

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 291**

51 Int. Cl.:

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 11/08** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 14164018 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2813509**

54 Título: **Derivados de 3,4,4a,10b-tetrahidro-1h-tiopirano-[4,3-c]isoquinolina**

30 Prioridad:

**18.12.2009 EP 09179982**

**19.03.2010 US 315552 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**03.07.2017**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)**

**151 85 Södertälje , SE**

72 Inventor/es:

**FLOCKERZI, DIETER;  
STENGEL, THOMAS;  
MANN, ALEXANDER;  
OHMER, HARALD;  
KAUTZ, ULRICH;  
WEINBRENNER, STEFFEN;  
FISCHER, STEFAN;  
ZITT, CHRISTOF;  
HATZELMANN, ARMIN;  
DUNKERN, TORSTEN;  
HESSLINGER, CHRISTIAN;  
MAIER, THOMAS;  
TENOR, HERRMANN;  
BRAUN, CLEMENS;  
KÜLZER, RAIMUND y  
MARX, DEGENHARD**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 621 291 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 3,4,4a,10b-tetrahidro-1h-tiopirano-[4,3-c]isoquinolina

Campo de aplicación de la invención

- La invención se refiere a una combinación fijada, una combinación no fijada o a un kit de partes que comprende 3-[1-  
 5-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-  
 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, al menos un agente terapéutico  
 10- seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor-β2,  
 antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa,  
 antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores beta,  
 inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina  
 D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimuladores de  
 guanililciclase, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y  
 glicósidos digitales, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Antecedentes técnicos conocidos

- 15- En la solicitud internacional de patente WO2006027345 se describen compuestos de 3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-  
 tiopirano[4,3-c]isoquinolina como inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4.

Descripción de la invención

- La invención se refiere a una combinación fijada, combinación no fijada o un kit de partes que comprende 3-[1-({4-  
 20-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-  
 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, al menos un agente terapéutico  
 seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor-β2,  
 antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa,  
 antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores beta,  
 25- inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina  
 D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimuladores de  
 guanililciclase, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y  
 glicósidos digitales, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- En un primer aspecto la invención se refiere a una combinación fijada que comprende 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-  
 30- metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-  
 il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (en lo sucesivo denominada "Compuesto A"), al menos un  
 agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-  
 receptor-β2, antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-  
 lipoxigenasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio,  
 35- bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores,  
 análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, guanilil-  
 ciclase, activadores/estimuladores, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes,  
 diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitales, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- En un segundo aspecto la invención se refiere a una combinación no fijada o un kit de partes que comprende  
 40- Compuesto A, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides,  
 anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor-β2, antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de  
 leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores  
 del canal de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5,  
 inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares,  
 45- antibióticos, activadores/estimuladores de guanililciclase, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina,  
 anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitales, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización del primer aspecto, la invención se refiere a una combinación fijada que comprende

Compuesto A y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- 50- Compuesto A y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- Compuesto A y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- 5 En una realización del segundo aspecto, la invención se refiere a una combinación no fijada o a un kit de partes que comprende
- Compuesto A y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 10 Compuesto A y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable,  
 15 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- En otra realización del primer aspecto, la invención se refiere a una combinación fijada que comprende
- Compuesto A y budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 20 Compuesto A y mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A y acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o compuesto A y ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- 25 En otra realización del segundo aspecto, la invención se refiere a una combinación no fijada o a un kit de partes que comprende
- Compuesto A y budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 30 Compuesto A y acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o compuesto A y ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- En otra realización del primer aspecto, la invención se refiere a una combinación fijada que comprende
- Compuesto A y bromuro de glicopirronio, o
- 35 Compuesto A y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A y bromuro de tiotropio, o

Compuesto A y bromuro de ipratropio, o

Compuesto A y bromuro de darotropio,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

5 En otra realización del segundo aspecto, la invención se refiere a una combinación no fijada o a un kit de partes que comprende

Compuesto A y bromuro de glicopirronio, o

Compuesto A y bromuro de aclidinio, o

Compuesto A y bromuro de tiotropio, o

Compuesto A y bromuro de ipratropio, o

10 Compuesto A y bromuro de darotropio,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En otra realización del primer aspecto, la invención se refiere a una combinación fijada que comprende

Compuesto A y lovastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

15 Compuesto A y simvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y fluvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

20 Compuesto A y bervastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y dalvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y glenvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

25 En otra realización del segundo aspecto, la invención se refiere a una combinación no fijada o a un kit de partes que comprende

Compuesto A y lovastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y simvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

30 Compuesto A y fluvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y bervastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y dalvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

35 Compuesto A y glenvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En otra realización del primer aspecto, la invención se refiere a una combinación fijada que comprende

Compuesto A y amoxicilina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y ampicilina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

5 Compuesto A y levofloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y claritromicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y ciprofloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y telitromicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y azitromicina o una sal farmacéuticamente aceptable,

10 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En otra realización del segundo aspecto, la invención se refiere a una combinación no fijada o a un kit de partes que comprende

Compuesto A y amoxicilina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y ampicilina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

15 Compuesto A y levofloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y claritromicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y ciprofloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y telitromicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A y azitromicina o una sal farmacéuticamente aceptable,

20 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En otra realización del primer aspecto, la invención se refiere a una combinación fijada que comprende

Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

25 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

30 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

35 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 5      Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 10      Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 15      Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 20      Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 25      Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 30      Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 35      Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 40      Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 5 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 10 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 15 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 20 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 25 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 30 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 35 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- En otra realización del segundo aspecto, la invención se refiere a una combinación no fijada o a un kit de partes que comprende
- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 40 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 45 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 5      Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 10      Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 15      Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 20      Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 25      Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 30      Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 35      Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y formeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 40      Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 5 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 10 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 15 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 20 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 25 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 30 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 35 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 40 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 45 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En otra realización del primer aspecto, la invención se refiere a una combinación fijada que comprende

Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o

Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o

5 Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o

Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o

Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o

Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o

10 Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o

Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o

Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o

Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o

15 Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o

Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o

Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o

Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o

20 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o

Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o

Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o

Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o

25 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o

Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o

Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o

Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o

30 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o

Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o

Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o

Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o

- Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 5 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- 10 En otra realización del segundo aspecto, la invención se refiere a una combinación no fijada o a un kit de partes que comprende  
 Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 15 Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 20 Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 25 Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 30 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o

- Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 5 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 10 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 15 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- En otra realización del primer aspecto, la invención se refiere a una combinación fijada que comprende
- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 20 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 25 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 30 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

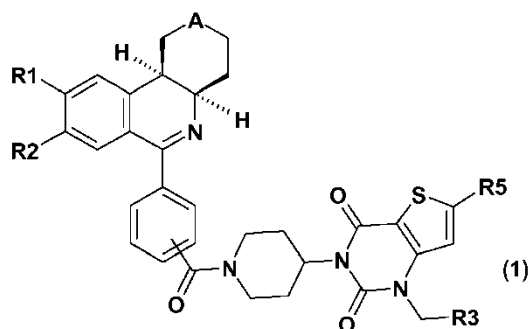
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o
- 5    Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o
- 10    Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio,
- 15    y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- En otra realización del segundo aspecto, la invención se refiere a una combinación no fijada o a un kit de partes que comprenden
- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o
- 20    Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o
- 25    Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o
- 30    Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o

Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

5 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

10 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

15 Los compuestos de fórmula 1



en la cual

A

es S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>,

20 o

R1 es alcoxi de 1-4C, cicloalcoxi de 3-7C, metoxi-cicloalquilo de 3-7C, o alcoxi de 1-4C, de modo predominante, o por completo, sustituidos por flúor y

R2 es alcoxi de 1-4C, cicloalcoxi de 3-7C, metoxi-cicloalquilo de 3-7C, o alcoxi de 1-4C de modo predominante, o por completo, sustituidos por flúor,

25 o

R1 y R2 forman conjuntamente un grupo dioxialquileo (de 1-2C),

R3 es un anillo heterocíclico de cinco miembros que está sustituido por R4 y se selecciona de pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, tetrazol-2-il o tetrazol-5-ilo, en el cual

30

R4 es alquilo de 1-4C, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, propiloximetilo, etoxietilo, metilsulfanilmetilo, metilsulfaniletilo, metilsulfanilpropilo, etilsulfanilmetilo, propilsulfanilmetilo o etilsulfaniletilo,

R5 es fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R6 o fenilo sustituido por R6 y R7, en cuyo caso

R6 es halógeno, alquilo de 1-4C o alcoxi de 1-4C, y

5 R7 es halógeno, alquilo de 1-4C o alcoxi de 1-4C,

o

R6 y R7 forman conjuntamente un grupo dioxialquileo de 1-2C,

o un estereoisómero del mismo,

10 como también 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona en calidad de uno de estos compuestos de fórmula 1 pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción 1 a 9.

15 Tal como se muestra el esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula 1 en los cuales A, R1, R2 y R3 tienen los significados antes mencionados y R5 es fenilo no sustituido, pueden prepararse acoplando un compuesto de ácido benzoico de fórmula 2, en la cual A, R1 y R2 tienen los significados antes mencionados, con una amina secundaria de fórmula 3, en la cual R3 tiene los significados antes mencionados y R5 es fenilo no sustituido usando un método de acoplamiento de enlace de amida estándar cualquiera tal como, por ejemplo, el uso de agentes de acoplamiento o el uso de compuestos ácidos activados como anhídridos ácidos o ésteres. Puede encontrarse una recopilación de los métodos adecuados de acoplamiento de enlace de amida, por ejemplo, en C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, Tetrahedron, 61 (2005), 10827-10852.

20 La preparación de los compuestos de ácido benzoico de fórmula 2 se describe más adelante en el esquema de reacción 6.

25 La amina secundaria de fórmula 3, en la cual R3 tiene los significados antes mencionados y R5 es fenilo no sustituido puede prepararse a partir de los compuestos correspondientes de N-ter-butiloxycarbonilo de fórmula 4 usando condiciones estándar para retirar el grupo ter-butiloxycarbonilo, tales como por ejemplo cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un solvente apropiado tal como dioxano o diclorometano, y si es necesario en presencia de un limpiador de cationes tal como, por ejemplo, anisol o tiofenol. Condiciones de reacción alternativas adicionales para la remoción del grupo ter-butiloxycarbonilo pueden encontrarse, por ejemplo, en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York 1999.

30 Los compuestos protegidos de N-ter-butiloxycarbonilo de fórmula 4, en la cual R3 tiene los significados antes mencionados y R5 es fenilo no sustituido pueden prepararse haciendo reaccionar 1-carboxilato de ter-butil 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidina (parte experimental - ejemplo B50) con un compuesto de fórmula 5, en la cual R3 tiene los significados antes mencionados y LG representa un grupo adecuado de salida tal como, por ejemplo, un haluro, preferiblemente cloro o bromo, o un grupo mesilo o tosilo. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado tal como sulfóxido de dimetilo o N,N-dimetilformamida en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina y preferiblemente a temperatura elevada, preferiblemente a 100 °C.

35 La preparación de 1-carboxilato de ter-butil 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidina se describe en el esquema de reacción 3 como también en la parte experimental de esta solicitud.

40 Los compuestos de fórmula 5 se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o de manera análoga a los mismos. En la parte experimental de esta solicitud se proporciona información adicional respecto a la preparación de los compuestos de fórmula 5.

45 Un método alternativo para la preparación de los compuestos protegidos de N-ter-butiloxycarbonilo de fórmula 4, en la cual R3 es un anillo de tetrazol-5-ilo sustituido por R4, R4 tiene los significados antes mencionados y R5 es fenilo no sustituido, se muestra en el esquema de reacción 2. De acuerdo con el esquema de reacción 2, el grupo heterocíclico R3 no se introduce por medio de reacción con un compuesto de fórmula 5, tal como se muestra en el esquema de reacción 1, pero se desarrolla en un procedimiento de pasos múltiples. En un primer paso se hace reaccionar 1-carboxilato de ter-butil 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidina (Parte experimental - Ejemplo B50) con cloroacetónitrilo en un solvente apropiado tal como cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina preferiblemente a temperatura elevada, preferiblemente a 100 °C para producir 1-carboxilato de ter-butil 4-[1-(cianometil)-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina (Parte experimental - Ejemplo B14a). La transformación del grupo ciano de 1 carboxilato de ter-butil 4-[1-(cianometil)-2,4-

dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina en el correspondiente residuo de tetrazol (1-carboxilato de ter-butil 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina y 1-carboxilato de ter-butil 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina; Parte experimental- Ejemplo 14b) puede llevarse a cabo mediante conversión con azida de sodio en presencia de cloruro de trietilamonio en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida a temperatura elevada, preferiblemente a 100 °C. En un paso de reacción subsiguiente, los compuestos tautoméricos 1-carboxilato de ter-butil 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina y 1-carboxilato de ter-butil 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina son alquilados con compuesto de fórmula 6, en la cual R4 tiene los significados antes mencionados y LG representa un grupo adecuado de salida tal como, por ejemplo, un haluro, preferiblemente cloro o bromo, o un grupo mesilo o tosilo en presencia de una base tal como por ejemplo hidruro de litio, hidruro de sodio o carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina, trietilamina en un solvente apropiado tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo a temperatura elevada, preferiblemente a 40 °C para producir 1-carboxilato de ter-butil 4-{1-[(2-(R4)-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina y 1-carboxilato de 4-{1-[(1-(R4)-1H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina.

Un método de preparación para el compuesto B50 se muestra en el esquema de reacción 3. En un primer paso 2-carboxilato de metil 3-amino-5-feniltiofeno se hace reaccionar con trifosgeno seguido por 1-carboxilato de ter-butil 4-aminopiperidina en un solvente apropiado tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimitirilo a baja temperatura, preferiblemente a 0°C. Tratamiento del 1-carboxilato de ter-butil 4-([2-(metoxycarbonil)-5-fenil-3-tienil]carbamoil)amino)piperidina resultante (parte experimental - ejemplo B51) con método óxido de sodio en un solvente apropiado tal como metanol en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina a temperatura elevada, preferiblemente a 65 °C produce 1-carboxilato de ter-butil 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina (parte experimental-ejemplo B50).

En el esquema de reacción 4 se describe una ruta alternativa de preparación para compuestos de fórmula 1, en la cual A, R1, R2 y R3 tienen los significados antes mencionados y R5 es fenilo no sustituido. Además, la ruta de preparación descrita en el esquema 4 es particularmente adecuada para la preparación de compuestos de fórmula 1, en la cual A, R1, R2 y R3 tienen los significados antes mencionados y R5 es fenilo sustituido por R6 o fenilo sustituido por R6 y R7.

De acuerdo con el esquema de reacción 4, los compuestos de fórmula 1, en la cual A, R1, R2 R3 y R5 tienen los significados antes mencionados, pueden prepararse acoplando un compuesto de ácido benzoico de fórmula 2, en la cual A, R1 y R2 tienen los significados antes mencionados, con una amina secundaria de fórmula 3, en la cual R3 tiene los significados antes mencionados y R5 es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por R6 o fenilo sustituido por R6 y R7, usando cualquier método de acoplamiento de enlace de amida estándar, tal como por ejemplo el uso de agentes de acoplamiento o el uso de compuestos ácidos activados como anhídridos ácidos o ésteres.

La preparación de los compuestos de ácido benzoico de fórmula 2 se describe más adelante en el esquema de reacción 6.

La amina secundaria de fórmula 3 puede prepararse a partir de los compuestos protegidos correspondientes de N-ter-butiloxycarbonilo de fórmula 4 usando condiciones estándar para la remoción del grupo ter-butiloxycarbonilo, tal como por ejemplo cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un solvente apropiado, tal como dioxano o diclorometano y, si es necesario, en presencia de un limpiador de cationes, tal como por ejemplo anisol o tiofenol.

Los compuestos protegidos de N-ter-butiloxycarbonilo de fórmula 4, en la cual R3 y R5 tienen los significados antes mencionados, pueden prepararse, por ejemplo, usando una reacción de acoplamiento catalizada con paladio:

Compuestos de fórmula 8, en la cual R3 tiene los significados antes mencionados, se hacen reaccionar con un ácido fenil-borónico o un éster de ácido fenil-borónico de fórmula 7, en la cual R5 tiene los significados antes mencionados y R puede ser hidrógeno, alquilo de 1-4C o los dos grupos R pueden formar conjuntamente un puente de alquileo, sustituido además opcionalmente por grupos metilo (por ejemplo, formando un éster de pinacol), en un solvente inerte tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano en presencia de una solución acuosa de una base, tal como por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio, y un catalizador de paladio, tal como por ejemplo diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio, a una temperatura en el intervalo de 60 °C a 160 °C, preferiblemente a aproximadamente 150 °C y adicionalmente con irradiación de microondas.

Los compuestos protegidos de N-ter-butiloxycarbonilo de fórmula 8 pueden prepararse tal como se ha descrito en el esquema de reacción 1 haciendo reaccionar 1-carboxilato de ter-butil 4-(6-bromo-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina (parte experimental - ejemplo B53) con un compuesto de fórmula 5, en la cual R3 tiene los significados antes mencionados y LG significa un grupo adecuado de salida, tal como por ejemplo un haluro, preferiblemente cloro o bromo, o un grupo mesilo o tosilo. La reacción se realiza en un solvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida en presencia de una base, tal como por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina y preferiblemente a temperatura elevada, preferiblemente a 100 °C.

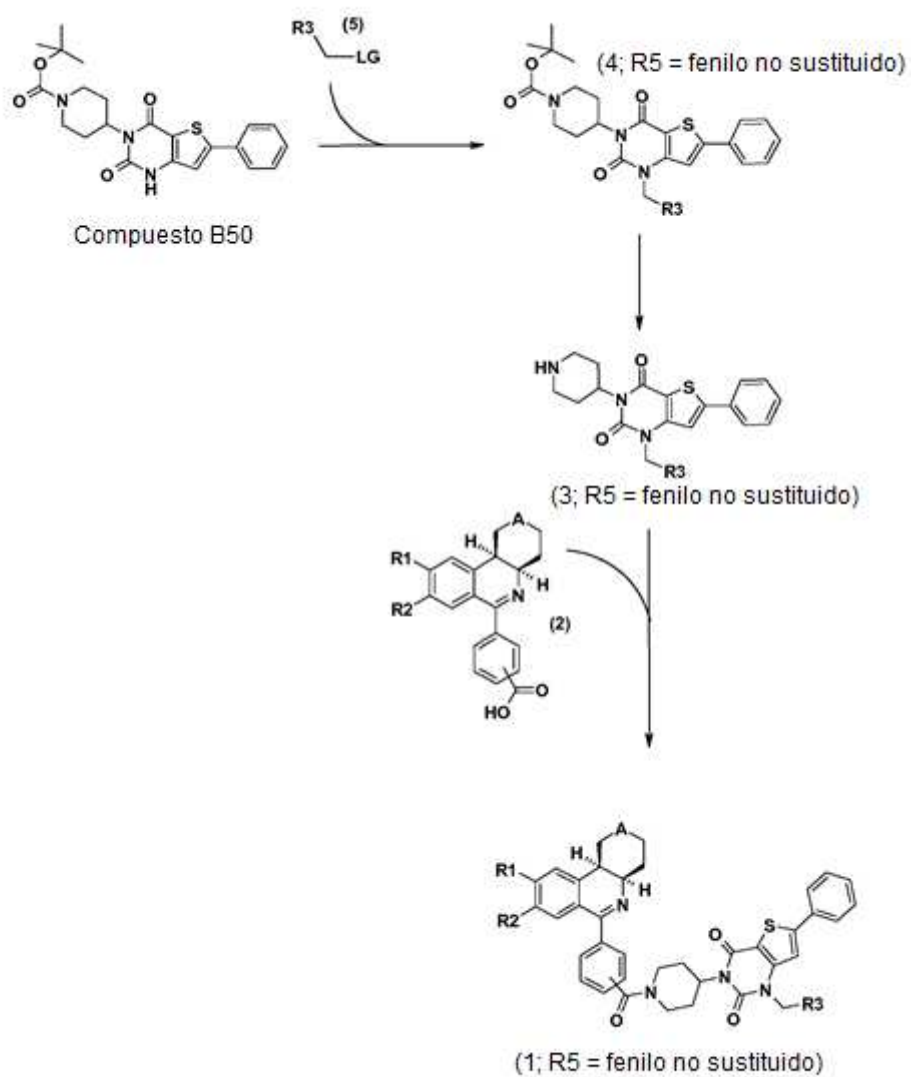
En el esquema de reacción 4 no se muestra explícitamente otro método alternativo para la preparación de compuestos de fórmula 4. Este método alternativo también inicia con el compuesto B53, pero la secuencia de introducción del grupo R3-CH<sub>2</sub>- y el grupo R5 se invierte en comparación con el esquema de reacción 4. En la parte experimental de la descripción de la preparación de compuestos de B63 y B62 se describen condiciones de reacción adecuadas para este método alternativo.

