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volumes nebulizados muito menores, por exemplo, 10 à 100 μ L do que os nebulizadores convencionais.

[0099] Quando a forma inalável do ingrediente ativo estiver na forma de particulado finamente dividido, o dispositivo de inalação pode ser, por exemplo, um dispositivo de inalação de pó seco adaptado para administrar pó seco de uma cápsula ou blister contendo um pó seco incluindo uma unidade de dosagem de (A) e (B) ou um dispositivo de inalação de pó seco em doses múltiplas (MDPI) adaptado para administrar, por exemplo, 3-25 mg de pó seco contendo uma unidade de (A) e (B) por atuação. A formulação contém preferencialmente os ingredientes ativos opcionalmente juntos com um diluente ou veículo, tal como lactose, de distribuição de tamanho de partícula desejada e um composto que ajuda a proteger contra a deterioração da performance do produto devido à umidade, por exemplo, estearato de magnésio. Dispositivos de inalação de pó seco adequados são bem conhecidos. Por exemplo, um dispositivo adequado para administração de pó seco na forma encapsulada é aquele descrito em US 3991761, enquanto que um dispositivo de MDPI adequado é aquele descrito em WO 97/20589.

[00100] O medicamento da invenção é preferencialmente uma composição farmacêutica contendo uma mistura de (A) conforme definido anteriormente neste relatório e (B) conforme definido anteriormente neste relatório, preferencialmente junto com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável conforme definido anteriormente neste relatório. A razão molar de (A) para (B) pode ser, em geral, de 100:1 a 1:300, por exemplo de 50:1 à 1:100 ou de 20:1 à 1:50, preferencialmente de 10:1 à 1:20, mais preferencialmente de 5:1 à 1:10, de 3:1 à 1:7 ou de 2:1 à 1:2. O composto (A) e o composto (B) podem ser administrados separadamente na mesma razão.

[00101] Uma dose diária adequada do composto (A), particularmente como o sal de brometo, para inalação pode ser de 10 µg à 2000 µg, preferencialmente de 60 à 1000 µg e especialmente de 80 à 800 µg, por exemplo, de 20 à 500 µg.

[00102] Uma dose diária adequada do composto (B) para inalação pode ser de 10 µg à 2000 µg, por exemplo, de 10 à 1500 µg, de 10 à 1000 µg, preferencialmente de 20 à 800 µg, por exemplo de 20 à 600 µg ou de 20 à 500 µg.

[00103] Uma dose diária adequada do composto (A), particularmente como o sal de brometo, pode ser de 10 µg à 2000 µg, preferencialmente de 60 à 1000 µg, especialmente de 80 à 800 µg, por exemplo, de 20 à 500 µg.

[00104] Uma dose diária adequada do composto (B) pode ser de 10 µg à 2000 µg, por exemplo, de 10 à 1500 µg, de 10 à 1000 µg, preferencialmente de 20 à 800 µg, de 20 à 600 µg ou de 20 à 500 µg.

[00105] Essas doses unitárias podem ser administradas uma ou duas vezes por dia de acordo com as doses diárias mencionadas anteriormente neste relatório. Uma dose única é preferida. A dose unitária e diária precisa usada irá naturalmente depender da condição a ser tratada, do paciente e da eficiência do dispositivo de inalação.

[00106] Em uma modalidade preferida da invenção, o medicamento da invenção é uma composição farmacêutica que é um pó seco em uma cápsula contendo uma dose unitária de (A) e (B), por exemplo, para inalação de um inalador de cápsula única, a cápsula contendo adequadamente uma dose unitária de (A), por exemplo, conforme definido anteriormente neste relatório e uma dose unitária de (B), por exemplo, conforme definido anteriormente neste relatório, juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável conforme definido anteriormente neste relatório em uma quantidade para trazer o peso total de pó seco por cápsula para entre 5 mg e 50 mg, por exemplo, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg ou 50 mg.