En el esquema de reacción 5 se describe la síntesis del compuesto B53. El éster metílico de ácido 3-amino-5-bromo-tiofene-2-carboxílico (compuesto B54b) intermedio se obtiene de acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2535-2539) mediante conversión de 2-carboxilato de metil-3-aminotiofeno en 2-carboxilato de metil-3-[(trifluoroacetil)amino]tiofeno con anhídrido de ácido trifluoroacético seguido por una secuencia de tratamiento con litio/bromo usando n-butilitio y 1,2-dibromoetano para producir 2-carboxilato de metil 5-bromo-3-[(trifluoroacetil)amino]tiofeno el cual es hidrolizado en condiciones básicas usando carbonato de potasio para obtener éster metílico de ácido 3-amino-5-bromo-tiofene-2-carboxílico (compuesto B54b).

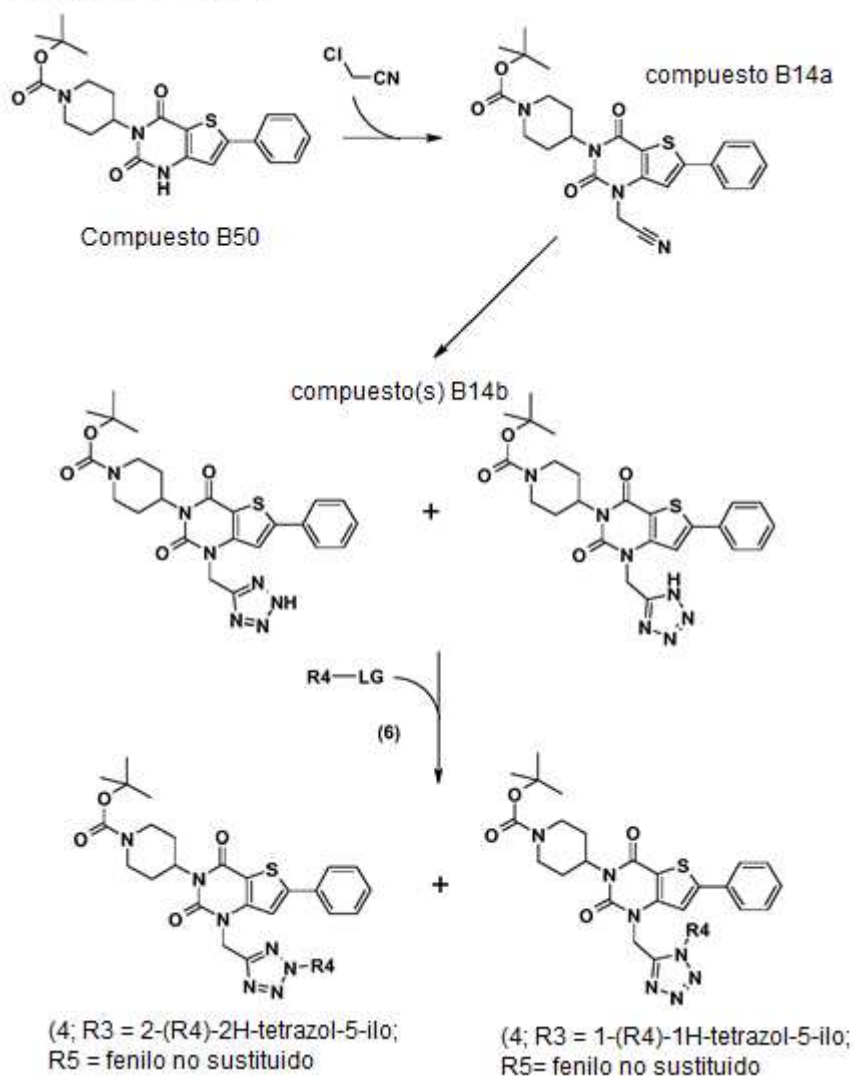
La síntesis del compuesto B53 se lleva a cabo de manera análoga a como ya se ha descrito en el esquema de reacción 3:

El compuesto B54b se hace reaccionar con trifosgeno seguido por 1-carboxilato de ter-butil 4-aminopiperidina en un solvente apropiado tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo a baja temperatura, preferiblemente a 0°C. El tratamiento del resultante 1-carboxilato de ter-butil 4-([5-bromo-2-(metoxycarbonil)tiofen-3-il]carbamoil)amino)piperidina (parte experimental - ejemplo B54a) con metóxido de sodio en un solvente apropiado tal como metanol en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina a temperatura elevada, preferiblemente a 65 °C produce 1-carboxilato de ter-butil 4-(6-bromo-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidina (parte experimental - ejemplo B53).

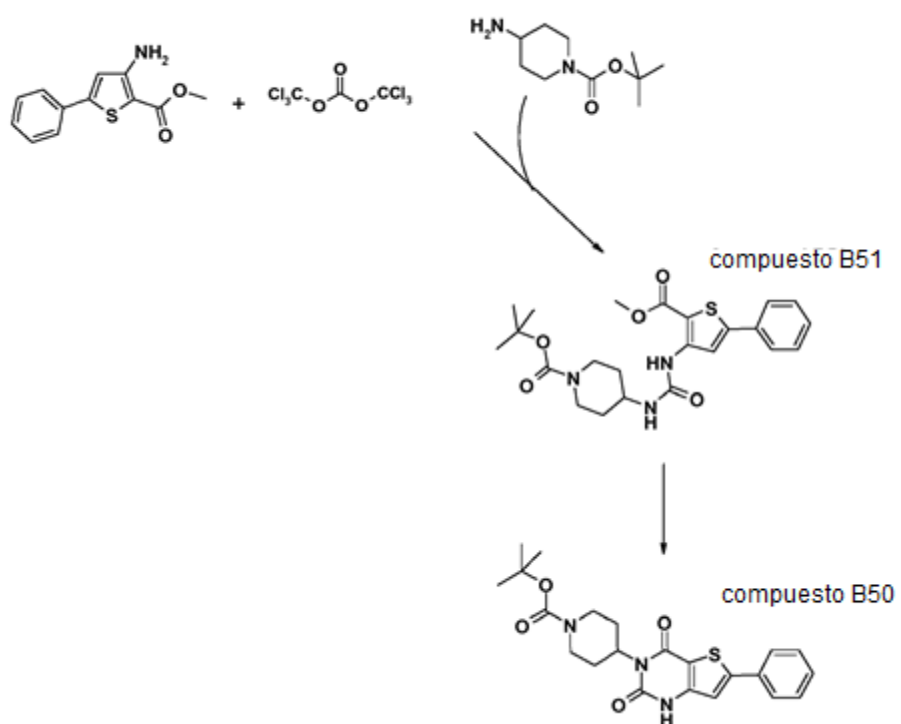
Esquema de reacción 1:



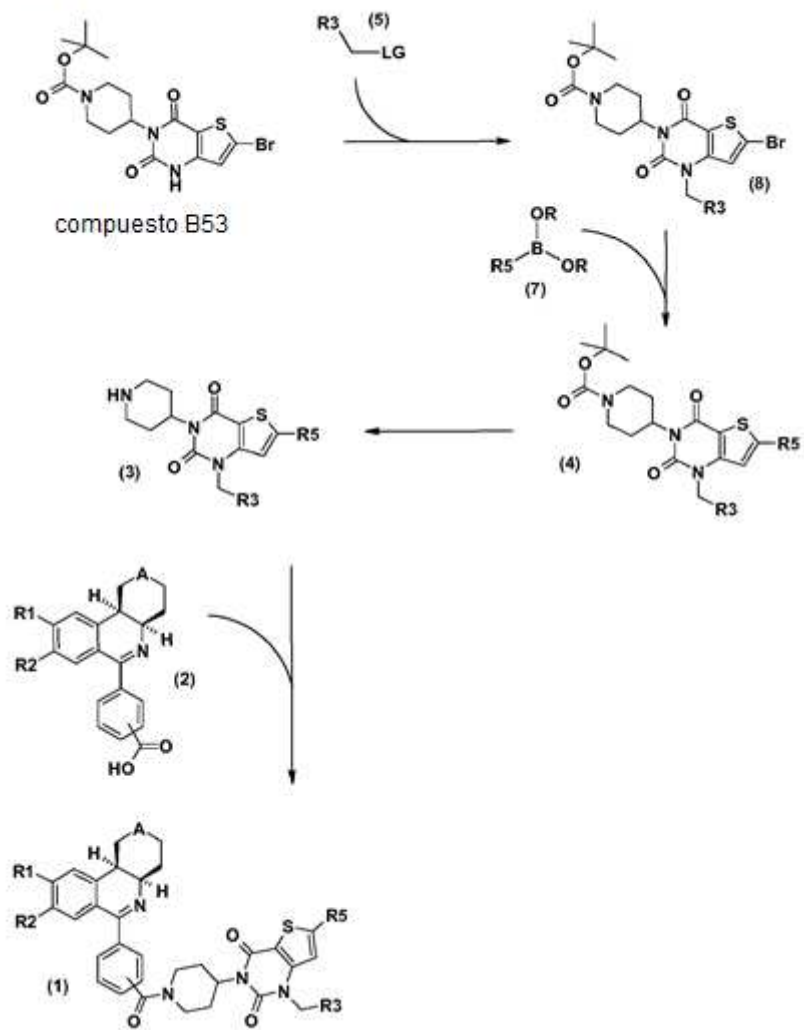
Esquema de reacción 2:



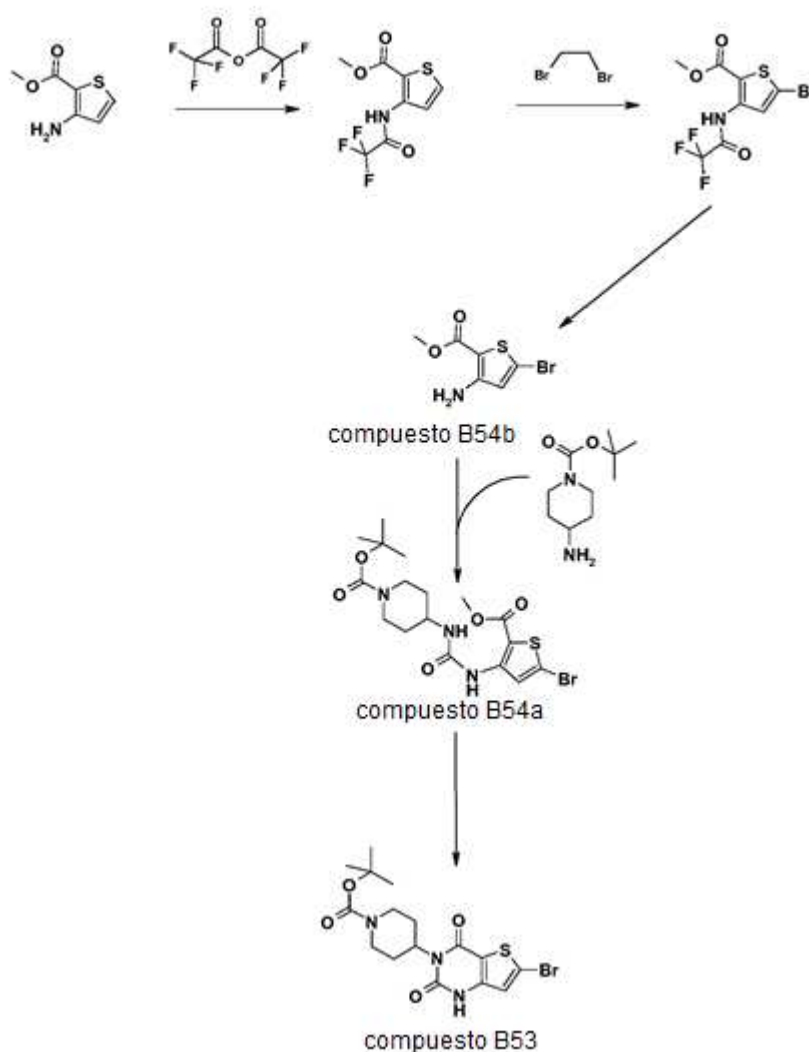
Esquema de reacción 3:



Esquema de reacción 4:



Esquema de reacción 5:



En el esquema de reacción 6 se muestra la preparación de compuestos ácidos de fórmula 2, en la cual A es S y R1 y R2 tienen los significados antes mencionados.

La conversión del derivado de tetrahidrotiopirano de fórmula 15, en la cual R1 y R2 tienen los significados antes mencionados con (1R)-1-(sustituido por alcoxi de 1-4C o no sustituido)ariletanamina, tal como preferiblemente (1R)-1-(4-metoxifenil)etanamina o (1R)-1-feniletanamina se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos estándar para reacciones de condensación conocidas por la persona especialista en la materia, preferiblemente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo ácido p-toluenesulfónico, en condiciones de separación de agua en un solvente adecuado, tal como por ejemplo, n-hexano, benceno o tolueno, a temperatura elevadas, preferiblemente en el punto de ebullición del solvente usado.

La hidrogenación de la imina/enamina obtenidas de fórmulas 14a/14b, en las cuales R1 y R2 tienen los significados mencionados antes se lleva a cabo de acuerdo con métodos estándar conocidos por la persona especialista en la materia, por ejemplo, en presencia de un catalizador de platino sobre carbón usando un solvente adecuado, tal como por ejemplo, metanol, etanol, THF o 1,4-dioxano a una presión de hidrógeno de aproximadamente 100 mbar y a temperatura elevadas, preferiblemente entre 40 y 80°C.

Como una alternativa, la hidrogenación de las imina/enamina obtenidas de fórmulas 14a/14b, en las cuales R1 y R2 tienen los significados mencionados antes se lleva a cabo en presencia de agentes de transferencia de hidrógeno como borohidruro de metal alcalino, cianoborohidruro de metal alcalino, triacetoxiborohidruro de metal alcalino o aciloxiborohidruros de metal alcalino usando diclorometano, tolueno o THF como un solvente preferiblemente a temperatura ambiente. Los aciloxiborohidruros de metal alcalino se preparan, por ejemplo a partir de NaBH<sub>4</sub> y diversos ácidos carboxílicos (por ejemplo ácido 2-metil-hexanoico) de acuerdo con métodos conocidos por la persona especialista en la materia, por ejemplo, tal como se ha descrito en Tetrahedron Letters, 37 (1996), 3977-3980.

La separación del grupo (1R)-1-(sustituido con alcoxi de 1-4C o no sustituido)ariletilo mediante hidrogenación de los compuestos de fórmula 13 también se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos por la persona especialista en la materia, preferiblemente en presencia de 1 a 1,2 equivalentes de ácido clorhídrico concentrado y un catalizador de paladio sobre carbón usando un alcohol, tal como metanol o etanol en calidad de solvente a presión de hidrógeno de aproximadamente 0,1 a 10 bar, preferiblemente 0,1 a 1 bar, y a temperatura elevadas, preferiblemente entre 40 y 60°C.

Como alternativa, la separación del grupo (1R)-1-(sustituido con alcoxi de 1-4C o no sustituido)ariletilo se lleva a cabo en condiciones ácidas usando ácido trifluoroacético puro o ácido fórmico puro a temperaturas elevadas, preferiblemente entre 50 y 100°C.

Los compuestos resultantes de fórmula 12, en la cual R1 y R2 tienen los significados antes mencionados se hacen reaccionar con a compuesto de fórmula 11, en la cual X es un grupo adecuado de salida, por ejemplo un haluro, preferiblemente cloro o bromo. Esta benzilación se lleva a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento de Einhorn, la variante de Schotten-Baumann o tal como se describe en J. Chem. Soc C, 1971, 1805-1808.

La ciclocondensación de los compuestos de fórmula 10 se lleva a cabo de una manera conocida por la persona especialista en la materia, por ejemplo de acuerdo con Bischler-Napieralski (por ejemplo, tal como se describe en J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282) o una variación de Bischler-Napieralski (por ejemplo, tal como se describe en Heterocycles 60 (2003), No. 12, 2707-2715) en presencia de un agente adecuado de condensación, tal como, por ejemplo, ácido polifosfórico, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, cloruro de tionilo o anhídrido trifluorometanosulfónico y 4-dimetilaminopiridina, en un solvente inerte adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado tal como diclorometano, o en un hidrocarburo cíclico tal como tolueno o xileno, u otro solvente inerte tal como acetonitrilo, preferiblemente a temperatura elevada, en particular en el punto de ebullición del solvente usado.

Finalmente, los compuestos de fórmula 9, en la cual R1 y R2 tienen los significados antes mencionados son saponificados para producir los compuestos ácidos correspondientes de fórmula 2 en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un solvente adecuado, por ejemplo agua, agua-metanol, agua-dioxane o agua-2-propanol.

En los esquemas de reacción 7 y 8, se muestra la preparación de compuestos de fórmula 2, en la cual A representa S(O) o S(O)<sub>2</sub> y R1 y R2 tienen los significados antes mencionados.

El esquema de reacción 7 muestra que los compuestos de fórmula 9, en la cual A representa S(O) o S(O)<sub>2</sub> y R1 y R2 tienen los significados antes mencionados pueden obtenerse mediante reacción de compuestos correspondientes de fórmula 2, en la cual A representa S con ácido m-cloroperoxibenzoico en un solvente apropiado tal como diclorometano a bajas temperaturas, preferiblemente entre -50°C y 0°C. La separación de los sulfóxidos diastereoisómeros sulfóxidos y de la sulfona se logra mediante cromatografía flash usando un sistema eluyente adecuado, tal como en caso de benzoato de metil 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-ilo], benzoato de metil 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-ilo] y benzoato de metil 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-ilo] - EtOAc / MeOH / n-hexano, 19 / 1 / 6 a 19 / 1 / 0 (v/v/v).

Finalmente, los compuestos de fórmula 9, en la cual A representa S(O) o S(O)<sub>2</sub> y R1 y R2 tienen los significados antes mencionados se convierten en los compuestos correspondientes de fórmula 2 mediante saponificación del grupo de éster, la cual se logra en presencia de una base adecuada tal como LiOH, NaOH o KOH en un solvente tal como 1,4-dioxano, 2-propanol o tetrahidrofurano, preferiblemente a temperatura ambiente.

Para los compuestos de fórmula 2, en la cual A representa S(O)<sub>2</sub> y R1 y R2 tienen los significados antes mencionados el método de preparación más preferido se muestra en el esquema de reacción 8. En este caso, los compuestos de fórmula 10, en la cual A representa S y R1 y R2 tienen los significados antes mencionados, se hacen reaccionar con ácido m-cloroperoxibenzoico en un solvente apropiado tal como diclorometano a bajas temperaturas preferiblemente a 0°C (baño de hielo) para producir los correspondientes compuestos de fórmula 16, en la cual A representa S(O)<sub>2</sub>. Los pasos de reacción subsiguientes (ciclocondensación -> compuesto correspondiente de fórmula 9 y saponificación -> compuesto correspondiente de fórmula 2) se llevan a cabo tal como se ha descrito para los pasos de reacción análogos en el esquema de reacción 6.

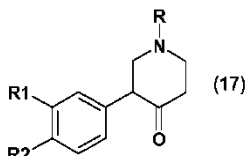
El esquema de reacción 9 muestra la preparación del derivado de tetrahidrotiopiranona de fórmula 15, en la cual R1 y R2 tienen los significados antes mencionados.

La conversión de la mezcla racémica de 3-(3-alcoxi-4-alcoxi-fenil)-1-(1-4C-alkil)-piperidin-4-ona de fórmula 17 en la tetrahidrotiopiranona de fórmula 15 se inicia mediante una cuaternización del átomo de nitrógeno del anillo de piperidin-4-ona mediante reacción con un reactivo de alquilación adecuado, tal como por ejemplo yoduro de metilo, yoduro de metilo, éster metílico de ácido trifluorometansulfónico o éster etílico de ácido trifluorometansulfónico en un solvente

adecuado, tal como por ejemplo tolueno, diclorometano, éter dietético y preferiblemente 4-metil-pentan-2-ona a bajas temperaturas, preferiblemente entre 0°C y 20°C. En el segundo paso de reacción, el átomo de nitrógeno cuaternario se reemplaza por un átomo de azufre a través de la reacción con Na<sub>2</sub>S o uno de sus hidratos, tal como por ejemplo el nonahidrato en presencia de hidrosulfuro de sodio o uno de sus hidratos, preferiblemente el monohidrato en un sistema solvente de agua/tolueno, agua/éter dietético, agua/diclorometano, o preferiblemente en un sistema solvente de agua/4-metil-pentan-2-ona a temperatura de reflujo.

El procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula 15, en la cual R1 y R2 tienen los significados antes mencionados se caracteriza porque

(a) el anillo con átomo de nitrógeno del compuesto de fórmula 17,



en la cual R1 y R2 tienen los significados antes mencionados y R es alquilo de 1-4C, preferiblemente metilo, se cuaterniza mediante reacción con un reactivo de alquilación, preferiblemente éster metílico de ácido trifluorometansulfónico, y

(b) el átomo de nitrógeno cuaternario del anillo se reemplaza por un átomo de azufre por medio de la reacción con Na<sub>2</sub>S o uno de los hidratos de Na<sub>2</sub>S en presencia de hidrosulfuro de sodio o uno de los hidratos de hidrosulfuro de sodio.

Un método alternativo de preparación de los compuestos de fórmula 15 se describe en la solicitud internacional de patente WO2006027345.

Los compuestos de fórmula 17 pueden prepararse tal como se describe en US 3899494 o de manera análoga al mismo.

Tal como puede verse del esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula 2, en la cual R1, R2 y A tienen los significados antes mencionados, son productos intermedios claves. Éstos hacen posible introducir a los compuestos de fórmula 1 la estructura de 3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolina. Mientras que los compuestos de fórmula 2, en la cual R1, R2 y A tienen los significados antes mencionados se divulgan de forma genérica en el documento WO2006027345, no se divulgan ejemplos específicos de tales compuestos de fórmula 2 en el documento WO2006027345.

Ejemplos de compuestos de fórmula 2, que pueden mencionarse en esta conexión son:

ácido 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico;

ácido 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico;

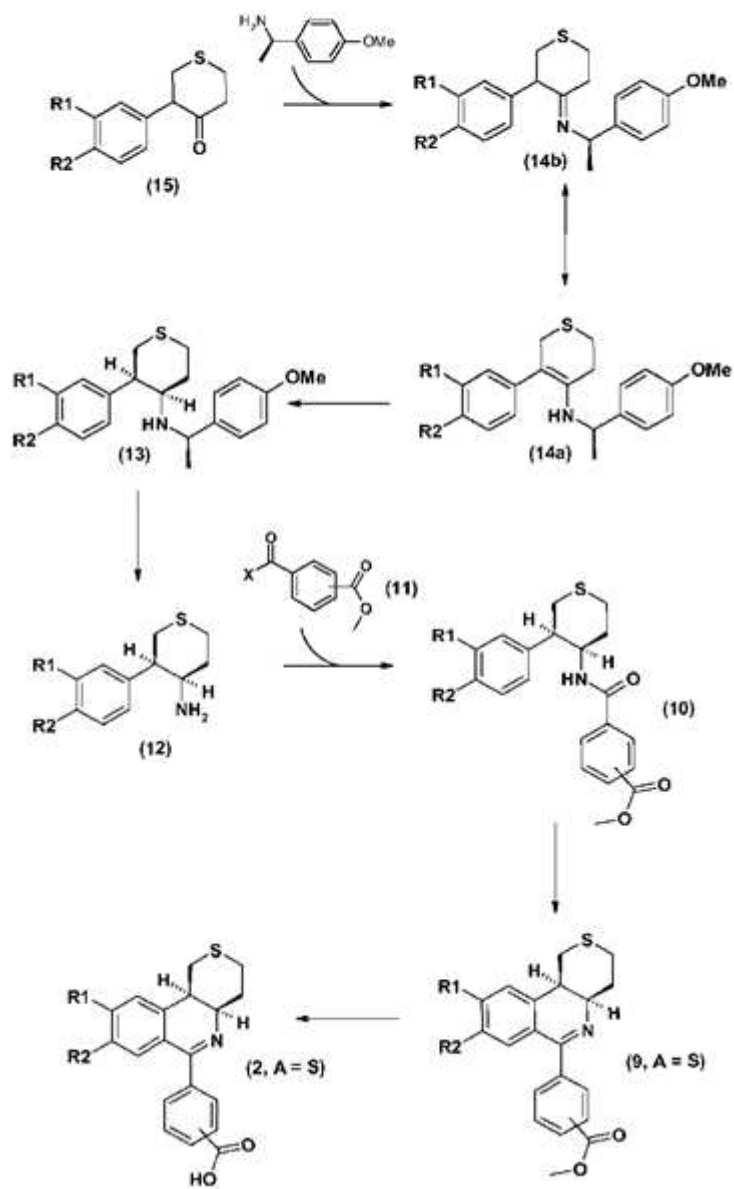
ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico;

ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico acid; o

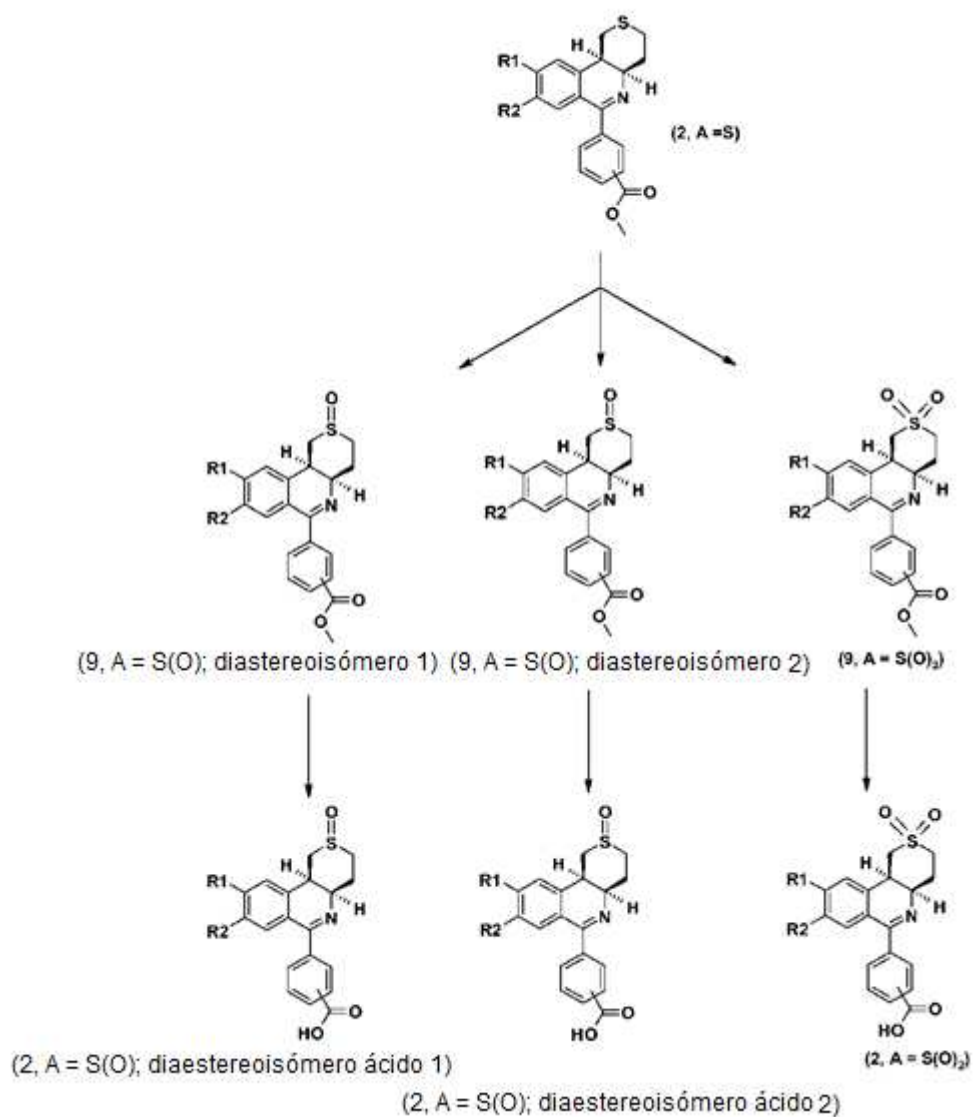
ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico.

## Esquema de reacción 6:

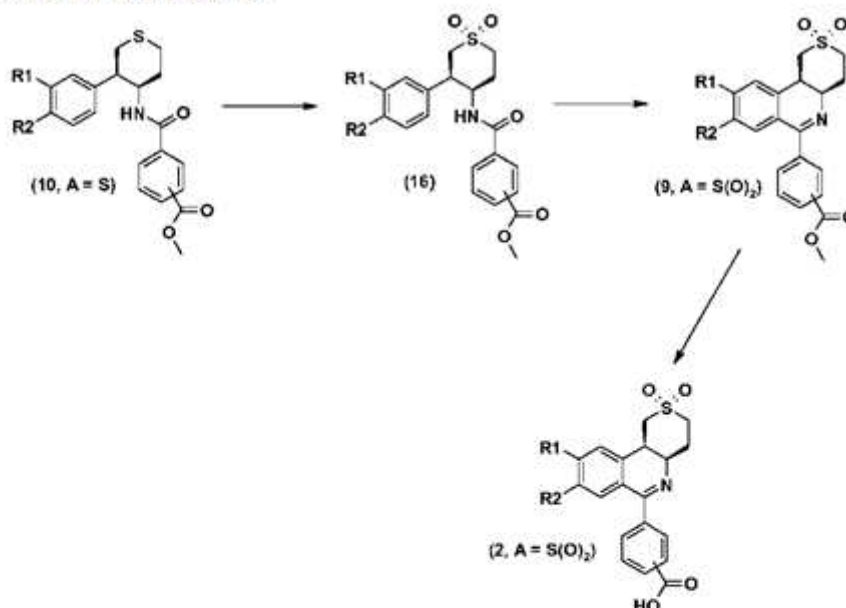
(1R)-1-(sustituido con alcoxi de 1-4C, respectivamente no sustituido) ariletanoamina; Mostrado: (1R)-1-(4-metoxifenil)etanoamina



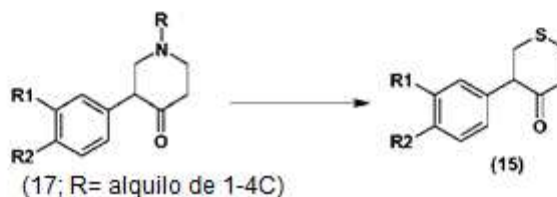
Esquema de reacción 7:



Esquema de reacción 8:



Esquema de reacción 9:



La persona en especialista en la materia conoce que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear temporalmente uno o más centros reactivos por medio de grupos protectores con el fin de permitir que proceda una reacción específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores probados se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000.

Los compuestos de fórmula 1, así como también 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de estos compuestos de fórmula 1, se aíslan y purifican de una manera conocida per se, por ejemplo destilando el solvente al vacío y re cristalizando el residuo obtenido a partir de un solvente adecuado o sometándolo a uno de los métodos habituales de purificación, tal como cromatografía de columna sobre un material de soporte adecuado.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, los materiales iniciales e intermedios respectivos. Los siguientes ejemplos también ilustran la preparación de otros compuestos mencionados explícitamente en la descripción, así como también los ejemplos 24, 25, 26 y 58 en calidad de compuestos de referencia mencionados en los ensayos in vivo.

### Ejemplos

Se usan las siguientes abreviaturas:

HBTU: hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; Boc: t-butoxicarbonilo; ACN: acetonitrilo; DIP: éter diisopropílico; DMF: N,N-dimetilformamida; DIPEA: diisopropiletilamina; DCM: diclorometano; DME: 1,2-dimetoxietano; EtOAc: acetato de etilo; MeOH: metanol; THF: tetrahidrofurano; RT: temperatura ambiente; h: hora(s); min: minuto(s); calc.: calculado; (v/v): (volumen/volumen); (v/v/v): (volumen/volumen/volumen); w/w: peso/peso; Rf: relación de frentes; ESI ionización por electrospray; MS: espectrometría de masas; HRMS: espectrometría de masas de alta resolución.

resolución; TLC: cromatografía de capa delgada; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; M.p.: Punto de fusión.

A menos que se enuncie de manera diferente, la purificación de un compuesto se logra mediante cromatografía flash de columna, TLC preparativa y HPLC preparativa. Las purificaciones mediante HPLC se llevan a cabo usando una columna Fenomenex Gemini de 5 µm C18 (75 x 30 mm) o una columna Fenomenex Gemini de 5 µm C6-fenilo (75 x 30 mm) o una columna un Fenomenex Gemini de 5 µm C18 Axia (75 x 30 mm), un gradiente binario (solvente A: agua, solvente B: acetonitrilo), una tasa de flujo de 40 ml/min, ácido fórmico como un regulador de pH o un sistema regulador de pH que consiste en ácido fórmico y formiato de amonio y detección mediante UV a 240 nm.

Todos espectros de masas se obtienen usando técnica ESI. Los datos de HRMS del ejemplo 14 se reportan como MH<sup>+</sup>.

Productos finales

Los nombres químicos han sido generados usando el software ACD/NAME Library DLL: NAMIPLIB.dll; Version: 11.1.0.22379.

14. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

Al ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (160 mg; compuesto C10) disuelto en DCM (20 ml) se adicionan HBTU (167 mg) y DIPEA (0.21 ml) y la mezcla de reacción es agitada por 30 min a RT. A continuación, se adiciona 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (175 mg; compuesto B39) y la mezcla de reacción es agitada por 24 h a RT. Después de la extracción con una solución saturada de hidrocbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtración el solvente se retira a presión reducida para producir el producto crudo del título. Después de purificar mediante cromatografía flash de columna (gel de sílice, eluyente: EtOAc) se obtienen el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>]: calc.: 817,2949 encontrado: 817,2981

24. Una de 3-[1-({4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona o 3-[1-({4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución de diastereoisómero ácido 1 (el cual es cualquiera de ácido 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico o ácido 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico; 249 mg; compuesto C2) y HBTU (240 mg) en DCM (30 ml), se adiciona DIPEA (0,31 ml) y la solución es agitada por 24 h a RT. A esta solución se adiciona 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (260 mg; compuesto B39) y la mezcla de reacción es agitada por 12 h adicionales a RT. El solvente se retira a presión reducida y el residuo resultante es disuelto en DCM (5 ml) y se aplica a cromatografía flash de columna [gel de sílice, eluyente: DCM/trietilamina, 19/1 (v/v)] para producir el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>]: calc.: 833,2898 encontrado: 833,2923 o 833,2930

25. Una de 3-[1-({4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona o 3-[1-({4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 14, El diastereoisómero ácido 2 (que es cualquiera de ácido 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico o ácido 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico; 249 mg; compuesto C3) se hace reaccionar con HBTU (240 mg), 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (260 mg; compuesto B39) y DIPEA (0,31 ml) en DCM (30 ml). Después de purificar mediante cromatografía flash de columna [gel de sílice, eluyente: DCM/trietilamina, 19/1 (v/v)] se obtiene el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>]: calc.: 833,2898 encontrado: 833,2923 o 833,2930

3-[1-({3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 14, el ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (120 mg; compuesto C8) se hace reaccionar con HBTU (120 mg), 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (132 mg; compuesto B39) y DIPEA (0.16 ml) in DCM (10 ml). Después de purificar mediante cromatografía flash de columna (gel de sílice, eluyente: EtOAc) se obtiene el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>]: calc.: 817,2949 encontrado: 817,2968

58. 1-[(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

1-[(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona clorhidrato (1,63 g; compuesto B98) se hace reaccionar con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (1,39 g; compuesto C10) y HBTU (1,48 g) en DCM (40 ml) en presencia de DIPEA (2,38 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 55 para proporcionar el compuesto del título después de purificar mediante cromatografía flash de columna [fase amino gel de sílice, eluyente: EtOAc / ciclohexano, 90/10 (v/v)] como un sólido

HRMS [C<sub>46</sub>H<sub>49</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>]: calc.: 845.3150 encontrado: 845.3138

Compuestos intermedios e iniciales

B14. 1-carboxilato de ter-butil 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidina

B15. 1-carboxilato de ter-butil 4-{1-[(1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidina

Paso 1:

A una solución de 1-carboxilato de ter-butil 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidina (5 g; compuesto B50) y cloroacetónitrilo (883 mg) en DMF (45 ml) se adiciona carbonato de potasio (1.62 g). La mezcla es agitada por 1 h a 100°C y luego se vierte agua helada. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca a presión reducida para producir 1-carboxilato de ter-butil 4-[1-(cianometil)-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina (compuesto B14a) como un sólido, el cual se usa sin purificación adicional para el siguiente paso.

Paso 2:

A una solución de 1-carboxilato de ter-butil 4-[1-(cianometil)-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina (10.8 g; compuesto B14a) en DMF (120 ml) se adicionan cloruro de amonio (1.86 g) y azida de sodio (2.41 g). La mezcla es agitada por 1 h a 125°C. El solvente se retira a presión reducida y el residuo se lleva a dioxano y se calienta bajo reflujo. Todos los sólidos restantes se filtran y el filtrado se concentra al vacío para producir una mezcla de los dos tautómeros 1-carboxilato de ter-butil 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina y 1-carboxilato de ter-butil 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina (compuesto B14b) como un sólido, el cual se usa sin purificación adicional para el siguiente paso.

Paso 3:

A una solución de la mezcla tautomérica de 1-carboxilato de ter-butil 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina y 1-carboxilato de ter-butil 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina (255 mg; compuesto B14b) en DMF (5 ml) en la atmósfera de nitrógeno se adiciona hidruro de litio (5.0 mg). Después de 10 min a RT se adiciona bromoetano (163 mg). La mezcla es agitada por 1.5 h a 40°C luego se retiran todos los materiales volátiles al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash de columna [gel de sílice, gradiente de elución: hexanos/EtOAc/trietilamina, 16/3/1 a 5/4/1 (v/v/v)] para producir los dos isómeros separados 1-carboxilato de ter-butil 4-{1-[(1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidina (compuesto B15) y 1-carboxilato de ter-butil 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidina-1- (compuesto B14) como sólidos.