[00107] Em uma outra modalidade preferida da invenção, o medicamento da invenção é uma composição farmacêutica que é um pó seco para administração de um reservatório de um inalador de pó seco de doses múltiplas adaptado para administrar, por exemplo, 3 mg a 25 mg de pó contendo uma dose unitária de (A) e (B) por atuação, por exemplo, quando (A) estiver na forma de sal de maleato, um pó contendo, em peso, 20 à 2000 partes, por exemplo, 60 à 1000 partes, 100 à 500 partes ou 100 à 300 partes de (A); 25 à 800 partes, por exemplo, 25 à 500 partes, 50 à 400 partes ou 100 à 400 partes de (B); 0,2 à 1 parte de estearato de magnésio e 2000 à 25000 partes, por exemplo, 4000 à 15000 partes ou 4000 à 10000 partes de um veículo farmaceuticamente aceitável conforme definido anteriormente neste relatório.

[00108] Em uma modalidade mais preferida da invenção, o medicamento da invenção é uma composição farmacêutica que é um aerossol contendo (A) e (B), por exemplo, em uma razão conforme definida anteriormente neste relatório, em um propelente conforme definido anteriormente neste relatório, opcionalmente junto com um tensoativo e/ou agente de volume e/ou co-solvente tal como etanol conforme definido anteriormente neste relatório, para administração de um ina-

lador com dosador adaptado para administrar uma quantidade de aerossol contendo uma dose unitária de (A) e uma dose unitária de (B) ou uma fração conhecida de uma dose unitária de (A) e uma dose unitária de (B) por atuação. Assim se, por exemplo, o inalador administrar metade das doses unitárias de (A) e (B) por atuação, as doses unitárias podem ser administradas através de duas atuações do inalador.

[00109] De acordo com o mencionado acima, a invenção fornece também um kit farmacêutico (A) e (B) conforme definido anteriormente neste relatório em formas de dosagem unitária separadas, sendo as referidas formas adequadas para administração de (A) e (B) em quantidades eficazes. Tal kit adequadamente inclui um ou mais dispositivos de inalação para administração de (A) e (B). Por exemplo, o kit pode incluir um ou mais dispositivos de inalação para administração de (A) e (B). Por exemplo, o kit pode incluir um ou mais dispositivos de inalação adaptados para administrar pó seco de uma cápsula, juntamente com cápsulas contendo um pó seco incluindo uma unidade de dosagem de (A) e cápsulas contendo um pó seco compreendendo uma unidade de dosagem de (B). Em um outro exemplo, o kit pode conter um dispositivo de inalação de pó seco de doses múltiplas contendo no seu reservatório um pó seco contendo (A) e um dispositivo de inalação de pó seco de doses múltiplas contendo no seu reservatório um pó seco contendo (B). Em um exemplo adicional, o kit pode incluir um inalador com dosador contendo um aerossol incluindo (A) em um propelente e um inalador com dosador contendo um aerossol incluindo (B) em um propelente.

[00110] Os medicamentos da invenção são vantajosos no tratamento da doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas, exibindo propriedades broncodilatadoras ou anti-inflamatórias eficazes. Por exemplo, é possível usar a terapia de combinação da invenção para reduzir as dosagens de (A) e (B) requeridas para um dado efeito terapêutico

comparada com aquelas requeridas usando o tratamento com (A) ou (B) apenas, minimizando assim possíveis efeitos colaterais indesejáveis. Além disso, usando as combinações da invenção, particularmente usando as composições contendo (A) e (B), podem ser preparados medicamentos que têm um rápido início de ação e uma longa duração de ação. Além disso, usando tal terapia de combinação, podem ser preparados medicamentos que resultam em uma melhoria significativa na função dos pulmões. Em um outro aspecto, usando a terapia de combinação da invenção, podem ser preparados medicamentos que proporcionam efetivo controle das doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas ou a redução nas exacerbações de tais doenças. Em um aspecto adicional, usando as composições da invenção contendo (A) e (B), podem ser preparados medicamentos que reduzem ou eliminam a necessidade de tratamento com medicamentos de salvamento de curta ação tais como salbutamol ou terbutalina; assim as composições da invenção contendo (A) e (B) facilitam o tratamento de uma doença obstrutiva ou inflamatória das vias aéreas com um único medicamento.