1-Carboxilato de ter-butil 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidina (compuesto B14):

MS: calc.: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S (537,64) encontrado: [MH<sup>+</sup>] = 537,7

1-carboxilato de ter-butil 4-{1-[(1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidina (compuesto B15):

MS: calc.:  $C_{26}H_{31}N_7O_4S$  (537,64) encontrado:  $[MH^+] = 538,0$

B39. 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

- 5 1-Carboxilato de ter-butil 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidina (12,9 g; compuesto B14) es disuelto en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (39,3 ml, 4,0 M). La solución es agitada por 1 h a RT. El clorhidrato del compuesto del título puede obtenerse retirando todos los materiales volátiles al vacío. El compuesto del título se obtiene mediante adición de agua (50 ml) y ajuste de pH a pH 13 mediante adición de solución acuosa de hidróxido de sodio de 5,0 M. el volumen se reduce a aproximadamente 50 ml a presión reducida y se extrae con DCM (cuatro veces). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtración, el solvente se retira a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.:  $C_{21}H_{23}N_7O_2S$  (437,53) encontrado:  $[MH^+] = 438,18$

B50. 1-Carboxilato de ter-butil 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidina

- 15 A una solución de 1-carboxilato de ter-butil 4-([2-(metoxicarbonil)-5-fenil-3-tienil]carbamoil)amino)piperidina (2,00 g; compuesto B51) en MeOH (20 ml) se adiciona metóxido de sodio (300 mg) en tres porciones a RT. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 d y luego se deja llegar a RT. Se adiciona agua helada (30 ml) y el pH se ajusta a 4 mediante adición de ácido cítrico. La suspensión resultante es agitada por 2 h a RT; luego se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca el vacío a 50°C. El compuesto crudo del título se lleva a MeOH (25 ml) y se somete a reflujo durante 3 h. Se filtra la suspensión caliente y la torta del filtro se lava tres veces con MeOH caliente y se seca al vacío a 45°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.:  $C_{22}H_{25}N_3O_4S$  (427,52) encontrado:  $[MNa^+] = 450,07$ ;  $[MH^+ - Boc] = 328,24$

B51. 1-Carboxilato de ter-butil 4-([2-(metoxicarbonil)-5-fenil-3-tienil]carbamoil)amino)piperidina

- 25 A una solución de trifosgeno (421 mg) en THF (15 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C se adiciona una solución de 2-carboxilato de 3-amino-5-feniltiofeno (1.00 g) en THF (10 ml) en el transcurso de 2 h. La mezcla se agita 0°C durante 1 h y a RT por 14 h adicionales. La suspensión resultante se enfría a 0 °C y gota a gota se adiciona una solución de 1-carboxilato de ter-butil 4-aminopiperidina (867 mg) en THF (10 ml). Después de 15 min a 0°C se adiciona lentamente DIPEA (1,75 ml). La mezcla de reacción es agitada por 15 min a 0°C y por 2,5 h a RT y luego se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio (5 % w/w, tres veces con 20 ml cada una) y con salmuera (20 ml). La carta orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. Todos los materiales volátiles se retiran al vacío para producir el compuesto del título como un sólido.

MS (ESI): calc.:  $C_{23}H_{29}N_3O_5S$  (459,56) encontrado:  $[MH^+] = 459,98$ ;  $[MNa^+] = 482,22$

B53. 1-carboxilato de ter-butil 4-(6-bromo-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidina

- 35 A una solución de 1-carboxilato de ter-butil 4-([5-bromo-2-(metoxicarbonil)tiofen-3-il]carbamoil)amino)piperidina (37,6 g; compuesto B54a) en MeOH (205 ml) seco, en una atmósfera de argón, se adiciona metóxido de sodio (6,16 g) a RT. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 h, se deja enfriar RT y luego se vierten en una solución de ácido cítrico (21.9 g) en agua helada (961 ml). El sólido precipitado se filtra, se lava con agua helada y se seca al vacío. El residuo se lleva a MeOH (205 ml) y la suspensión resultante se somete a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a RT se filtran todos los sólidos, se lavan con MeOH y se secan al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.:  $C_{16}H_{20}BrN_3O_4S$  (430,32) encontrado:  $[MH^+] = 431,44$ ;  $[MH^+ - Boc] = 331,98$

B54a. 1-Carboxilato de ter-butil 4-([5-bromo-2-(metoxicarbonil)tiofen-3-il]carbamoil)amino)piperidina

- 45 Se disuelven trifosgeno (8,22 g) en THF (345 ml) seco en una atmósfera de argón. La solución se enfría hasta 0°C y gota a gota se adiciona una solución de 2-carboxilato de metil 3-amino-5-bromotiofeno (19,8 g) en THF (173 ml) C, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla es agitada por 14 h a RT. La mezcla de reacción se enfría nuevamente a 0°C y durante 15 minutos se adiciona una solución de 1-carboxilato de ter-butil 4-aminopiperidina (17.0 g) en THF seco (173 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de 15 minutos a 0°C y 3 horas adicionales a RT agua (495 ml) y se adiciona solución acuosa saturada de cloruro de sodio (124 ml). La carta orgánica se separa y la capa acuosa es extraída tres veces con THF (cada una de 124 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan tres veces con solución acuosa semiconcentrada de cloruro de sodio (250 ml cada una) y una vez con solución

acuosa saturada de cloruro de sodio (250 ml). Después de secar sobre sulfato de sodio se retiran todos los materiales volátiles al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido el cual se usa sin purificación adicional.

#### B54b. 2-Carboxilato de metil 3-amino-5-bromotiofeno

- 5 El compuesto del título puede prepararse a partir de 2-carboxilato de metil 3-aminotiofeno comercialmente disponible, tal como se describe en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17, (2007) 2535-2539.

B55. 1-Carboxilato de ter-butil 4-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina

- 10 1-Carboxilato de ter-butil 4-{6-bromo-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidina (203 mg, B101), ácido 1,3-benzodioxol-5-ilborónico (69 mg), dicloro-bis(triciclohexilfosfina)paladio (37 mg) y solución acuosa de carbonato de cesio (0,375 ml, 2,0 M) se colocan en un tubo para microondas y se adiciona DME (10 ml). Se sellan el recipiente de reacción y la mezcla se somete a irradiación con microondas a 150 °C con agitación durante 45 min. Después de la adición de agua y la extracción con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después de filtración la capa orgánica se concentra usando un separador de fases. El residuo se purifica mediante cromatografía flash de columna [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 50/50 a 30/70 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.:  $C_{27}H_{31}N_7O_6S$  (581,65) encontrado:  $[MH^+ - Boc] = 482,16$

B62. 1-Carboxilato de ter-butil 4-[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-{3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina

- 20 A una solución de 1-carboxilato de ter-butil 4-[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina (1,0 g, compuesto B63) y 5-(clorometil)-3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol (342 mg) en DMF (20 ml) seco se adiciona carbonato de potasio (291 mg). La mezcla es agitada por 2 h a 100°C y a continuación se vierte en agua helada. Después de agitar durante 5 minutos, el precipitado resultante se filtra y se seca al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash de columna [fase amino de gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 50/50 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

- 25 MS: calc.:  $C_{28}H_{32}FN_5O_7S$  (601,65) encontrado:  $[MH^+ - Boc] = 502,17$

B63. 1-Carboxilato de ter-butil 4-[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidina

- 30 1-Carboxilato de ter-butil 4-(6-bromo-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidina (3,00 g, compuesto B53), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (1,30 g) y dicloro-bis(triciclohexilfosfina)paladio (257 mg) se hace reaccionar en presencia de solución acuosa de carbonato de cesio (5,23 ml, 2,0 M) en DME (12 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo B55. La mezcla de reacción se vierte agua helada y la mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se filtra usando un separador de fases. Todos los materiales volátiles se retiran al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.:  $C_{23}H_{26}FN_3O_5S$  (475,53) encontrado:  $[MH^+ - Boc] = 376,18$

- 35 B101. 1-Carboxilato de ter-butil 4-{6-bromo-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidina

- 40 A una solución de 1-carboxilato de ter-butil 4-(6-bromo-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidina (5,00 g, compuesto B53) en THF anhidro (100 ml) lentamente se adiciona 5-(clorometil)-2-etil-2H-tetrazol (5,62 g, compuesto D32), bis(trimetilsilil)amida de sodio (11,6 ml, solución de 1,0 M en THF) y yoduro de sodio (348 mg). La mezcla de reacción es agitada por 48 h a 45 °C. Después se retiran todos los volátiles a presión reducida y el residuo es tratado con DCM (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar mediante cromatografía flash de columna [gel de sílice, gradiente de elución: EtOAc / ciclohexano, 1 / 1 (v/v)] se obtiene el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.:  $C_{20}H_{26}BrN_7O_4S$  (540,44) encontrado:  $[MH^+ - Boc] = 440,064$

C9. Benzoato de metil 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-ilo]

- 45 A una suspensión de benzoato de metil 4-[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-il]carbamoilo (20,5 g; compuesto C12) y carbonato de potasio (6,6 g) en ACN(400 ml) lentamente se adiciona una solución de  $POCl_3$  (13,2 ml) en CAN (50 ml) a 0 °C. A continuación la mezcla se calienta bajo reflujo durante 17 h. La reacción es neutralizada mediante adición de agua (300 ml) a RT y el valor de pH se ajusta a pH 7.6 mediante adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 40%. El acetonitrilo se retira al vacío y se adiciona éter dietílico a la suspensión. El pH se ajusta a pH 8,6 mediante más adición de solución acuosa de hidróxido de sodio al 40% y una

solución saturada de hidrocbonato de sodio. Después de la extracción, se separa la fase orgánica, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La filtración y la evaporación del solvente dan un sólido que se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de elución: n-hexano / acetato de isopropilo, 19/1 a 12/8 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

5 MS: calc.:  $C_{23}H_{25}NO_4S$  (411,52) encontrado:  $[MH^+] = 412,2$

C10. Ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico

10 A una solución de benzoato de metil 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-ilo] (5,0 g; compuesto C9) en dioxano (40 ml) se adiciona una solución acuosa de hidróxido de sodio de 2,0 M (18,3 ml) y la mezcla de reacción es agitada por 1,5 h a RT. Después se adiciona una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1,83 ml, 2,0 M) y se retiran al vacío todos los volátiles para producir el compuesto del título con partes deben cloruro de sodio.

MS: calc.:  $C_{22}H_{23}NO_4S$  (397,49) encontrado:  $[MH^+] = 398,2$

C12. Benzoato de metil4-[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-il]carbamoilo}

15 A una suspensión de ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (11,35 g) en DCM (300 ml) se adicionan 5 gotas de DMF y la mezcla de reacción es agitada por 20 min a RT en una atmósfera de nitrógeno. A esta suspensión se adiciona lentamente cloruro de oxalilo (5,67 ml) disuelto en DCM (60 ml) a 0 °C (baño de hielo). El baño de hiel o se retira y la mezcla es agitada por 4 h a RT. Se adiciona DCM (3 x 200 ml) a la mezcla de reacción y los volátiles son co-evaporados a presión reducida (tres veces). Finalmente todos los volátiles se retiran al vacío para obtener un aceite que se disuelve en DCM (200 ml) y se adiciona gota a gota a una solución de (3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina clorhidrato (18,23 g; compuesto C13) y DIPEA (41,1 ml) en DCM (200 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 12 h a RT se neutraliza la reacción mediante adición de una solución acuosa saturada de hidrocbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta secarse al vacío. El residuo resultante se suspende en DIP (300 ml) y se calienta bajo reflujo por 3,5 h. La suspensión es agitada por 2 d a RT y a continuación se enfría a 0 °C (baño de hielo). La suspensión se filtra y la torta de filtro se lava con pequeñas cantidades de DIP y se seca al vacío por 12 h a 60 °C para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.:  $C_{23}H_{27}NO_5S$  (429,35) encontrado:  $[MH^+] = 430,0$

C13. (3R,4R)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina clorhidrato

30 Una mezcla de (3R,4R)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-N-[(1R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina clorhidrato (1,0 g; compuesto C14) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agita a temperatura de reflujo por 30 min dando lugar a una solución roja oscura. Enfriada RT la solución se evapora, el residuo rojo viscoso se disuelve en una mezcla de éter dietílico (5 ml) y agua (5 ml) y el pH de la solución se incrementa hasta 10 adicionando algunas gotas de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 40%. La mezcla se extrae con éter dietílico, la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y luego se extrae dos veces con una solución acuosa al 20% de ácido cítrico. El pH de las soluciones ácidas acuosas recogidas, de aproximadamente 2,4, se incrementa hasta 10 adicionando una solución de NaOH al 40% y la mezcla básica se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se evapora para producir un residuo oleoso. Éste se disuelve en 2-propanol (10 ml) y a la solución agitada se adiciona gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno de 5-6 M en 2-propanol (1 ml) a RT lo cual induce una cristalización espontánea. La suspensión se concentra a aproximadamente la mitad del volumen y se agita durante 15 h a RT. Se filtran los cristales, se lavan con 2-propanol (2 ml), se secan al vacío a 40 °C para producir el compuesto del título. M. p. 233 °C (descomposición).

MS: calc.:  $C_{14}H_{21}NO_2S$  (267,85) encontrado:  $[MH^+] = 268,0$

$[\alpha]_D^{20} = -40,8^\circ$  (MeOH, c = 1)

C14. (3R,4R)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-N-[(1R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina clorhidrato

45 3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona (0,67 g; compuesto C15) y (R)-1-(4-metoxi-fenil)-etanamina se disuelven a RT en 12,5 ml de DCM. Manteniendo la temperatura a aproximadamente 20 °C se adiciona ácido acético (0,3 g) gota a gota a la solución, seguido por la adhesión de triacetoxiborohidruo de sodio (0,84 g) y la mezcla se agita por 15 h a RT. Después de la evaporación de aproximadamente 11 ml del solvente se extrae el residuo con éter dietílico (8 ml) y con una solución acuosa al 20% de ácido cítrico (tres veces con 2,5 ml cada una). La solución ácida acuosa recogida se lavan dos veces con éter dietílico (2 ml cada vez) y el pH se incrementa desde aproximadamente 2,4 hasta 6,0 adicionando una solución acuosa al 40% de hidróxido de sodio. Luego se extrae la solución con éter dietílico (tres veces con 4 ml cada una), la fase orgánica recogida se lava dos veces con agua (2 ml cada una), se filtra y se concentra al vacío hasta secarse dando lugar a un residuo sólido. Éste se disuelve en 2-propanol (12 ml) a

aproximadamente 60 °C y se adiciona una solución acuosa concentrada de cloruro de hidrógeno (0,32 ml). Manteniendo la temperatura a aproximadamente 60 °C la solución es agitada por aproximadamente 1 h mientras ocurre una cristalización lenta. Luego se calienta la suspensión a temperatura de reflujo durante aproximadamente 1 hora y luego se enfría lentamente a temperatura ambiente y se agita por 15 h adicionales. La suspensión se filtra y el residuo sólido de filtro se lava con 2-propanol (1 ml) dando lugar a un material cristalino.

Este se suspende en 2-propanol (11 ml), la suspensión se calienta a temperatura de reflujo y se adiciona agua (1,6 ml) dando lugar a una solución transparente. Esta se enfría lentamente hasta aproximadamente 70 °C agitando continuamente, lo cual induce a una cristalización espontánea. A continuación de una agitación adicional a 70 °C durante aproximadamente 1 h, la suspensión se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente y se agita por 15 horas adicionales. Los cristales se filtran, se lavan con 2-propanol (1 ml) y se secan al vacío a aproximadamente 50 °C por 24 h dando lugar al compuesto del título. M. p. 214 -214.5 °C (descomposición).

MS: calc.:  $C_{23}H_{31}NO_3S$  (base libre) (401,57) encontrado:  $[MH^+]$  401,7

$[\alpha]_D^{20} = +82,5^\circ$  (MeOH, c = 1)

C15. 3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-2H-tioplan-4-ona

A una suspensión de 3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-ona (0,88 g) en 8,5 ml de 4-metil-pentan-2-ona, que se enfría a aproximadamente 2 °C, se adiciona gota a gota éster metílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (0,6 g) en el transcurso de aproximadamente 9 min. Siguiendo a una agitación de 20 min a RT, se adiciona una solución combinada de hidrosulfuro de sodio monohidrato (0,82 g) y sulfuro de sodio nonahidrato (0,98 g) en 8,5 ml de agua y la mezcla de reacción agitada se calienta luego a temperatura de reflujo durante 4 horas. Enfriada a temperatura ambiente se detiene la agitación y se separa la capa orgánica que se forma. La fase de agua se lava tres veces con 2 ml cada una de EtOAc. La fase orgánica recogida se lava dos veces con 3 ml cada una de agua, se filtra y se concentra al vacío dando lugar a un residuo sólido. Éste se suspende en 2-propanol (4 ml) y la suspensión se calienta a temperatura de reflujo dando lugar a una solución transparente. La solución continuamente agitada se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente lo cual induce a una cristalización espontánea. Siguiendo a la agitación durante 15 horas a temperatura ambiente, la suspensión sigue agitándose a aproximadamente 2 °C durante 2 horas y luego los cristales se filtran, se lavan con 2-propanol (1 ml) y se secan al vacío a aproximadamente 60 °C por 24 h produciendo el compuesto del título. M. p. 108.5 - 109.5 °C

MS: calc.:  $C_{14}H_{18}O_3S$  (266,36) encontrado.:  $[MH^+]$  266,2

D32. 5-(clorometil)-2-etil-2H-tetrazol

5-(Clorometil)-2-etil-2H-tetrazol puede prepararse tal como se describe en Chemische Berichte 1975, 887-896.

Utilidad commercial

Usos médicos

Los compuestos de fórmula 1, así como también 3-[1-((4-((4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tioplan[4,3-c]isoquinolin-6-il)fenil)carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, como uno de los compuestos de fórmula 1, tienen propiedades farmacéuticas valiosas como inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 4/tipo 5 (PDE4/5), lo cual los hace comercialmente utilizables.

Se piensa que los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento o la profilaxis de una variedad de enfermedades y trastornos. Se piensa que son adecuados, por una parte, como productos terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de obstrucciones en las vías respiratorias por cuenta de su acción del lactante, pero también por cuenta de su acción que incrementa la frecuencia respiratoria o la actividad respiratoria) y para minar la disfunción eréctil por cuenta de su acción de dilatación vascular, pero por otra parte especialmente para el tratamiento de trastornos particularmente de naturaleza inflamatoria, por ejemplo de las vías respiratorias, de la piel, de los intestinos, de los ojos, del sistema nervioso central y de las articulaciones, los cuales son mediados por mediadores tales como histamina, PAF (factor de activación plaquetarias), derivados de ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citocinas, interleucinas, quimiocinas, interferón alfa, beta y gamma, factor de necrosis tumoral (TNF) o radicales libres de oxígeno y proteasas.

En particular, se piensa que los inhibidores PDE4 son útiles en el tratamiento o en la profilaxis de una variedad de enfermedades y trastornos tales como, por ejemplo:

enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias tales como, pero no limitadas a bronquitis crónica, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y enfermedad pulmonar intersticial tal como fibrosis pulmonar;

hipertensión pulmonar;

5 enfermedades que se basan en reacciones alérgicas y/o crónicas, inmunológicas falsas en la región de las vías respiratorias superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (senos paranasales, ojos) tales como, pero no limitadas a rinitis alérgica/sinusitis, rinitis crónica/sinusitis, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales; enfermedades oculares inflamatorias tales como, pero no limitadas a uveítis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración de la mácula relacionada con la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica; enfermedades dermatológicas especialmente del tipo prolifera activo, inflamatorio y alérgico tales como, pero no limitadas a psoriasis (vulgaris), eccema tóxica y alérgica por contacto, dermatitis atópica (eccema), eccema seborreica, liquen simple, quemaduras de sol, prurito en el área ano-genital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso cutáneo, piodermias foliculares y ampliamente difundidas, acné endógeno y exógeno, acné rosacea y otros trastornos prolifera activos, inflamatorios y alérgicos de la piel;

10 enfermedades que se basan en una liberación excesiva de TNF y leucotrienos, tales como, por ejemplo, enfermedades del tipo artritis como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras condiciones artríticas;

15 enfermedades fibróticas tales como, pero no limitadas a fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis del endomiocardio, fibrosis mediastinal, fibrosis nefrogénica sistémica, cicatrices hipertróficas o daño hepático tóxico;

hepatitis aguda y fulminante, viral, alcohólica o inducida por drogas, esteatosis hepática (esteato-hepatitis alcohólica y no alcohólica);

20 enfermedades del sistema inmune tales como, pero no limitadas a SIDA, esclerosis múltiple, reacción de injerto contra hospedero, rechazos de aloinjerto;

caquexia, caquexia por cáncer, caquexia por SIDA;

tipos de shock, tales como, pero no limitados a shock séptico, shock por endotoxina, sepsis gram-negativa, síndrome de shock tóxico y SDRA (síndrome de dificultad respiratoria en adultos);

enfermedades en la región gastrointestinal, tales como la enfermedad de Crohn's y colitis ulcerosa;

25 enfermedades del corazón que pueden tratarse mediante inhibidores de PDE, tales como insuficiencia cardiaca;

enfermedades que pueden tratarse por cuenta de la acción relajante de tejido de los inhibidores de PDE, tales como, por ejemplo, la disfunción eréctil, cólicos de los riñones y de las letras en conexión con cálculos renales o la acción oncolítica (para tratar parto prematuro); nefritis tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética e infecciones del tracto urinario;

30 diabetes insípida, diabetes mellitus (tipo I y en particular tipo II); cáncer (en particular leucemia linfoide y mieloide); osteoporosis;

condiciones asociadas con la inhibición metabólica cerebral tales como, pero no limitadas a senilidad cerebral, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), deterioro de la memoria asociado con la enfermedad de Parkinson o la demencia multi-infarto;

35 y también enfermedades del sistema nervioso central tales como, pero no limitadas a depresiones, estados de ansiedad, lesión en la médula espinal, esquizofrenia o demencia aterosclerótica.

Se piensa que los inhibidores de PDE5 son capaces de influenciar la función fisiológica y patofisiológica de diversas células, por ejemplo, pero no limitadas a células de músculo liso, fibroblastos, miofibroblastos y plaquetas, que participan en una gran variedad de mecanismos fisiológicos y patofisiológicos. En particular se piensa que los inhibidores de PDE5 son capaces de efectuar la relajación de la vasculatura incrementando de esta manera el flujo de sangre, mejorar el balance espacial entre perfusión de sangre y ventilación dentro del pulmón (efecto de "reasignación") reduciendo de esta manera la cantidad de las denominadas áreas bajas V/Q [áreas dentro del pulmón con alta perfusión (Q) pero sin ventilación (V) o con ventilación reducida] y altas áreas de V/Q (áreas dentro del pulmón con baja perfusión pero alta ventilación), induce neurogénesis, inhibir la función plaquetarias tales como agregación, adhesión y liberación del mediador y, por lo tanto, tienen un efecto antiinflamatorio.

40 En particular, se piensa que los inhibidores de PDE5 son útiles en el tratamiento o la profilaxis de una variedad de enfermedades y trastornos tales como, por ejemplo:

45 disfunción sexual en el macho y la hembra tal como, pero no limitado a disfunción eréctil en el macho, eyaculación precoz, enfermedad de Peyronie;

- enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias tales como, pero no limitadas a EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis, enfisema, remodelación vascular pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial tal como fibrosis pulmonar idiopática (FPI), asma, fibrosis quística, bronquiectasia, bronquiolitis obliterante, enfermedades tisulares colectivas, sarcoidosis, cifoescoliosis, pneumoconiosis, esclerosis lateral amiotrófica, toracoplastia, alveolitis alérgica extrínseca;
- 5 hipertensión pulmonar;
- enfermedades inflamatorias tales como, pero no limitadas a inflamación de vasculatura, síndrome de dificultad respiratoria aguda, nefritis, glomerulonefritis mesangial, enfermedad inflamatoria crónica del intestino, inflamación intravascular diseminada, vasculitis alérgica, dermatosis (por ejemplo, pero no limitada a psoriasis, eccema tóxica y alérgica por contacto, eczema atópica, eccema seborreica, liquen simple, quemaduras de sol, prurito en el área ano-genital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso cutáneo, piodermias foliculares y de amplia difusión, acné endógeno y exógeno, acné rosacea), trastornos de tipo artritis (por ejemplo, pero no limitados a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis), trastornos del sistema inmune [por ejemplo, pero no limitados a SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), esclerosis múltiple], reacción de injerto versus hospedero, rechazos de aloinjerto, shock [por ejemplo, pero no limitados a shock séptico, shock de endotoxina, shock de sepsis gram-negativa, síndrome de shock tóxico y SDRA (síndrome de dificultad respiratoria en adultos)], inflamaciones gastrointestinales (por ejemplo, pero no limitadas a enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); trastornos que se basan en reacciones alérgicas y/o crónicas, inmunológicas falsas (por ejemplo, pero no limitados a rinitis alérgica, sinusitis alérgica, rinitis crónica, sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica, pólipos nasales);
- 10
- 15 dolor, tal como, pero no limitado a dolor inflamatorio;
- 20 insuficiencia cardíaca derecha, hipertrofia cardíaca derecha (cor pulmonale), hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia;
- enfermedades isquémicas tales como, pero no limitadas a diabetes mellitus (tipo I y tipo II), apoplejía, enfermedad arterial coronaria, angina (incluyendo pero sin limitarse a angina vasospástica), infarto del miocardio, enfermedad arterial periférica, obstrucción cerebrovascular, apnea del sueño, isquemia macular, oclusión arterial y venosa, insuficiencia cardíaca congestiva;
- 25 enfermedades oculares inflamatorias tales como, pero no limitados a uveítis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración de mácula relacionada con la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica;
- gastroparesis diabética y enfermedades con síntomas de gastroparesis;
- 30 enfermedades o condiciones en las cuales se desea suprimir la función plaquetaria, por ejemplo, pero no limitadas a después de implantes de estent (por ejemplo, pero no limitadas a colocación de estent coronario), después de operaciones de bypass, en hipertensión pulmonar, enfermedades trombóticas, estenosis post-angioplastia, enfermedad arterial coronaria, infarto (por ejemplo, pero no limitado a infarto de miocardio), angina inestable de pecho, apoplejía enfermedades de oclusión arterial y venosa (por ejemplo, pero no limitadas a claudicación intermitente);
- 35 enfermedades o condiciones con un deterioro o una disfunción de reactividad vascular cerebral y/o acoplamiento neurovascular, tales como, pero no limitadas a demencia aterosclerótica, demencia multiinfarto, senilidad cerebral;
- enfermedades que están basadas en daño o degradación neuronal tales como, pero no limitadas a apoplejía, lesión de la médula espinal, lesión cerebral, más de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, más de Alzheimer, amiloidosis, enfermedades priónicas y neuropatía;
- 40 enfermedades arteriales periféricas, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, sepsis, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), enfermedad de Creutzfeld-Jacob, encefalopatía séptica, encefalopatía aterosclerótica, encefalopatía asociada con diabetes, encefalopatía tóxica, demencia vascular y neuronal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y preeclampsia;
- hipertensión portal, cirrosis del hígado, daño tóxico del hígado (por ejemplo, pero no limitado a daño del hígado inducido por alcohol), hepatitis, trombosis de la vena portal, síndrome de Budd-Chiari, malformación de las venas del hígado, compresión de las venas del hígado (por ejemplo, pero sin limitación, debido a tumores), fístula arteriovenosa, enfermedades asociadas con un bazo agrandado, esquistosomiasis (bilharziosis), sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, cirrosis biliar primaria, trastornos mieloproliferativos (por ejemplo, pero no limitados a leucemia mieloide crónica, osteomielofibrosis), enfermedades linfáticas sistémicas, colagenosis (por ejemplo, pero no limitados a, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia), mal de Osler (malformaciones arteriovenosas congénitas, entre otras en el hígado), hiperplasia regenerativa nodular, insuficiencia tricúspide, pericarditis constrictiva, enfermedad veno-oclusiva (VOD), esteatohepatitis non-alcoholic (NASH);
- 45
- 50

enfermedades fibróticas, tales como, pero no limitadas a fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis de endomiocardio, fibrosis mediastinal, fibrosis nefrogénica sistémica, cicatrices hipertróficas o daño tóxico del hígado;

hiperplasia prostática benigna;

- 5 flujo sanguíneo uteroplacentaria insuficiente en embarazos con restricción de crecimiento fetal;

habilidades cerebrales dicientes tales como, pero no limitadas a desempeño verbal, atención, concentración, pensamiento deductivo, procesamiento auditivo central, cognición, aprendizaje, vigilancia, capacidad de comprensión y capacidad de reacción; vejiga hiperactiva; STUB = síntomas del tracto urinario bajo; síndrome/fenómeno de Raynauds.

- 10 A este respecto, el término "hipertensión pulmonar" abarca en particular

- hipertensión arterial pulmonar que incluye hipertensión pulmonar primaria (por ejemplo, esporádica o familiar) e hipertensión arterial pulmonar relacionada, por ejemplo, pero sin limitación, con la enfermedad vascular de colágeno, derivaciones sistémicas a pulmonares congénitas, hipertensión portal, infección con virus de inmunodeficiencia humana, drogas o toxinas (por ejemplo, pero no limitados a anorexígenos), hipertensión pulmonar persistente del recién nacido;

- 15
- hipertensión venosa pulmonar debido a, por ejemplo, pero sin limitación, enfermedad de la aurícula izquierda o enfermedad cardíaca ventricular, enfermedad cardíaca de la válvula izquierda, compresión extrínseca de las venas pulmonares centrales (por ejemplo mediastinitis fibrosante, adenopatía en relación con los tumores), enfermedad pulmonar veno-oclusiva;

- 20
- hipertensión pulmonar asociada con desórdenes del sistema respiratorio o hipoxemia que incluye, por ejemplo, pero sin limitación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, trastornos de la respiración durante el sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar-capilar;

- 25
- hipertensión pulmonar causada por enfermedades trombóticas o embólicas crónicas que incluyen obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales y obstrucción de arterias pulmonares distales, tales como embolismo pulmonar (debido a trombos, tumores, huevos, parásitos o material extraño), trombosis in situ y enfermedad de células falciformes, en particular hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTE);

- 30
- hipertensión pulmonar causada por trastornos que afectan directamente la vasculatura pulmonar que incluyen trastornos inflamatorios (por ejemplo, pero no limitados a, esquistosomiasis, sarcoidosis) y hemangiomatosis pulmonar capilar.

- 35
- Es notable que los compuestos de fórmula 1 así como también 3-[1-((4-((4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il)fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, como uno de los compuestos de fórmula 1, que son inhibidores de fosfodiesterasa (PDE4) de tipo 4 y fosfodiesterasa (PDE5) de tipo 5, tienen el potencial de ser más efectivos en el tratamiento de distintas identidades patológicas que los compuestos que inhiben solamente una de estas dos enzimas, puesto que la inhibición de PDE4 y PDE5 puede dirigirse a patofisiologías diversas y diferentes que ocurren con una enfermedad al como, por ejemplo, fibrosis pulmonar.

- 40
- Con respecto a la fibrosis pulmonar se ha descrito que los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4 inhiben la transición inducida por TGF- $\beta$  de fibroblastos del pulmón a miofibroblastos (Dunkern et al., Eur. J. Pharmacol., 572(1): 12-22, 2007), los cuales uno sello distintivo del progreso de la fibrosis. Además, han sido descritos por inhibir la producción de la metaloproteína de la matriz de fibroblastos del pulmón (Martin-Chouly CA et al., Life Sci. 75(7): 823-40, 2004) y por prevenir la quimiotaxis de estas células (Kohyama T et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 26(6): 694-701, 2002), que son aspectos patofisiológicos importantes de la fibrosis pulmonar. Además, también se ha mostrado in vivo en el modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones que el inhibidor de fosfodiesterasa tipo 4 selectivo roflumilast inhibe el desarrollo de fibrosis (Cortijo J et al., Br. J. Pharmacol., 156(3): 534-44, 2009).
- 45

- 50
- Por otra parte, se ha mostrado con respecto a la fibrosis pulmonar que la inhibición de PDE5 por medio del inhibidor PDE5 selectivo sildenafil atenúa la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina y la hipertensión pulmonar a través de la inhibición de generación de ROS y activación de cinasa RhoA/Rho (Hemnes AR, Zaiman A, Champion HC, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2008 enero; 294(1):L24-33. Epub 2007 Oct 26) y se ha mostrado en ensayos abiertos clínicos humanos que sildenafil mejora la hemodinámica pulmonar (resistencia vascular y la correspondiente ventilación/perfusión) e incrementa la tolerancia al ejercicio en pacientes con fibrosis pulmonar (Ghofrani et al., Lancet 360, 895-900, 2002; Collard et al., Chest 131, 897-899, 2007).

Composiciones farmacéuticas

Aunque los compuestos de fórmula 1 así como también 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, como uno de los compuestos de fórmula 1 de la invención, pueden administrarse oralmente, la administración oral no está concebida actualmente como una ruta preferida de administración. Sin pretender apartarse por estos datos, esto es debido a que los ensayos preliminares parecen indicar una exposición sistémica baja después de la administración oral de los compuestos de fórmula 1 como también de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, como uno de los compuestos de fórmula 1 en ratas a un nivel de dosis de aproximadamente 10 µmol/kg de los compuestos de fórmula 1 así como también de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1 por kg de peso corporal cuando se formulan en suspensión acuosa con polietilenglicol 400 (1.3%) e hipromelosa (4%).

Los compuestos de fórmula 1 así como también 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, respectivamente las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula 1 o 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1 H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1 pueden administrarse preferiblemente, por lo tanto, por ejemplo, por vía tópica externa (es decir a través de la piel/de modo transdérmico o por medio del ojo) parenteral (por ejemplo por vía intravenosa, subcutánea, intraarterial, intraperitoneal, intraperitoneal, intraarticular, o intramuscular), inhalados o mediante administración nasal. Los compuestos también pueden administrarse por ruta rectal, por ejemplo en forma de un supositorio o de una espuma.

Por consiguiente, la composición farmacéutica puede ser adecuada para (por ejemplo adaptada para) administración tópica externa (es decir a través de la piel/transdérmica o por medio del ojo), parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea, intraarterial, intraperitoneal, intraarticular, o intramuscular), inhalada o mediante administración nasal. La composición farmacéutica es preferiblemente adecuada para administración por inhalación. La administración por inhalación incluye administración tópica al pulmón, por ejemplo mediante aerosol o composición de polvo seco.

Composiciones farmacéuticas inhalables e intranasales

Las formulaciones para inhalación incluye composiciones en polvo que contendrán preferiblemente lactosa, y composiciones en forma de spray que pueden formularse, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles entregados desde empaques presurizados con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo 1,1,1,2-tetrafluoreetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

En los documentos EP 0372777, WO91/04011, WO91/11173, WO91/11495, WO91/14422, WO93/11743, y EP-0553298 se divulga, por ejemplo, una clase de propelentes que se cree tienen efectos mínimos en el agotamiento del ozono en comparación con los clorofluorocarbonos convencionales que comprenden hidrofluorocarbonos y un número de formulaciones medicinales en aerosol que usan tales sistemas propelentes. Todas estas solicitudes de patentes se refieren la preparación de aerosoles presurizados para la administración de medicamentos y buscan superar los problemas asociados con el uso de esta nueva clase de propelentes, en particular los problemas de estabilidad asociados con las formulaciones farmacéuticas preparadas. En estas solicitudes de patentes se propone, por ejemplo, la adición de uno o más excipientes tales como co-solventes polares o agentes de humectación (por ejemplo alcoholes tales como etanol), alcanos, éter dimetilico, tensoactivos (que incluyen tensoactivos fluorados y no fluorados, ácidos carboxílicos tales como ácido oleico, polietoxilados, etc.) o agentes de carga tal como un azúcar (véase, por ejemplo, el documento WO02/30394) y vehículos tales como ácido cromoglicico y/o nedocromilo los cuales están contenidos a concentraciones que no son activas de manera terapéutica ni profiláctica (véase el documento WO00/07567). La forma de dosificación en aerosol también puede tomar la forma de un atomizador con bomba.

Para aerosoles de suspensión, los compuestos de fórmula 1 así como también 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, como uno de los compuestos de fórmula 1, deben micronizarse para permitir la inhalación de sustancialmente todo el compuesto de fórmula 1, respectivamente de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, hacia los pulmones después de administrar la formulación en aerosol; por lo tanto, the compuesto de fórmula 1, respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, tendrá un tamaño de partícula medio de menos de 100 µm, deseablemente de menos de 20 µm, y preferiblemente en el intervalo de 1 a 10 µm (valor D<sub>50</sub>, por ejemplo, tal como se mide usando difracción de láser).

Composiciones inhalables en forma de polvo seco: para composiciones farmacéuticas adecuadas (por ejemplo adaptadas) para administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, una composición

inhalable en forma de polvo seco. El polvo seco comprende, de forma finamente dividida, un compuesto de fórmula 1, respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, como uno de los compuestos de fórmula 1, de modo opcional conjuntamente con un soporte farmacéuticamente aceptable que se encuentra finamente dividido y el cual se encuentra preferiblemente presente y puede ser uno o varios materiales conocidos como soportes en las composiciones para inhalación en forma de polvo seco, por ejemplo sacáridos, que incluyen monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar tales como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano o manitol. Un soporte especialmente preferido es lactosa, particularmente en la forma del monohidrato.

El polvo seco puede estar en cápsulas de gelatina o plástico o en ampollas, para usar en un dispositivo de inhalación de polvo seco, preferiblemente en unidades de dosificación del compuesto de fórmula 1, respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, conjuntamente con el soporte en cantidades para llevar el peso total del polvo en cada cápsula a desde 5 mg hasta 50 mg. Como alternativa, el polvo seco puede estar contenido en un reservorio de un dispositivo de inhalación de polvo seco para dosis múltiples. Las cápsulas y los cartuchos de, por ejemplo, gelatina o ampollas de, por ejemplo, lámina de aluminio, para uso en un inhalador o un insultador pueden formularse de modo que contengan una mezcla de polvo de los compuestos de fórmula 1 respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, preferiblemente lactosa. En este aspecto, el compuesto de fórmula 1 respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, es micronizado adecuadamente para permitir la inhalación de sustancialmente todo el compuesto de fórmula 1 respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1 a los pulmones después de la administración de la formulación de polvo seco, por lo tanto el compuesto de fórmula 1, respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, tendrán un tamaño de partícula medio de menos de 100µm, deseable mente menos de 20µm, y preferiblemente en el intervalo de 1 a 10µm (valor D<sub>50</sub>, por ejemplo tal como se mide usando difracción de láser). El soporte sólido, cuando está presente, generalmente tiene un diámetro de partícula máximo de 300µm, preferiblemente 200µm, y de manera conveniente tiene un diámetro de partícula medio de 40 a 100µm, preferiblemente 50 a 75µm. El tamaño de partícula del compuesto de fórmula 1, respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, y el de un soporte sólido cuando está presente en las composiciones de polvo seco, puede reducirse al nivel deseado mediante métodos convencionales, por ejemplo moliendo en un molino de chorro de aire, molino de bolas o molino vibrador, microprecipitación, secado por spray, liofilización o re-cristalización de medios súper-críticos.