[00111] O tratamento das doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas de acordo com a invenção pode ser um tratamento sintomático ou profilático. As doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer tipo ou gênese incluindo ambas a asma intrínseca (não alérgica) e asma extrínseca (alérgica), asma branda, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma induzida por exercício, asma ocupacional e asma induzida seguido de infecção bacteriana. O tratamento da asma deve ser também entendido como englobando o tratamento de pacientes, por exemplo, de menos de 4 ou 5 anos de idade, exibindo sintomas de respiração ofegante e diagnosticado ou diagnosticável como "crianças ofegantes", uma categoria estabelecida de

paciente de preocupação médica importante e agora frequentemente identificada como asmáticos incipientes ou de fase inicial. (Por conveniência esta condição asmática particular é referida como a "síndrome da criança ofegante").

[00112] A eficácia profilática no tratamento da asma ficará evidente pela reduzida frequência ou severidade do ataque sintomático, por exemplo, do ataque asmático agudo ou broncoconstritor, pela melhoria na função dos pulmões ou melhoria na hiperreatividade das vias aéreas. Ela pode ser adicionalmente evidenciada pelo requerimento de outra terapia sintomática, ou seja, terapia para ou projetada para restringir ou abortar o ataque sintomático quando ele ocorrer, por exemplo, anti-inflamatório (por exemplo, corticosteróide) ou broncodilatador. O benefício profilático na asma pode ser em particular evidente em pacientes propensos a "imersão matutina". A "imersão matutina" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma percentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque asmático, por exemplo, entre as horas de cerca de 4 às 6 da manhã, isto é, em uma hora substancialmente distante de qualquer terapia sintomática da asma administrada anteriormente.

[00113] Outras doenças e condições inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável incluem injúria pulmonar aguda/adulta (ALI), síndrome do sofrimento respiratório adulto/agudo (ARDS), fibrose cística, doença dos pulmões ou vias aéreas pulmonar obstrutiva crônica (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crônica e enfisema, bronquiectase e exacerbação da hiperreatividade das vias aéreas consequente a outras terapias de fármacos, em particular outras terapias de fármacos inalados. Outras doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas às quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença dos pulmões comumente ocupacional inflamatória, frequentemente acompa-

nhada de obstrução das vias aéreas, crônica ou aguda, e ocasionada pela inalação repetida de poeiras) de qualquer tipo ou gênese, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, chalicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

[00114] A invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos.

EXEMPLOS

Composto A1

[00115] Brometo de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio

[00116] Este composto é fornecido comercialmente como um racemato ou é preparado usando os procedimentos descritos na patente americana US 2956062.

Composto B1

[00117] Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

[00118] Este composto é preparado usando os procedimentos descritos no pedido de patente internacional WO 2000/075114.

Compostos B2 à B6

[00119] 4-hidróxi-7-(1-hidróxi-2-[2-[4-(4-fenil-butoxi)-fenil]-etilamino-etil]-3H-benzotiazol-2-ona, 7-[(R)-2-(1,1-dimetil-2-fenil-etilamino)-1-hidróxi-etil]-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona, formiato de 4-hidróxi-7{(R)-1-hidroxi-2-[2-(5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-etilamino]-etil-3H-benzotiazol-2-ona, 7-[(R)-2-((1S,2S))-2-benzilóxi-ciclopentilamino)-1-hidróxi-etil]-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona e 7-[(R)-2-((1S,2R))-2-benzilóxi-ciclopentilamino)-1-hidróxi-etil]-4-hidróxi-3H-benzotiazol-2-ona respectivamente.