Cuando la forma inhalable de la composición de la invención se encuentra en forma de partículas finamente divididas, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para administrar polvo seco desde una cápsula o una ampolla que contiene una unidad de dosificación del polvo seco o un dispositivo de inhalación de polvo seco de dosis múltiples. Tales dispositivos de inhalación de polvo seco reconocen en la técnica. Ejemplos que pueden mencionarse son Ciclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Jetaler®, Clickhaler® o los dispositivos de inhalación de polvo seco divulgados en los documentos EP 0 505 321, EP 407028, EP 650410, EP 691865 o EP 725725 (Ultrahaler®).

Las formulaciones para inhalación mediante nebulización pueden formularse con un vehículo acuoso, con la adición de agentes tales como ácidos o álcalis, sales reguladoras de pH, agentes de ajuste de isotonicidad o antimicrobianos. Pueden esterilizarse mediante filtración o calentarse en una autoclave. Tecnologías adecuadas para este tipo de administración se conocen en la técnica. Como ejemplo puede mencionarse la tecnología Mystic® (véase, por ejemplo, los ejemplos US6397838, US6454193 y US6302331).

Formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis farmacéutica efectiva, como las relacionadas más adelante, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo. Por lo tanto, en el caso de formulaciones diseñadas para administrar por medio de aerosoles presurizados de dosis medidas, una activación del aerosol puede entregar la mitad de la cantidad terapéuticamente efectiva de tal modo que se necesitan dos activaciones para entregar la dosis terapéuticamente efectiva.

En la composición inhalable de polvo seco, el compuesto de fórmula 1, respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, puede estar presente, por ejemplo, en aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 70% (por ejemplo aproximadamente 1 % a

aproximadamente 50%, por ejemplo aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, por ejemplo aproximadamente 20 a aproximadamente 30%) por peso de la composición.

- 5 En caso de administración intranasal, por ejemplo sprays y soluciones que van aplicarse en forma de gotas, son formulaciones preferidas. Los sprays intranasales o las gotas nasales pueden formularse con vehículos acuosos o no acuosos, con o sin la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales reguladoras de pH o ácidos o álcalis para ajustar el pH, agentes de ajuste de isotonicidad, conservantes o antioxidantes.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica externa

- 10 Administración "tópica externa" significa administración tópica a una parte externa del cuerpo (es decir excluyendo, por ejemplo, el pulmón o la boca, pero incluyendo los labios o el ojo). La administración tópica externa (por ejemplo través de la piel/transdérmica) puede ser, por ejemplo, aquellas partes de la piel afectadas por o susceptibles de una enfermedad dermatológica tal como, por ejemplo, dermatitis atópica o psoriasis.

- 15 En caso de administración tópica externa (es decir a través de la piel/transdérmica), las formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, ungüentos, cremas (habitualmente una composición farmacéutica de aceite en agua o de agua en aceite), lociones, pastas, geles, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, aceites, sprays y parches (por ejemplo, pero no limitados a, sistemas terapéuticos transdérmicos).

- 20 En una composición farmacéutica tópica externa, por ejemplo un ungüento o una composición de aceite en agua o de agua en aceite, el compuesto de fórmula 1, respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, se encuentra adecuadamente presente en 0,05 a 10%, preferiblemente 0,1 a 5%, más preferiblemente 0,1 a 3%, todavía más preferiblemente 0,5 a aproximadamente 2.5 %, en peso de la composición (w/w).

La administración tópica externa (por ejemplo, por medio del ojo) puede ser, por ejemplo, al ojo afectado por o susceptible a una enfermedad ocular tal como, por ejemplo, uveítis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración de macular relacionada con la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica.

- 25 Ejemplos que pueden mencionarse en conexión con formulaciones farmacéuticas para los ojos son baños para ojos o lociones para ojos, insertos de ojos, ungüentos para ojos, sprays para ojos, gotas para ojos, preparaciones para aplicación intraocular [por ejemplo aplicación intravítrea, inyección intraocular] y ungüentos para párpados.

Composiciones farmacéuticas para administración oral o parenteral

- 30 Para modos parenterales de administración tales como, por ejemplo, administración intravenosa, subcutánea o intramuscular, se usan preferiblemente soluciones (por ejemplo, pero no limitadas a, soluciones estériles, soluciones isotónicas). Preferiblemente se administran mediante inyección o técnicas de infusión.

- 35 Una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea o intramuscular) puede comprender una solución o una suspensión del compuesto de fórmula 1, respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1 H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, en un soporte estéril, parenteralmente aceptable (por ejemplo agua estéril) o un aceite parenteralmente aceptable. Como alternativa puede liofilizarse la solución. Una composición farmacéutica liofilizada para administración parenteral, en uso, puede reconstituirse opcionalmente con un solvente adecuado, por ejemplo agua estéril o una solución acuosa estéril parenteralmente aceptable, precisamente antes de la administración.

- 40 Como ya se describió antes, no se prefiere una administración oral. Sin embargo, una composición farmacéutica para administración oral puede ser líquida o sólida; por ejemplo, puede ser un jarabe, una suspensión o una emulsión; también puede ser, por ejemplo, un comprimido, un comprimido recubierto (gragea), una píldora, una pastilla, cápsula (comprimido), o en forma de gránulos.

- 45 Una formulación líquida puede consistir opcionalmente en una suspensión o una solución del compuesto de fórmula 1, respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, en un soporte líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un solvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un solvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener, además, un agente de suspensión, un conservante, un saborizante y/o un agente colorante.

- 50 Una composición farmacéutica para administración oral que es una tableta, aunque no se prefiere, puede comprender uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, soportes y/o excipiente) adecuados para preparar formulaciones de tabletas. El soporte puede ser o incluir, por ejemplo, lactosa, celulosa o manitol. La tableta puede

contener, también o en lugar de, uno o más excipiente es farmacéuticamente aceptables, por ejemplo un agente aglutinante, un lubricante y/o un desintegrante de tableta.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para administración oral o parenteral contienen preferiblemente el compuesto de fórmula 1, respectivamente 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, como uno de los compuestos de fórmula 1, en una cantidad total desde 0,1 a 99.9%, más preferiblemente 5 a 95%, en particular 20 a 80% en peso de la composición (w/w).

En general, como auxiliares farmacéuticamente aceptables pueden usarse auxiliares cualesquiera conocidos por ser adecuados para preparar una composición farmacéutica particular. Ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, solventes, excipientes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, bases de ungüento, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, soportes, materiales de carga, aglutinantes, espesantes, agentes formadores de complejo, desintegrantes, reguladores de pH, promotores de permeación, polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes de ajuste de tonicidad, tensoactivos, colorantes, saborizantes, endulzantes y tintes. En particular se usan auxiliares de un tipo apropiado a la formulación deseada y al modo deseado de administración.

Las composiciones/formulaciones farmacéuticas pueden fabricarse de una manera conocida para una persona especialista en la técnica, por ejemplo, mediante procesos de disolución, mezcla, granulación, de fabricación de grageas, molienda, emulsión, encapsulado, oclusión o liofilización.

#### Combinaciones

La invención se refiere a una co-administración de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor-β2, antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimuladores de guanilil-ciclase, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pifenidona y glicósidos digitales.

A este respecto, el "agente terapéutico" incluye los corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor-β2, antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimuladores de guanilil-ciclase, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pifenidona y glicósidos digitales en forma de los compuestos libres, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los derivados farmacéuticamente aceptable de los mismos (por ejemplo, pero no limitados a, derivados de ésteres, N-óxidos, etc.), los formatos (hidratos) de los mismos y los estereoisómeros de los compuestos, sales, derivados y sulfatos.

Co-administración de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor-β2, antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimuladores de guanilil-ciclase, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pifenidona y glicósidos digitales puede tener lugar en forma de una combinación fijada, a combinación no fijada o un kit de partes.

Una "combinación fijada" se define como una combinación en la cual 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona y el agente terapéutico, destinado para co-administración se encuentran presentes en una unidad de dosificación o en una entidad única. Un ejemplo de una combinación fijada es una composición farmacéutica en la cual 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona y el agente terapéutico están presentes en mezcla para administración simultánea. Otro ejemplo de una combinación fijada es una composición farmacéutica en la cual 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona y el compuesto terapéutico están presentes en una unidad de dosificación sin estar en mezcla.

Una "combinación no fijada" o un "kit de partes" se define como una combinación en la cual 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona y el agente terapéutico están presentes en más de una unidad de dosificación. En una combinación no fijada o en un kit de partes 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1 H,3H)-diona y el agente terapéutico se suministran como formulaciones separadas. Pueden estar empacadas y presentadas conjuntamente como componentes separados de un paquete de combinación para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia de combinación. La administración simultánea o secuencial de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1 H,3H)-diona y el agente terapéutico son preferidas. En caso de administración secuencial o separada de la 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona y el agente terapéutico, 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona puede administrarse antes o después de la administración del agente terapéutico.

La administración secuencial abarca un período de tiempo breve entre la administración de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1 H,3H)-diona y el agente terapéutico o vice versa (por ejemplo, el tiempo que se necesita para tragar una tableta después de la otra).

La administración separada abarca períodos de tiempo más largos entre la administración de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1 H,3H)-diona y el agente terapéutico. En una realización preferida de la invención se administran 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1 H,3H)-diona mientras que el agente terapéutico (o viceversa) todavía tiene un efecto terapéutico en el paciente que se está tratando.

En una realización particularmente preferida de la invención la co-administración de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor- $\beta_2$ , antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimuladores de guanilil-ciclase, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitales conduce a un efecto terapéutico que es mayor que la suma de los efectos terapéuticos que se lograrán en caso de que 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, respectivamente el agente terapéutico adicional, se ven solos.

El tipo de formulación de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona y el agente terapéutico de una combinación no fijada o de un kit de partes puede ser idéntico, es decir tanto 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como el agente terapéutico se formulan, por ejemplo, como polvo, solución o suspensión adecuados para administración por inhalación o pueden ser diferentes, es decir adecuados para diferentes forma de administración tales como por ejemplo cuando 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se formula como polvo, solución o suspensión adecuados para administración por inhalación y el agente terapéutico se formula como una tableta o una cápsula para administración oral.

Por consiguiente, la invención se refiere a una composición farmacéutica presentada ya sea como una combinación fijada, una combinación no fijada o un kit de partes que comprende al menos 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor- $\beta_2$ , antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimuladores de guanilil-ciclase, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitales, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden

3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

(Compuesto A), un agonistas de adrenoreceptor  $\beta_2$  y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una

5 realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y salbutamol,

Compuesto A y milveterol,

Compuesto A y indacaterol,

10 Compuesto A y carmoterol,

Compuesto A y salmeterol,

Compuesto A y formoterol,

Compuesto A y vilanterol, o

Compuesto A y olodaterol,

15 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de salbutamol es sulfato de salbutamol. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de milveterol es clorhidrato de milveterol.

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de carmoterol es carmoterol clorhidrato. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de salmeterol es salmeterol xinafoato. En otra realización

20 preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de formoterol es formoterol hemifumarato monohidrato. En otra realización preferida, el estereoisómero de formoterol es R,R-formoterol. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de R,R-formoterol es R,R-formoterol L-tartrato. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de vilanterol es vilanterol trifenatato. En otra realización preferida, la sal

farmacéuticamente aceptable de vilanterol es vilanterol  $\alpha$ -fenilo cinnamato. En una realización preferida, la sal

25 farmacéuticamente aceptable de olodaterol es olodaterol clorhidrato.

Preferiblemente, el agonista de adrenoreceptor  $\beta_2$  es un agonista de adrenoreceptor  $\beta_2$  de acción larga; a este respecto se prefieren particularmente aquellos agonistas de adreno-receptor- $\beta_2$  que tienen un efecto terapéutico durante un periodo de 12-24 horas. Además, el agonista de adrenoreceptor  $\beta_2$  es preferiblemente para administración por inhalación, para administración una vez cada día y para administración simultánea por inhalación.

30 Preferiblemente, la combinación que comprende 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un agonista de adrenoreceptor  $\beta_2$  es para el tratamiento o la profilaxis de asma bronquial y EPOC.

En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden

35 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

(Compuesto A), un corticosteroide y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización

particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

40 Compuesto A y budesonida,

Compuesto A y fluticasona,

Compuesto A y beclometasona,

Compuesto A y mometasona,

Compuesto A y acetoniuro de triamcinolona, o

45 Compuesto A y ciclesonida,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de fluticasona es propionato de fluticasona-17. En otra realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de fluticasona es furoato de fluticasona-17. En otra realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de beclometasona es que éster dipropionato de beclometasona 17, 21. En una realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de mometasona es furoato de mometasona.

La combinación que comprende 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un corticosteroide preferiblemente es para el tratamiento y la profilaxis de asma bronquial, EPOC, rinitis alérgica o una enfermedad dermatológica, tal como por ejemplo dermatitis atópica. Preferiblemente el corticosteroide se usa para administración tópica externa, intranasal o inhalada; en varios casos, el corticosteroide también puede usarse oralmente.

En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un anticolinérgico y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y bromuro de glicopirronio,

Compuesto A y bromuro de aclidinio,

Compuesto A y bromuro de tiotropio,

Compuesto A y bromuro de ipratropio, o

Compuesto A y bromuro de darotropio,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, el estereoisómero de bromuro de glicopirronio es (R,R)-bromuro de glicopirronio. En una realización preferida, bromuro de tiotropio se usa en forma de su monohidrato.

Preferiblemente, el anticolinérgico es para administración inhalada. La combinación que comprende 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1 H,3H)-diona (Compuesto A) y un anticolinérgico es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de EPOC.

En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un antagonista del receptor H1 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y azelastina,

Compuesto A y olopatadina,

Compuesto A y loratadina,

Compuesto A y desloratadina, o

Compuesto A y cetirizina,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de azelastina es clorhidrato de azelastina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de olopatadina es clorhidrato de olopatadina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de cetirizina es diclorhidrato de cetirizina. En una realización preferida, el estereoisómero de cetirizina es levocetirizina. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de levocetirizina es diclorhidrato de levocetirizina.

La combinación que comprende 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un agonista del receptor H1 es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de rinitis alérgica.

- 5 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un antagonista del receptor de leucotrieno y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y montelukast,

Compuesto A y pranlukast, o

Compuesto A y zafirlukast,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 15 En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de montelukast es montelukast sódico. En otra realización preferida, pranlukast se usa en forma de su monohidrato.

La combinación que comprende 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un antagonista del receptor de leucotrieno es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de asma bronquial.

- 20 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un inhibidor de 5-lipoxigenasa y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y zileutón,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 30 La combinación que comprende 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un inhibidor de 5-lipoxigenasa es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de asma bronquial.

- 35 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un antagonista de endotelina y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y bosentán,

- 40 Compuesto A y ambrisentán,

Compuesto A y atrasentán,

Compuesto A y darusentán,

Compuesto A y clazosentán, o

Compuesto A y avosentán,

- 45 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida, bosentán se usa en forma de su monohidrato. En otra realización preferida la sal farmacéuticamente aceptable de clazosentán es la sal disódica de clazosentán. En otra realización preferida las sales farmacéuticamente aceptables de atrasentán son clorhidrato de atrasentán o la sal disódica de atrasentán. En otra realización preferida se usa el R-enantiómero de atrasentán. En otra realización preferida se usa el S-enantiómero de darusentán.

5

La combinación que comprende 3-[1-((4-((4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il)fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un antagonista de endotelina es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de hipertensión pulmonar y EPOC.

- 10 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-((4-((4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il)fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), una prostaciclina y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente alternativa, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados,
- 15 comprenden:

Compuesto A y iloprost,

Compuesto A y epoprostenol, o

Compuesto A y triprostinilo,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 20 La combinación que comprende 3-[1-((4-((4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il)fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y una prostaciclina es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de hipertensión pulmonar.

- 25 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-((4-((4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il)fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un bloqueador de canal de calcio y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente alternativa, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

- 30 Compuesto A y amlodipino,

Compuesto A y nifedipino,

Compuesto A y diltiazem,

Compuesto A y verapamilo, o

Compuesto A y felodipino,

- 35 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-((4-((4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il)fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un bloqueador beta y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

40

Compuesto A y bisoprolol,

Compuesto A y nebivolol,

Compuesto A y metoprolol,

- 45 Compuesto A y carvedilol,

Compuesto A y atenolol, o

Compuesto A y nadolol,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 5 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 4 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y roflumilast,

- 10 Compuesto A y roflumilast N-óxido,

Compuesto A y apremilast, o

Compuesto A y oglemilast,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 15 La combinación que comprende 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un inhibidor de PDE4 adicional es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de hipertensión pulmonar y EPOC.

- 20 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y sildenafil,

- 25 Compuesto A y vardenafil,

Compuesto A y tadalafil,

Compuesto A y udenafil, o

Compuesto A y avanafil,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 30 En otra realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de sildenafil son hemicitrato de sildenafil, citrato de sildenafil y mesilato de sildenafil; particularmente se prefiere la sal citrato de sildenafil. En otra realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de vardenafil son clorhidrato de vardenafil o diclorhidrato de vardenafil. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de avanafil es besilato de avanafil.

- 35 La combinación que comprende 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un inhibidor de PDE5 adicional es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de hipertensión pulmonar y EPOC.

- 40 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un activador/estimulador de guanil-ciclasa y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y BAY63-2521 (Riociguat), o

- 45 Compuesto A y Ataciguat,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden

- 5 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il}fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), tetrahidrobiopterina o un derivado de tetrahidrobiopterina y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina,

Compuesto A y (6R,S)-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina,

- 10 Compuesto A y 1',2'-diacetil-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina,

Compuesto A y sepiapterina,

Compuesto A y 6-metil-5,6,7,8-tetrahidropterina,

Compuesto A y 6-hidroximetil-5,6,7,8-tetrahidropterina, o

Compuesto A y 6-fenil-5,6,7,8-tetrahidropterina,

- 15 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina is (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina diclorhidrato.

En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden

- 20 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il}fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un inhibidor de reductasa HMG-CoA y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y lovastatina,

- 25 Compuesto A y pravastatina,

Compuesto A y simvastatina,

Compuesto A y atorvastatina,

Compuesto A y fluvastatina,

Compuesto A y rosuvastatina,

- 30 Compuesto A y pitavastatina,

Compuesto A y bervastatina,

Compuesto A y dalvastatina, o

Compuesto A y glenvastatina,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 35 En una realización preferida las sales farmacéuticamente aceptables de pravastatina son la sal de potasio, litio, sodio y hemi-calcio de pravastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de pravastatina es la sal sódica de pravastatina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de simvastatina es la sal sódica de simvastatina. En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de atorvastatina son la sal de potasio, sodio y de hemi-calcio de atorvastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de atorvastatina es la sal de hemi-calcio de atorvastatina. Como un ejemplo para un hidrato de atorvastatina puede mencionarse el trihidrato y el sesqui-hidrato de la sal de hemi-calcio de atorvastatina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de fluvastatina es la sal sódica de fluvastatina. En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de rosuvastatina son la sal de potasio, litio, sodio, hemi-magnesio y y de hemi-calcio de rosuvastatina. Una farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de rosuvastatina es la sal de hemi-calcio
- 40

de rosuvastatina. Otras sal farmacéuticamente aceptable, particularmente preferida de rosuvastatina es la sal sódica de rosuvastatina. En una realización preferida las sales farmacéuticamente aceptables de pitavastatina son la sal de potasio, sodio y de hemi-calcio de pitavastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable, particularmente preferida de pitavastatina es la sal de hemi-calcio de pitavastatina.