[00120] Esses compostos são preparados usando os procedimentos descritos no pedido de patente internacional WO 2004/016601.

Exemplos 1-60

[00121] São preparadas cápsulas de gelatina adequadas para uso

em um inalador de cápsula tal como aquele descrito em US 3991761 e EP 1270034, contendo cada cápsula um pó seco obtido misturando-se o composto A1 e o composto B1 que foram moídos a um diâmetro médio de partícula de 1 à 5 μm e monoidrato de lactose tendo um diâmetro de partícula abaixo de 212 μm , sendo as quantidades conforme mostradas na Tabela 1 abaixo:

TABELA 1

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Composto B1 (Partes)	Lactose (Partes)
1	20	100	19880
2	40	100	19860
3	80	100	19820
4	100	100	19800
5	120	100	19780
6	140	100	19760
7	160	100	19740
8	180	100	19720
9	200	100	19700
10	220	100	19680
11	240	100	19660
12	300	100	19600
13	500	100	19400
14	1000	100	18900
iS	2000	100	17900
16	20	100	24880
17	40	100	24860
18	80	100	24820
19	100	100	24800
20	120	100	24780
21	140	100	24760
22	160	100	24740
23	180	100	24720
24	200	100	24700
25	220	100	24680
26	240	100	24660

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Coomposto B1 (Partes)	Lactose (Partes)
27	300	100	24600
28	500	100	24400
29	1000	100	23900

Continuação

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Coomposto B1 (Partes)	Lactose (Partes)
30	2000	100	22900
31	20	200	14780
32	40	200	14760
33	80	200	14720
34	100	200	14700
35	120	200	14680
36	140	200	14660
37	160	200	14640
38	180	200	14620
39	200	200	14600
40	220	200	14580
41	240	200	14560
42	300	200	14500
43	500	200	14300
44	1000	200	13800
45	2000	200	12800
46	20	200	24780
47	40	200	24760
48	80	200	24720
49	100	200	24700
50	120	200	24680
51	140	200	24660
52	160	200	24640
53	180	200	24620
54	200	200	24600
55	220	200	24580
56	240	200	24560
57	300	200	24500

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Composto B1 (Partes)	Lactose (Partes)
58	500	200	24300
59	1000	200	23800
60	2000	200	22800

Exemplos 61-105

[00122] É preparado um pó seco adequado para administração de um reservatório do inalador de doses múltiplas descrito em WO 97/20589 misturando-se o composto A1 e o composto B2 que foram moídos a um diâmetro médio de partícula de 1-5 μm e monodrato de lactose tendo um diâmetro médio de partícula abaixo de 212 μm , sendo as quantidades conforme mostradas na Tabela 2 abaixo:

TABELA 2

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Composto B2 (Partes)	Lactose (Partes)
61	20	100	4880
62	40	100	4860
63	80	100	4820
64	100	100	4800
65	120	100	4780
66	140	100	4760
67	160	100	4740
68	180	100	4720
69	200	100	4700
70	220	100	4680
71	240	100	4660
72	300	100	4600
73	500	100	4400
74	1000	100	3900
75	2000	100	2900
76	20	200	9780
77	40	200	9760
78	80	200	9720
80	120	200	9680

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Composto B2 (Partes)	Lactose (Partes)
81	140	200	9660
82	160	200	9640
83	180	200	9620
84	200	200	9600
85	220	200	9580
86	240	200	9560
87	300	200	9500
88	500	200	9300
89	1000	200	8800
90	2000	200	7800
91	20	250	14730
92	40	250	14710
93	80	250	14670
94	100	250	14650
95	120	250	14630
96	140	250	14610
97	160	250	14590
98	180	250	14570
99	200	250	14550
100	220	250	14530
101	240	250	14510
102	300	250	14450
103	500	250	14250
104	1000	250	13750
105	2000	250	12750

Exemplos 106-150

[00123] É preparado um pó seco adequado para administração de um reservatório do inalador de doses múltiplas descrito em WO97/20589 misturando-se o composto A1 e o composto B3 que foram moídos a um diâmetro médio de partícula de 1-5 μm e monodrato de lactose tendo um diâmetro médio de partícula abaixo de 212 μm , sendo as quantidades conforme mostradas na Tabela 2, mas contendo também 0,5% em peso de estearato de magnésio.

Exemplos 151-195

[00124] É preparado um pó seco adequado para administração de um reservatório do inalador de doses múltiplas descrito em WO97/20589 misturando-se o composto A1 e o composto B3 que foram moídos a um diâmetro médio de partícula de 1-5 μm e monoidrato de lactose tendo um diâmetro médio de partícula abaixo de 212 μm , sendo as quantidades conforme mostradas na Tabela 2, mas contendo também 1% em peso de estearato de magnésio.

Exemplos 196-213

[00125] São preparadas formulações de aerossol dispersando-se ingredientes ativos micronizados, o composto A1 e o composto B4, e se requerido, lactose como agente de volume em um frasco, selando o frasco com uma válvula de medição, injetando etanol/propelente pré-misturados e tensoativo opcional no frasco através da válvula e submetendo o frasco a energia ultrassônica para dispersar as partículas sólidas. Os componentes e quantidades usados estão mostrados na Tabela 3 abaixo:

TABELA 3

Ex.	Cpd.A1 (Partes)	Cpd.B4 (Partes)	HFA134a (Partes)	HFA227 (Partes)	Etanol (Partes)	OA (Partes)	Lactose (Partes)
196	2	10	36500	60750	2500	-	70
197	4	10	3410	6340	230	0,3	-
198	8	10	97000	-	2500	-	90
199	10	10	30500	67000	2500	0,5	100
200	12	10	3150	6550	250	1	
201	14	10	3700	6050	250	0,8	-
202	16	10	3800	5900	230	0,4	-
203	18	10	4700	5050	250	1	
204	20	20	3600	6150	225	1	
205	22	20	3500	6200	230	1	
206	24	20	98000	-	2500	1	
207	30	20	3900	5900	250	1	
208	2	20	30000	67000	2250	0,2	90
209	10	20	3500	6200	250	0,5	-

Ex.	Cpd.A1 (Partes)	Cpd.B4 (Partes)	HFA134a (Partes)	HFA227 (Partes)	Etanol (Partes)	OA (Partes)	Lactose (Partes)
210	14	20	3200	6500	230	1	
211	18	20	3100	6200	225	0,8	-
212	20	20	3150	6100	225	1	
213	24	20	30000	60000	2000	0,8	-

Exemplos 214-223

[00126] São preparadas formulações de aerossol dispersando-se ingredientes ativos micronizados, o composto A1 e o composto B5, e se requerido, lactose como agente de volume em um frasco, selando o frasco com uma válvula de medição, injetando etanol/propelente pré-misturados e tensoativo opcional no frasco através da válvula e submetendo o frasco a energia ultrassônica para dispersar as partículas sólidas. Os componentes e quantidades usados estão mostrados na Tabela 4 abaixo:

TABELA 4

Ex.	Cpd.A1 (Partes)	Cpd.B4 (Partes)	HFA134a (Partes)	HFA227 (Partes)	Etanol (Partes)	OA (Partes)	Lactose (Partes)	Ex.
214	4	10	34000	63000		2250	0,3	50
215	8	10	92000	-		2500	0,5	70
216	12	10	3000	5500		200	-	
217	16	10	2500	5000	200	0,3	-	
218	20	10	2000	3000	150	0,2	-	
219	30	10	2000	2000	150	0,2	-	
220	8	20	20000	25000	1500	0,2	-	
221	12	20	2500	2500	200	0,2	-	
222	20	20	2000	2000	150	0,2	-	
223	30	20	20000	20000	1500	0,2	-	

Exemplos 224-233

[00127] É repetido o procedimento dos Exemplos 214-223, mas substituindo o composto B5 pelo composto B6, usando quantidades conforme mostradas na Tabela 4 acima.