- 5 La combinación que comprende 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un inhibidor de reductasa HMG-CoA es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de EPOC.
- 10 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un tensoactivo de pulmón y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:
- 15 Compuesto A y lusupultide,  
Compuesto A y poracant alfa,  
Compuesto A y sinapultide,  
Compuesto A y beracant,  
Compuesto A y bovacant,
- 20 Compuesto A y palmitato de colfoscerilo,  
Compuesto A y tensoactivo-TA, o  
Compuesto A y calfacant,  
y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- 25 La combinación que comprende 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un tensoactivo de pulmón es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de asma bronquial o EPOC.
- 30 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un antibiótico y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:  
Compuesto A y amoxicilina,  
Compuesto A y ampicilina,
- 35 Compuesto A y levofloxacina,  
Compuesto A y claritromicina,  
Compuesto A y ciprofloxacina,  
Compuesto A y telitromicina, o  
Compuesto A y azitromicina,
- 40 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- 45 En una realización preferida, amoxicilina se usa en forma de su trihidrato. En otra realización preferida, ampicilina se usa en forma de su trihidrato. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de ampicilina es ampicilina sodio. En otra realización preferida levofloxacina se usa en forma de su hemihidrato. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de ciprofloxacina es ciprofloxacina clorhidrato monohidrato. En otra realización preferida, azitromicina se usa en forma de su monohidrato.

La combinación que comprende 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un antibiótico es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de exacerbaciones asociadas con asma bronquial y EPOC.

- 5 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un anticoagulante y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y clopidogrel,

Compuesto A y enoxaparina,

Compuesto A y cilostazol,

Compuesto A y nadroparina,

- 15 Compuesto A y warfarina, o

Compuesto A y abciximab,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 20 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un diurético y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y furosemide,

Compuesto A y bumetanide, o

- 25 Compuesto A y torsemide,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

La combinación que comprende 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un diurético preferiblemente es para el tratamiento y la profilaxis de fibrosis quística.

- 30 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), pirfenidona y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

- 35 Compuesto A y pirfenidona,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

La combinación que comprende 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y pirfenidona preferiblemente es para el tratamiento y la profilaxis de fibrosis pulmonar.

- 40 En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un glicósido digitalis y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

- 45

Compuesto A y digoxina, o

Compuesto A y digitoxina,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden

- 5 3-[1-((4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil)carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un corticosteroide, un agonista de adrenoreceptor  $\beta_2$  y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A, budesonida y salbutamol,

- 10 Compuesto A, budesonida y milveterol,

Compuesto A, budesonida y indacaterol,

Compuesto A, budesonida y carmoterol,

Compuesto A, budesonida y salmeterol,

Compuesto A, budesonida y formoterol,

- 15 Compuesto A, budesonida y vilanterol,

Compuesto A, budesonida y olodaterol,

Compuesto A, fluticasona y salbutamol,

Compuesto A, fluticasona y milveterol,

Compuesto A, fluticasona y indacaterol,

- 20 Compuesto A, fluticasona y carmoterol,

Compuesto A, fluticasona y salmeterol,

Compuesto A, fluticasona y formoterol,

Compuesto A, fluticasona y vilanterol,

Compuesto A, fluticasona y olodaterol,

- 25 Compuesto A, beclometasona y salbutamol,

Compuesto A, beclometasona y milveterol,

Compuesto A, beclometasona y indacaterol,

Compuesto A, beclometasona y carmoterol,

Compuesto A, beclometasona y salmeterol,

- 30 Compuesto A, beclometasona y formoterol,

Compuesto A, beclometasona y vilanterol,

Compuesto A, beclometasona y olodaterol,

Compuesto A, mometasona y salbutamol,

Compuesto A, mometasona y milveterol,

- 35 Compuesto A, mometasona y indacaterol,

Compuesto A, mometasona y carmoterol,

- Compuesto A, mometasona y salmeterol,  
Compuesto A, mometasona y formoterol,  
Compuesto A, mometasona y vilanterol,  
Compuesto A, mometasona y olodaterol,  
5 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona y salbutamol,  
Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona y milveterol,  
Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona y indacaterol,  
Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona y carmoterol,  
Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona y salmeterol,  
10 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona y formoterol,  
Compuesto A, triamcinolone y vilanterol,  
Compuesto A, triamcinolone y olodaterol,  
Compuesto A, ciclesonida y salbutamol,  
Compuesto A, ciclesonida y milveterol,  
15 Compuesto A, ciclesonida y indacaterol,  
Compuesto A, ciclesonida y carmoterol,  
Compuesto A, ciclesonida y salmeterol,  
Compuesto A, ciclesonida y formoterol,  
Compuesto A, ciclesonida y vilanterol, o  
20 Compuesto A, ciclesonida y olodaterol,  
y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-((4-((4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il)fenil)carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un agonista de adrenoreceptor  $\beta_2$ , un anticolinérgico y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

- Compuesto A, salbutamol y bromuro de glicopirronio,  
Compuesto A, salbutamol y bromuro de aclidinio,  
30 Compuesto A, salbutamol y bromuro de tiotropio,  
Compuesto A, salbutamol y bromuro de ipratropio,  
Compuesto A, salbutamol y bromuro de darotropio,  
Compuesto A, milveterol y bromuro de glicopirronio,  
Compuesto A, milveterol y bromuro de aclidinio,  
35 Compuesto A, milveterol y bromuro de tiotropio,  
Compuesto A, milveterol y bromuro de ipratropio,

- Compuesto A, milveterol y bromuro de darotropio,  
 Compuesto A, salmeterol y bromuro de glicopirronio,  
 Compuesto A, salmeterol y bromuro de aclidinio,  
 Compuesto A, salmeterol y bromuro de tiotropio,  
 5    Compuesto A, salmeterol y bromuro de ipratropio,  
 Compuesto A, salmeterol y bromuro de darotropio,  
 Compuesto A, formoterol y bromuro de glicopirronio,  
 Compuesto A, formoterol y bromuro de aclidinio,  
 Compuesto A, formoterol y bromuro de tiotropio,  
 10    Compuesto A, formoterol y bromuro de ipratropio,  
 Compuesto A, formoterol y bromuro de darotropio,  
 Compuesto A, indacaterol y bromuro de glicopirronio,  
 Compuesto A, indacaterol y bromuro de aclidinio,  
 Compuesto A, indacaterol y bromuro de tiotropio,  
 15    Compuesto A, indacaterol y bromuro de ipratropio,  
 Compuesto A, indacaterol y bromuro de darotropio,  
 Compuesto A, carmoterol y bromuro de glicopirronio,  
 Compuesto A, carmoterol y bromuro de aclidinio,  
 Compuesto A, carmoterol y bromuro de tiotropio,  
 20    Compuesto A, carmoterol y bromuro de ipratropio,  
 Compuesto A, carmoterol y bromuro de darotropio,  
 Compuesto A, vilanterol y bromuro de glicopirronio,  
 Compuesto A, vilanterol y bromuro de aclidinio,  
 Compuesto A, vilanterol y bromuro de tiotropio,  
 25    Compuesto A, vilanterol y bromuro de ipratropio,  
 Compuesto A, vilanterol y bromuro de darotropio,  
 Compuesto A, olodaterol y bromuro de glicopirronio,  
 Compuesto A, olodaterol y bromuro de aclidinio,  
 Compuesto A, olodaterol y bromuro de tiotropio,  
 30    Compuesto A, olodaterol y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, olodaterol y bromuro de darotropio,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden  
 35    3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

(Compuesto A), un corticosteroide, un anticolinérgico y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

- Compuesto A, budesonida y bromuro de glicopirronio,
- 5    Compuesto A, budesonida y bromuro de aclidinio,
- Compuesto A, budesonida y bromuro de tiotropio,
- Compuesto A, budesonida y bromuro de ipratropio,
- Compuesto A, budesonida y bromuro de darotropio,
- Compuesto A, fluticasona y bromuro de glicopirronio,
- 10    Compuesto A, fluticasona y bromuro de aclidinio,
- Compuesto A, fluticasona y bromuro de tiotropio,
- Compuesto A, fluticasona y bromuro de ipratropio,
- Compuesto A, fluticasona y bromuro de darotropio,
- Compuesto A, beclometasona y bromuro de glicopirronio,
- 15    Compuesto A, beclometasona y bromuro de aclidinio,
- Compuesto A, beclometasona y bromuro de tiotropio,
- Compuesto A, beclometasona y bromuro de ipratropio,
- Compuesto A, beclometasona y bromuro de darotropio,
- Compuesto A, mometasona y bromuro de glicopirronio,
- 20    Compuesto A, mometasona y bromuro de aclidinio,
- Compuesto A, mometasona y bromuro de tiotropio,
- Compuesto A, mometasona y bromuro de ipratropio,
- Compuesto A, mometasona y bromuro de darotropio,
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona y bromuro de glicopirronio,
- 25    Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona y bromuro de aclidinio,
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona y bromuro de tiotropio,
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona y bromuro de ipratropio,
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona y bromuro de darotropio,
- Compuesto A, ciclesonida y bromuro de glicopirronio,
- 30    Compuesto A, ciclesonida y bromuro de aclidinio,
- Compuesto A, ciclesonida y bromuro de tiotropio,
- Compuesto A, ciclesonida y bromuro de ipratropio, o
- Compuesto A, ciclesonida y bromuro de darotropio,
- y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Las combinaciones triples antes mencionadas pueden usarse preferiblemente en el tratamiento o la profilaxis de asma bronquial o EPOC.

Combinaciones ejemplares, en particular para administración tópica externa (por ejemplo versus dermatitis atópica o psoriasis), pueden incluir 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un inmunosupresor, por ejemplo un inhibidor de calcineurina, tal como pimecrolimus o tacrolimus.

Por lo tanto, en otra realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un inmunosupresor y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y pimecrolimus,

Compuesto A y tacrolimus,

Compuesto A y metotrexate,

Compuesto A y ascomicina, o

Compuesto A y ciclosporin A,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

El inmunosupresor administrable tópicamente de modo externo puede administrarse o ser administrable en una composición tópica externa por separado de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) (combinación no fijada o kit de partes) o puede estar contenido con 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) en una composición combinada administrable tópicamente de manera externa (combinación fijada). En una realización preferida, la composición administrable tópicamente de manera externa es una crema que contiene pimecrolimus a aproximadamente una concentración de 1% w/w. En otra realización preferida, la composición administrable tópicamente de manera externa es un ungüento que contiene tacrolimus a una concentración desde aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,1% w/w.

Otras combinaciones para administración tópica externa, en particular para el tratamiento o la profilaxis de dermatitis atópica y psoriasis, pueden incluir 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un corticosteroide. Además de las combinaciones de corticosteroide mencionadas antes, también pueden ser útiles las siguientes combinaciones de corticosteroide.

En otra realización preferida, la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un corticosteroide y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, la combinación no fijada o el kit de partes, antes mencionados, comprenden:

Compuesto A y prednisolona,

Compuesto A y dexametasona,

Compuesto A y betametasona, o

Compuesto A y hidrocortisona,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida, los corticosteroides antes mencionados se usan en forma de un éster tal como, por ejemplo, valerato acetato de prednisolona, butirato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, valerato de dexametasona, propionato de dexametasona, dipropionato de dexametasona, butirato propionato de betametasona o valerato acetato de prednisolona.

Otras combinaciones para combinación tópica externa, en particular para el tratamiento de psoriasis, pueden incluir 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y un análogo de vitamina D.

- 5 Por lo tanto, en otra realización preferida la combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes, antes mencionados, comprenden 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A), un análogo de vitamina D y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fijada, la combinación no fijada o el kit de partes, antes mencionados, comprenden:

un compuesto de la invención y calcitriol,

Compuesto A y calcipotriol, o

Compuesto A y tacalcitol,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 15 En el caso de que ambos (o todos) los componentes de la combinación - 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) así como también el(los) agente(s) terapéutico(s) -de las combinaciones antes definidas sean ambos (o todos) adecuados para administración por inhalación, una realización preferida de la invención es la administración simultánea por inhalación de ambos (de todos) los componentes de la combinación mediante el uso de un dispositivo de inhalación de combinación. Tal dispositivo de inhalación de combinación puede comprender una composición farmacéutica combinada para administración simultánea por inhalación y la composición comprende ambos (o todos los) compuestos individuales de la combinación particular.

- 20 Como una alternativa, el dispositivo de inhalación de la combinación puede ser tal que los compuestos individuales de la combinación particular sean administrables simultáneamente pero se almacenen por separado (o completamente o parcialmente separados para combinaciones triples), por ejemplo en composiciones farmacéuticas separadas.

- 25 En caso de combinación no fijadas o un kit de partes que comprende 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor- $\beta$ 2, antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimuladores de guanilil-ciclase, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pifenidona y glicósidos digitales, 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y el agente terapéutico pueden administrarse por la misma ruta, por ejemplo sin limitación, mediante inhalación (o de manera tópica externa), o mediante diferentes rutas, por ejemplo sin limitación 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) puede administrarse, por ejemplo, por inhalación y el agente terapéutico puede administrarse oralmente.

- 30 En caso de co-administración de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor- $\beta$ 2, antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimuladores de guanilil-ciclase, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pifenidona y glicósidos digitales, en forma de una combinación fijada, combinación no fijada o kit de partes la dosis de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) así como también la dosis del agente terapéutico estará en un intervalo habitual para la monoterapia, y lo más posible es, a cuenta de la acción individual, que es más mutuamente influyente y reforzante de manera positiva, reducir las dosis respectivas en caso de co-administración de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y del agente terapéutico.

En caso de co-administración de al menos 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil]carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y al menos un compuesto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor- $\beta$ 2, antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimuladores de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitales, en forma de una combinación fijada, a combinación no fijada o a un kit de partes, una sola unidad de dosis de la respectiva composición/formulación farmacéutica puede contener, en caso de administración oral o parenteral 0,01 mg a 250 mg, preferiblemente 0,05 mg a 100 mg, más preferiblemente 0,05 mg a 10 mg, o en caso de administración nasal o por inhalación 0,001 mg a 10 mg, preferiblemente 0,01 mg a 7.5 mg, más preferiblemente 0,1 mg a 4 mg de 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil]carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y de 0,01 mg a 4000 mg, preferiblemente 0,1 mg a 2000 mg, más preferiblemente 0,5 mg a 1000 mg, del modo más preferible 1 mg a 500 mg, del agente terapéutico, dependiendo del agente terapéutico que se está usando, la enfermedad a tratar y la ruta de administración seleccionada. Preferiblemente, 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil]carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto A) y el al menos un agente terapéutico se encuentran presentes en las composiciones/formulaciones farmacéuticas en una relación de peso desde 1000:1 a 1:1000, más preferiblemente en una relación de peso desde 100:1 a 1:100, aún más preferiblemente en una relación de peso desde 25:1 a 1:25.

#### Investigaciones biológicas

##### Método para medir inhibición de actividad de PDE4

La PDE4B1 (GB no. L20966) fue un regalo del profesor M. Conti (Universidad de Stanford, Estados Unidos de América). Se amplificó a partir del plásmido original (pCMV5) a través de PCR con cebadores Rb18 (5'-CAGACATCCTAAGAGGGGAT-3') y Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3') y se clonó en el vector pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, Países Bajos).

El báculo virus recombinante se preparó por medio de recombinación homóloga en células de insecto SF9. Los plásmidos de expresión fueron cotransfectados con ADN de Baculo-Gold (Pharmingen, Hamburgo) usando un protocolo estándar (Pharmingen, Hamburgo). Se seleccionaron sobrenadantes de virus recombinante libres de virus Wt usando métodos de ensayo de placa. Después de eso, se prepararon sobrenadantes de virus de alto título amplificando 3 veces. PDE4B1 fue expresado en células SF21 infectando  $2 \times 10^6$  células/ml con una MDI (multiplicidad de infección) entre 1 y 10 en el medio libre de suero Insect Express Sf9-S2 (PAA, Pasching, Austria). Las células fueron cultivadas a 28°C por 48 - 72 horas, después de lo cual se centrifugaron en pellas por 5-10 min a 1000xg y 4°C.

Las células de insecto SF21 fueron resuspendidas, a una concentración de aproximadamente 107 células/ml, en un regulador de pH de homogeneización (20 mM Tris, pH 8.2, que contiene las siguientes adiciones: NaCl de 140 mM, KCl de 3,8 mM, EGTA de 1 mM,  $MgCl_2$  de 1 mM,  $\beta$ -mercaptoetanol de 10 mM, benzamidina de 2 mM, Pefablock de 0,4 mM, leupeptina de 10  $\mu$ M, pepstatina A de 10  $\mu$ M, inhibidor de tripsina de 5  $\mu$ M) helado (4°C) y afectado por ultrasonido. El material homogeneizado fue centrifugado luego durante 10 minutos a 1000xg y el sobrenadante fue almacenado a -80°C hasta usar a continuación (véase más adelante). El contenido de proteína fue determinado mediante el método de Bradford (BioRad, Múnich) usando BSA como estándar.

Se midieron las actividades de PDEB1 en una plataforma de 96-pozos usando EPC (ensayo de proximidad por centelleo) con bolitas de silicato de itrio (RPNQ1050 de GE Healthcare). En un primer paso, la actividad de PDE provoca hidrólisis de [3H] cAMP (sustrato) en [3H] 5'AMP. En un segundo paso se distinguen sustrato y producto siguiendo la adición de bolitas de silicato de itrio de EPC. En realidad, en presencia de sulfato de zinc la [3H] 5'AMP lineal se enlaza a las bolitas mientras que la [3H] cAMP cíclica no se enlaza. La proximidad cercana de [3H] 5'AMP enlazada permite luego radiación desde el tritio al centelleo dentro de las bolitas lo que da lugar a una señal medible mientras que la [3H] cAMP no enlazada, y por lo tanto distante, no genera esta señal. El volumen de ensayo es de 100  $\mu$ l y contienen 20 mM de regulador de pH en Tris (pH 7.4), 0,1 mg/ml de BSA, 5 mM de  $Mg^{2+}$ , 0,5  $\mu$ M de cAMP (incluyendo aproximadamente 50 000 cpm de [3H]cAMP), 1  $\mu$ l de la dilución de sustancia respectiva en DMSO y suficiente PDE recombinante (1000xg de sobrenadante, véase antes) para asegurar que 10-20% del cAMP se convierte en las condiciones experimentales dichas. La concentración final de DMSO en los ensayos (1 % v/v) no afecta sustancialmente la actividad de la PDE investigada. Después de una pre-incubación de 5 min a 37°C, la reacción se detiene adicionando el sustrato e (cAMP) y los ensayos son incubados por otros 15 minutos; después de esto, se detienen adicionando bolitas de EPC (50  $\mu$ l). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, las bolitas de EPC habían sido resuspendidas previamente en agua, pero luego fueron diluidas 1:3 (v/v) en agua; la solución diluida también contiene 3 mM de IBMX para asegurar una detención de actividad completa de PDE. Después de las bolitas han sido sedimentadas (> 30 min), los MTP's son analizados en dispositivos de detección de luminiscencia que se

encuentran comercialmente disponibles. Los valores correspondientes  $IC_{50}$  de los compuestos para la inhibición de actividad de PDE4B1 se determinan a partir de las curvas de concentración-efecto por medio de regresión no lineal.