REIVINDICAÇÕES

1. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende, separadamente ou juntos:

(A) glicopirrolato, e

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

para administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

2. Medicamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o glicopirrolato é um racemato.

3. Medicamento, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o glicopirrolato é um enantiômero simples.

4. Medicamento, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o glicopirrolato é brometo de (3S,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio ou brometo de (3R,2'R)-3-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio.

5. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que contém adicionalmente pelo menos uma substância fármaco, que é um anti-inflamatório, um broncodilatador, um anti-histamínico, um descongestionante, ou uma substância fármaco antitussígena;

sendo que os fármacos anti-inflamatórios incluem esteroides selecionados de glicocorticosteróides tais como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona;

sendo que os fármacos anti-histamínicos são selecionados de cloridrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina e tefenadina,

sendo que os fármacos antagonistas de LTB₄ são selecionados de LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247,

sendo que os fármacos antagonistas de LTD₄ são selecionados de montelukaste e zafirlucaste; e

sendo que os fármacos inibidores de PDE4 são selecionados de cilomilast, roflumilaste, V-11294A, BA19-8004, SCH-351591, Arofilina, PD189659/PD168787, AWD-12-281, CDC-801, SelCID (TM) CC-10004, VM554/UM565, T-440, KW-4490, GRC 3886.

6. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que está uma forma inalável e é:

(i) um aerossol contendo uma mistura de (A) e (B) em solução ou dispersão em um propelente; ou

(ii) uma combinação de um aerossol contendo (A) em solução ou dispersão em um propelente com um aerossol contendo (B) em solução ou dispersão em um propelente; ou

(iii) uma composição nebulizável contendo uma dispersão de (A) e (B) em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico; ou

(iv) uma combinação de uma dispersão de (A) em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico com uma dispersão de (B) em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico.

7. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que (A) e/ou (B) estão presentes em uma forma inalável como um pó seco contendo (A) e/ou (B) finamente dividido opcionalmente junto com pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável particulado.

8. Medicamento, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de quantidades eficazes de (A) e (B) opcionalmen-

te junto com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

9. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a razão molar de (A) para (B) é de 100:1 a 1:300.

10. Medicamento, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a razão molar de (A) para (B) é de 50:1 a 1:100.

11. Medicamento, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a razão molar de (A) para (B) é de 10:1 a 1:20.

12. Medicamento, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que é um pó seco em uma cápsula, contendo a cápsula uma dose unitária de (A), uma dose unitária de (B) e um veículo farmaceuticamente aceitável em uma quantidade para trazer o peso total do pó seco por cápsula para entre 5 mg e 50 mg; ou um pó seco contendo, em peso, de 20 à 2000 partes de (A) na forma do sal de maleato, de 25 à 800 partes de (B) e 2000 à 25000 partes de um veículo farmaceuticamente aceitável; ou um aerossol contendo (A) e (B) em uma razão conforme especificada anteriormente na reivindicação 1 ou 15, em um propelente, opcionalmente junto com um tensoativo e/ou um agente de volume e/ou um co-solvente adequado para administração de um inalador com dosador adaptado para administrar uma quantidade de aerossol contendo uma dose unitária de (A) e uma dose unitária de (B) ou uma fração conhecida de uma dose unitária de (A) e uma fração conhecida de uma dose unitária de (B) por atuação.

13. Kit farmacêutico, caracterizado pelo fato de que compreende (A) e (B), como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em formas de dosagem unitária separadas, sendo as referidas formas adequadas para administração de (A) e (B) em quantidades eficazes, juntamente com um ou mais dispositivos de inalação para

administração de (A) e (B).