Para el compuesto del ejemplo 14 ha sido determinado un valor inhibitorio de PDE4B1 [medido como  $-\log IC_{50}$  (mol/l)] por debajo de 8.

## 5 Método para medir la inhibición de la actividad de PDE5

Se usan plaquetas como una fuente de PDE5 humana. Para ese propósito, se centrifugan 150 ml de sangre fresca de donantes humanos, anticoagulada con citrato [concentración final 0,3% (w/v)] a 200 g durante 10 min para obtener el denominada plasma rico en plaquetas (PRP) como un sobrenadante. 1/10 volumen de solución de ACD (85 mM de citrato de  $Na_3$ , 111 mM de D-glucosa, 71 mM de ácido cítrico, pH 4.4) se adiciona a 9/10 volumen de PRP. Después de la centrifugación (1400 g, 10 min) la pella de células es resuspendida en 3 ml de regulador de pH de homogeneización (NaCl de 140 mM, KCl de 3,8 mM, EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1mM,  $MgCl_2$  de 1mM, Tris-HCl de 20 mM, betamercaptoetanol de 1mM, pH 8.2) más mezcla de inhibidor de proteasa lo cual da lugar a las concentraciones finales de 0,5 mM de Pefablock (Roche), 10  $\mu$ M de Leupeptina, 5  $\mu$ M de inhibidor de tripsina, 2 mM de benzamidina y 10  $\mu$ M de Pepstatina A. La suspensión es sonificada y a continuación centrifugada durante 15 minutos a 10 000 g. El sobrenadante resultante (listado de plaqueta) se usa para ensayos enzimáticos.

Se midieron actividades de PDE5 en una plataforma de 96-pozos usando (bolitas de silicato de imperio para EPC (ensayo de proximidad por centelleo) (RPNQ1050 de GE Healthcare). En un primer paso, la actividad de PDE provoca hidrólisis de [3H] cGMP (sustrato) en [3H] 5'GMP. En un segundo paso se distinguen sustrato y producto siguiendo la adición de bolitas de silicato de interior de EPC. Ciertamente, en presencia de sulfato de zinc, la [3H] 5'GMP lineal se enlaza a las bolitas mientras que la [3H] cGMP cíclica no se enlaza. La proximidad cercana de [3H] 5'GMP enlazada permite entonces radiación desde el tritio al centelleo dentro de las bolitas lo que da lugar a una señal medible mientras que la [3H] cGMP no enlazada, por lo tanto distante, no genera esta señal. El volumen de ensayo es de 100  $\mu$ l y contiene regulador de pH Tris (pH 7,4) de 20 mM, 0,1 mg de BSA (albúmina de suero bovino)/ml, 5 mM de  $Mg^{2+}$ , 1  $\mu$ M de motapizona (inhibidor de PDE3), 10 nM de inhibidor de PDE2 2-(3,4-dimetoxibencil)-7-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-(2-feniletil)propil]-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona, 0.5  $\mu$ M de cGMP (guanosina monofosfato cíclico) (incluyendo aproximadamente 50000 cpm de [3H]cGMP en calidad de marcador), 1  $\mu$ l de la respectiva dilución de compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) y suficiente listado de plaquetas que contienen PDE5 (10 000xg de sobrenadante, véase antes) para asegurar que 10-20 % en peso del cGMP se convierte en dichas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en el ensayo (1% v/v) no afecta sustancialmente la actividad de la PDE investigada. Después de una preincubación de 5 minutos a 37°C, la reacción se inicia adicionando el sustrato (cGMP) y el ensayo es incubado por otros 15 minutos; después de esto, se detiene adicionando bolitas de EPC (50  $\mu$ l). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, las bolitas de EPC han sido previamente redes suspendidas en agua pero luego se diluyen 1:3 (v/v) en agua; la solución diluida también contiene 3 mM de 8-metoximetil-3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) para asegurar una completa detención de actividad de PDE. Después que se han sedimentado las bolitas (> 30 min), los MTPs son analizados en dispositivos de detección de luminiscencia que se encuentran disponibles en el comercio. Los valores correspondientes de  $IC_{50}$  de los compuestos para la inhibición de actividad de PDE se determinan a partir de curvas de concentración-efecto por medio de regresión no lineal.

Para el compuesto del ejemplo 14 ha sido determinado un valor inhibitorio de PDE5A [medido como  $-\log IC_{50}$  (mol/l)] por encima de 8.

## 40 Ensayo in vivo: Modelo de inflamación pulmonar inducida por LPS en ratas (método A)

### Introducción

La exposición de ratas a lipopolisacárido en aerosol (LPS) causa inflamación pulmonar, principalmente neutrófila, la cual puede evaluarse mediante lavado broncoalveolar (BAL). Los modelos de inflamación pulmonar inducidos por LPS son robustos y se usan comúnmente para la evaluación de compuestos de ensayo que modulan la respuesta inmune inmediata. Los inhibidores de fosfodiesterasa-4 se administran mediante insuflación de polvo seco intratraqueal 2 h antes de la exposición a LPS sólo por la nariz en ratas. La actividad antiinflamatoria de los inhibidores de fosfodiesterasa se evalúa con base en los conteos totales de leucocitos y neutrófilos pulmonares en el fluido de lavado broncoalveolar 16 h después de exposición a LPS.

### Materiales y métodos

## 50 Animales

Se usan ratas Sprague Dawley machos que pesan 240 - 300 g. Las ratas se entregan 1 semana antes de los experimentos y tienen acceso libre al agua y alimento.

Insuflación de polvo seco intratraqueal

## Mezclado de compuesto

El compuesto de ensayo en estado cristalino y micronizado se mezcla con lactosa para inhalación a 10 mg/kg (Respitose® SV003, DMV International, Netherlys). Respitose® y el compuesto de ensayo se transfieren a tu voz de 12 ml y se mezclan durante 10 minutos. Las series de dilución se preparan a partir de esta mezcla madre.

## 5 Técnica de insuflación de compuesto

Para el ensayo de insuflación de compuesto se usa un dispositivo que consiste en un catéter Abbocath®-T (18G x 51 mm), una llave de cierre de una vía y una jeringa de 5 ml. Las mezclas de compuesto de ensayo pesadas se envasan directamente en las llaves de cierre. La intubación de las ratas seguía visualmente y se hace brevemente con anestesia de halotano.

## 10 Dosificación del compuesto

La dosis administrada del material mezclado es de 10 mg/kg. La pérdida esperada de material en el dispositivo es de 25%, por lo tanto la dosis pesada usada es de 12,5 mg/kg. Un día antes del experimento se documentan los pesos corporales de las ratas y el peso corporal promedio se usa para calcular la dosis de mezcla administrada a cada rato. Los animales de control retados con LPS y no retados recibieron Respitose® libre de medicamento como placebo. Las mezclas de compuesto de ensayo y la Respitose se administraron 2 h antes de la exposición a LPS.

## Exposición a LPS

Los animales conscientes y sujetados se conectan a un sistema de exposición de sólo la nariz (CR Equipment SA, Tannay, Suiza) y se exponen al aerosol de LPS durante 30 min. El aerosol que contiene LPS se genera usando un dispositivo nebulizado de medicamentos, accionado con aire comprimido (OCTURNO Medizintechnik GmbH, Alemania). La solución de LPS (E. coli, Serotipo 055B5, Art.# L2880, Lot# 114K4103, Sigma-Aldrich; 0.15 mg/ml, diluido en hidroxilamina al 0,1 %/PBS) se administra continuamente mediante una bomba de jeringa (20 ml/h) al dispositivo nebulizador. El aerosol se dispersa y se transporta a la torre de exposición mezclando aire comprimido. Todas las ratas, excepto los controles negativos, se expusieron a LPS.

## Lavado broncoalveolar

25 16 horas después de la exposición a LPS, se sacrificaron los animales con Trapanal (tiopental, 350 mg/rata, 2 ml/rata, i.p.). Se determinaron los pesos corporales finales y se realizaron lavados broncoalveolares. Para el lavado broncoalveolar la tráquea es expuesta y canulada, seguido por un lavado suave de los pulmones tres veces in situ con 4 ml de regulador de pH PBS.

## Conteos de células totales y diferencial

30 La determinación de los conteos totales de leucocitos y neutrófilos en BALF se realiza con un sistema de diferenciación de leucocitos automatizado (XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Alemania).

## Análisis de datos

Supresión inducida por LPS de la afluencia total de células y neutrófilos a los pulmones se calcula en % usando los promedios de los conteos de células de cada grupo de tratamiento en relación con los grupos de control:

$$35 \quad \text{efecto en la afluencia de células [\%]} = \frac{(\text{media grupo de tratamiento} - \text{media control negativo})}{(\text{media control positivo} - \text{media control negativo})} \times 100 - 100$$

El análisis estadístico se realiza en los datos de conteos de células primarias usando ANOVA de una vía y comparación múltiple de Dunnett post ensayo vs. control positivo. El ensayo de Grubbs se usa para detectar valores atípicos.

40 Los resultados ejemplares para compuestos ensayados usando el método A (los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos):

Los compuestos 14, 26 y uno de 24 o 25 mostró a una dosis de 1 mg/kg una reducción en el intervalo de 25 a 50 % del conteo total de células, respectivamente una reducción en el intervalo de 25 a 43 % de neutrófilos en comparación con el grupo placebo.

## 45 Ensayo In Vivo: Modelo de inflamación pulmonar inducida por LPS en ratas (Método B)

## Introducción

La exposición de ratas al lipopolisacárido (LPS) en aerosol causa una inflamación pulmonar, principalmente neutrofílica, la cual puede evaluarse mediante lavado broncoalveolar (BAL). Los modelos de inflamación pulmonar inducida por LPS son robustos y comúnmente se usan para la evaluación de compuestos de ensayo que modulan la respuesta inmune inmediata. Los inhibidores selectivos de fosfodiesterasa-4 se administran mediante instilación intratraqueal 1 h antes de la exposición a LPS de nariz solamente en ratas. La actividad anti-inflamatoria de los inhibidores selectivos de fosfodiesterasa es evaluada con base en los conteos totales de leucocitos y neutrófilos pulmonares en el fluido de lavado broncoalveolar 4 h después de la exposición a LPS.

5

#### Materiales y métodos

#### Animales

- 10 Se usaron ratas machos Sprague Dawley con un peso de 250 - 300 g. Las ratas fueron entregadas una semana antes de los experimentos y tuvieron acceso libre al agua y al alimento.

#### Instilación de compuesto intratraqueal

#### Preparación de compuesto

- 15 El compuesto de ensayo en estado cristalino y micronizado se suspende en NaCl al 0,9 % (solución salina) (Braun, Melsungen, Alemania) suplementada con Tween20 al 0,02% (Sigma-Aldrich, Schnellendorf, Alemania) para instilación intratraqueal. Las suspensiones del compuesto de ensayo se tratan en un baño de ultrasonido para cizallar aglomerados y para obtener suspensiones homogéneas. Las dosis objetivo se preparan mediante series de dilución a partir de la suspensión madre que se prepara para la administración de la dosis más alta en cada experimento.

#### Técnicas de instilación de compuesto

- 20 La suspensión de compuesto se administra por vía intratraqueal. La intubación es guiada visualmente y se hace bajo anestesia brevemente con isoflurano. Luego, la suspensión es instilada a los pulmones. La suspensión de compuesto se administra mediante instilación líquida. Por lo tanto, la tráquea es intubada con un dispositivo que consiste en un catéter que contiene una cánula roma (tamaño 14G, Dispomed, Gelnhausen, Alemania). La longitud del catéter se ajusta para impedir alteración de la bifurcación traqueal. Una jeringa de 1 ml, llena con la suspensión de compuesto y aire, se conecta con el dispositivo de intubación a través del adaptador Luer Lock y todo el contenido de la jeringa se administra directamente a los pulmones.
- 25

#### Dosificación de compuesto

- 30 El volumen administrado de la suspensión de compuesto es de 0.5 - 1ml/kg. Los animales redactados con LPS y de control no retados recibieron solución libre de droga de NaCl/Tween20 como placebo. Los compuestos de ensayo y de placebo se administraron 1 h antes de la exposición a LPS.

#### Exposición a LPS

- 35 Animales conscientes y sujetados se conectan a un sistema de exposición de sólo nariz (CR Equipment SA, Tannay, Suiza) y se exponen al aerosol de LPS durante 30 min. El aerosol que contiene LPS se genera usando un dispositivo nebulizador de medicación accionado con aire comprimido (Pari LC Sprint Star, Pari GmbH, Starnberg, Alemania). La solución de LPS (E. coli, Serotipo 055B5, Art.# L2880, Lot# L048K4126, Sigma-Aldrich, 3 mg/ml diluidos en PBS) se prepara con 30 minutos de antemano. El aerosol se dispersa y se transporta a la torre de exposición por medio de un flujo de aire de envoltura de 600l/h. Todas las ratas, excepto los controles negativos, se expusieron a LPS.

#### Lavado broncoalveolar

- 40 4 horas después de la exposición LPS se anestesian los animales mediante isoflurano y se sacrifican mediante dislocación cervical. Se realizan lavados broncoalveolares. Para el lavado broncoalveolar, la tráquea es expuesta y canulada, seguido por un lavado suave de los pulmones dos veces in situ con 5 ml de regulador de pH PBS suplementado con albúmina de suero bovino al 0,5% (Serva, Darmstadt, Alemania).

#### Conteos de célula totales y diferenciales

- 45 La determinación de los conteos totales de leucocitos y neutrófilos en BALF se realiza con un sistema de diferenciación de leucocitos automatizado (XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Alemania).

#### Análisis de datos

La corrección de línea de base se hace para cada muestra de acuerdo con la fórmula:

Valor de conteo de células con corrección de la línea base = conteo de células - mediana (grupo control negativo)

Todos los otros cálculos se realizan con los valores con corrección de la línea base.

Efecto del compuesto sobre la afluencia total de células y neutrófilos inducida por LPS en los pulmones se calcula en % usando las medianas de los conteos celulares de cada grupo de tratamiento en relación con los grupos de control de acuerdo con la fórmula:

5

$$\% \text{ de efecto} = (Y-K)/K \times 100$$

con las siguientes definiciones:

Y= mediana del valor de conteo celular con corrección de línea de base del grupo tratado con compuesto

K= mediana del valor de conteo celular con corrección de línea de base del grupo tratado con placebo

10 El análisis estadístico se realiza sobre los datos de conteo celular primario usando ANOVA de una vía y la comparación múltiple de Dunnett post-ensayo vs. control positivo. El ensayo de Grubbs se usa para detectar valores atípicos estadísticos.

Resultados ejemplares para compuestos ensayados usando el método B (los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos):

15 Los compuestos 14 y 58 mostraron a una dosificación de 1 mg/kg una reducción en el intervalo de 29 a 67 % del conteo celular total, respectivamente una reducción en el intervalo de 29 a 55 % de neutrófilos en comparación con el grupo placebo.

#### LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Takeda GmbH

20 <120> híbridos de PDE4-5

<130> 1595EPDIV11

<140> EP14164018

< 141> 2010-12-15

<150> US61/315552

25 < 151> 2010-03-19

<150> EP09179982.5

< 151> 2009-12-18

<160> 2

<170> BiSSAP 1.3

30 <210> 1

< 211> 20

< 212> ADN

< 213> Desconocido

<220>

35 < 223> Cebador

<400> 1

cagacatcct aagaggggat 20

<210> 2

< 211> 21

< 212> ADN

< 213> Desconocido

5 <220>

< 223> Cebador

<400> 2

agagggggat tatgtatcca c 21

## REIVINDICACIONES

1. Combinación fijada que comprende 3-[1-((4-((4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il)fenil)carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (en lo sucesivo denominada "Compuesto A"), al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que  
 5 consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor-β2, antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimuladores de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados  
 10 de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitales, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
2. Combinación no fijada o un kit de partes que comprenden Compuesto A, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adreno-receptor-β2, antagonistas del receptor H1, antagonistas de los receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tensoactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimuladores de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitales, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.  
 15
3. Combinación fijada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende  
 20 Compuesto A y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 25 Compuesto A y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
4. Combinación no fijada o kits de partes de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende  
 30 Compuesto A y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 35 Compuesto A y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
5. Combinación fijada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende  
 40 Compuesto A y budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- Compuesto A y beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable,  
 5 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
6. Combinación no fijada o kits de partes de acuerdo con la reivindicación 2 que comprenden  
 Compuesto A y budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 10 Compuesto A y mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
7. Combinación fijada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende  
 15 Compuesto A y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A y bromuro de darotropio,  
 20 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
8. Combinación no fijada o kit de partes de acuerdo con la reivindicación 2 que comprenden  
 Compuesto A y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A y bromuro de tiotropio, o  
 25 Compuesto A y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A y bromuro de darotropio,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
9. Combinación fijada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende  
 Compuesto A y lovastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 30 Compuesto A y pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y simvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y fluvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- Compuesto A y pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y bervastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y dalvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y glenvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable,  
 5 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
10. Combinación no fijada o kit de partes de acuerdo con la reivindicación 2 que comprenden  
 Compuesto A y lovastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y simvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 10 Compuesto A y atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y fluvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y bervastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 15 Compuesto A y dalvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y glenvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
11. Combinación fijada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende  
 Compuesto A y amoxicilina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 20 Compuesto A y ampicilina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y levofloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y claritromicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y ciprofloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y telitromicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 25 Compuesto A y azitromicina o una sal farmacéuticamente aceptable,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
12. Combinación no fijada o kit de partes de acuerdo con la reivindicación 2 que comprenden  
 Compuesto A y amoxicilina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y ampicilina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 30 Compuesto A y levofloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y claritromicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y ciprofloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y telitromicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
 Compuesto A y azitromicina o una sal farmacéuticamente aceptable,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

13. Combinación fijada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende

Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

5 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

10 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

15 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

20 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

25 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

30 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

35 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

40 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 5 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 10 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 15 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 20 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 25 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 30 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 35 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 40 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 5 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 10 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
14. Combinación no fijada o kit de partes de acuerdo con la reivindicación 2 que comprenden
- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 15 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 20 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 25 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 30 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 35 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 40 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 5 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 10 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y formeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 15 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 20 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 25 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 30 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 35 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- 40 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- 5 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- 10 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- 15 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

- 20 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

15. Combinación fijada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende

Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o

- 25 Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o

Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o

Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o

Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o

- 30 Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o

Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o

Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o

Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o

- 35 Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o

Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o

Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o

Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o

- Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 5    Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 10    Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 15    Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 20    Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.  
 25    16. Combinación no fijada o kit de partes de acuerdo con la reivindicación 2 que comprenden  
 Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 30    Compuesto A, salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o

- Compuesto A, milveterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 5 Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 10 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 15 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 20 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, carmoterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 25 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 30 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, olodaterol o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio,  
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
17. Combinación fijada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o

- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 5    Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 10    Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 15    Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 20    Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o  
 25    Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o  
 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o  
 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio,  
 30    y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
18. Combinación no fijada o kit de partes de acuerdo con la reivindicación 2 que comprenden  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o  
 Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o

- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o
- Compuesto A, budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o
- 5 Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o
- Compuesto A, fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o
- 10 Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o
- Compuesto A, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o
- 15 Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o
- Compuesto A, mometasona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o
- 20 Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o
- Compuesto A, acetoniuro de triamcinolona o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de glicopirronio, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de aclidinio, o
- 25 Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de tiotropio, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de ipratropio, o
- Compuesto A, ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable y bromuro de darotropio,
- y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.