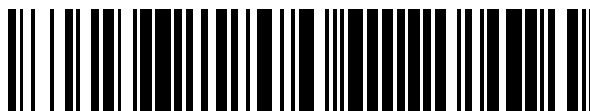


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 788 627**

51) Int. Cl.:

A61K 31/4725 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 275/06 (2006.01)
C07C 57/15 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2014** **PCT/EP2014/065965**
 87) Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015** **WO15011244**
 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2014** **E 14747554 (5)**
 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 3024489**

54) Título: **Salas de derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona que tienen actividad tanto antagonista del receptor muscarínico como agonista del receptor adrenérgico β 2**

30) Prioridad:

25.07.2013 EP 13382304

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

22.10.2020

73) Titular/es:

**ALMIRALL S.A. (100.0%)
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES**

72) Inventor/es:

**JULIA JANE, MONTSERRAT;
CARRERA CARRERA, FRANCESC;
PRAT QUIÑONES, MARIA;
PUIG DURAN, CARLOS;
PAJUELO LORENZO, FRANCESCA y
PEREZ ANDRES, JUAN ANTONIO**

74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 788 627 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

Salas de derivados de 2-amino-1-hidroxi-etil-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona que tienen actividad tanto antagonista del receptor muscarínico como agonista del receptor adrenérgico β_2

5

Campo de la invención

La presente invención se dirige a una sal de adición cristalina farmacéuticamente aceptable, que es una de: sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-[[[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil]](metil)amino]ciclohexilo y fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-[[[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil]](metil)-amino]ciclohexilo, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

10

También se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden las sales, métodos de uso de las mismas para tratar enfermedades respiratorias asociadas con actividades dobles antagonistas del receptor muscarínico doble y agonistas del receptor adrenérgico β_2 , y procesos y productos intermedios útiles para preparar dichas sales.

15

Antecedentes de la invención

Los documentos WO 2013/068552 y WO 2013/068554 desvelan compuestos que se sabe que tienen una actividad doble antagonista del receptor muscarínico y agonista del receptor adrenérgico β_2 . Sin embargo, muchos de estos compuestos no pueden formularse para la administración eficaz por inhalación en forma de un polvo seco, lo que supone un desafío. Esta requiere un control minucioso del tamaño de partícula del polvo que se vaya a inhalar y un control minucioso de la distribución del tamaño de partícula. Además, es importante evitar la aglomeración o agregación de partículas. Además, cuando se preparan composiciones y formulaciones farmacéuticas para su uso en dichos dispositivos, es muy deseable tener una forma cristalina de un agente terapéutico que no sea higroscópico ni delicuescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto, permitiendo así que el material se micronice sin una descomposición ni una pérdida de cristalinidad significativas.

20

25

Aunque los derivados de 2-amino-1-hidroxi-etil-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona desvelados en los documentos WO 2013/068552 y WO 2013/068554 han mostrado un comportamiento farmacológico adecuado, ha resultado difícil obtenerlos en forma de una sal que sea cristalina, no higroscópica ni delicuescente, y tiene un punto de fusión relativamente alto para permitir la micronización.

30

Hasta el momento, no se ha informado de ninguna sal cristalina de ninguno de los compuestos desvelados en los documentos WO 2013/068552 y WO 2013/068554 que tengan las propiedades deseadas.

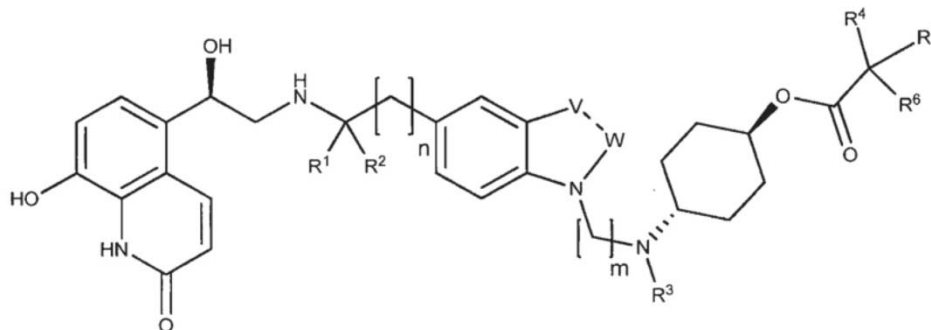
35

Por consiguiente, existe la necesidad de formas de sal estables, no delicuescentes, de al menos algunos de estos compuestos que tengan niveles aceptables de higroscopicidad y puntos de fusión relativamente altos.

40

También se desvela en el presente documento una sal de adición cristalina farmacéuticamente aceptable de (i) un derivado de 2-amino-1-hidroxi-etil-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona e (ii) un ácido dicarboxílico o un derivado de sulfimida, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde el derivado de 2-amino-1-hidroxi-etil-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona es un compuesto de fórmula (I):

45



Fórmula (I)

en donde:

- 50
- R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} ,
 - R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado,

- R⁵ y R⁶ representan independientemente un grupo tienilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo cicloalquilo C₄₋₆,
- V y W se seleccionan independientemente de un grupo -N-, -S- y -C(O)-,
- n y m tienen independientemente un valor de 0 a 4.

5

La línea discontinua (----) de la fórmula (I) significa que el enlace puede ser un enlace simple o un enlace doble.

Sumario de la invención

10 La presente invención proporciona una sal de adición cristalina farmacéuticamente aceptable, que es una de: sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo y fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

15

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

La invención proporciona además una combinación que comprende una sal de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

25

La invención también proporciona una sal de la invención, una composición farmacéutica de la invención o una combinación de la invención, para su uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad asociada tanto con la actividad agonista del receptor adrenérgico β₂ como con la actividad antagonista del receptor muscarínico.

Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del organismo humano o animal por tratamiento.

30 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD, *Powder X-Ray Diffraction*) para el sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo.

35

La Figura 2 muestra la RMN de ¹H (500 MHz MeOD-d₄) para el sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo.

40

La Figura 3 muestra el análisis termogravimétrico (TG) y el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC, *Differential Scanning Calorimetry*) del sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo.

45

La Figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) para el fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo.

50

La Figura 5 es el espectro de RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) para el fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo.

55

La Figura 6 muestra el análisis de DSC para el fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo.

La Figura 7 muestra el análisis TG para el fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo.

60 Descripción detallada de la invención

Al describir las sales, las composiciones y los métodos de la invención, los siguientes términos y expresiones tienen los siguientes significados, salvo que se indique otra cosa.

65 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesite tratamiento.

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente humano que incluye:

- 5 (a) evitar que aparezca la enfermedad o afección médica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;
 (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;
 (c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o
 10 (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

La expresión "enfermedad o afección asociada con la actividad agonista del receptor adrenérgico β_2 y antagonista del receptor muscarínico M3" incluye todos los estados patológicos y/o afecciones que están asociados tanto con la actividad agonista del receptor adrenérgico β_2 como con la actividad antagonista del receptor muscarínico M3. Dichos
 15 estados patológicos incluyen, pero sin limitación, enfermedades pulmonares, tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), así como trastornos neurológicos y trastornos cardíacos. También se sabe que la actividad agonista del receptor adrenérgico β_2 está asociada con el parto prematuro (véase la publicación de solicitud de patente internacional número WO 98/09632), el glaucoma y algunos tipos de inflamación (véase la publicación de solicitud de patente internacional número WO 99/30703 y la publicación de
 20 solicitud de patente número EP 1 078 629).

Por otro lado, la actividad antagonista del receptor muscarínico M3 está asociada con trastornos del tracto gastrointestinal tales como el síndrome del intestino irritable (SII) (véase, por ejemplo, documento US5397800), úlceras gastrointestinales (GI), colitis espástica (véase, por ejemplo, documento US 4556653); trastornos del tracto urinario
 25 tales como la incontinencia urinaria (véase, por ejemplo, *J. Med. Chem.*, 2005,48,6597-6606), polaquiuria; cinetosis y bradicardia sinusal inducida vagalmente.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma no solvatada como en forma solvatada. El término solvato se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la
 30 invención y una cantidad de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los ejemplos de formas de solvato incluyen compuestos de la invención en asociación con agua, acetona, diclorometano, 2-propanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina, o mezclas de los mismos. Se contempla específicamente que, en la presente invención, una molécula de disolvente puede asociarse con una molécula de los compuestos de la presente invención,
 35 tal como un hidrato.

Además, se contempla específicamente que, en la presente invención, más de una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un dihidrato. Adicionalmente, se contempla específicamente que, en la presente invención, menos de una molécula de disolvente puede estar
 40 asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hemihidrato. Además, los solvatos de la presente invención se contemplan como solvatos de compuestos de la presente invención que conservan la eficacia biológica de la forma no solvatada de los compuestos.

Como se usa en el presente documento, el término alquilo C_{1-4} abarca radicales lineales o ramificados que tienen de
 45 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo y *terc*-butilo.

Como se usa en el presente documento, el término alquilo C_{1-2} abarca radicales que tienen de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales metilo y etilo.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión radical cicloalquilo C_4-C_6 abarca radicales carbocíclicos monocíclicos saturados que tienen de 4 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen grupo ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Por lo general, en el compuesto de fórmula (I), R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferentemente tanto R^1 como R^2 son un átomo de hidrógeno, mientras que R^3 representa un grupo metilo.
 55

Por lo general, en el compuesto de fórmula (I), V representa un grupo -N- o -S-, y W representa un grupo -N- o -C(O)-.

60 Por lo general, en el compuesto de fórmula (I), n tiene un valor de 0 o 1, y m tiene un valor de 2 o 3. Preferentemente, n tiene un valor de 0, mientras que m tiene un valor de 3.

Preferentemente, en el compuesto de fórmula (I), tanto R^1 como R^2 son un átomo de hidrógeno, R_3 representa un grupo metilo, V representa un grupo -N- o -S-, y W representa un grupo -N- o -C(O)-, n tiene un valor de 0, y m tiene un valor de 3.
 65

Por lo general, el ácido dicarboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido L-tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico y ácido oxálico, preferentemente, ácido fumárico.

- 5 Por lo general, el derivado de sulfimida se selecciona del grupo que consiste en sulfimida benzoica (también conocida como sacarina), 1,1-dióxido de tieno[2,3-*d*]isotiazol-3(2H)-ona y 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona, preferentemente, sulfimida benzoica (sacarina).

En una realización preferida, el ácido dicarboxílico es ácido fumárico y el derivado de sulfimida es sacarina.

10

Los compuestos de sal individuales particulares de la invención incluyen:

- 15 sacarinato de hidroxidi-(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo y fumarato de hidroxidi-(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2*H*)-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo.

Procedimientos de síntesis generales

- 20 Las sales de la invención se pueden preparar usando los métodos y procedimientos descritos en el presente documento, o usando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que cuando se proporcionan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

25

Los procesos de preparación de las sales de la invención se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran mediante los procedimientos que se presentan más adelante.

30

Las sales de la invención pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula (I) y a partir del ácido dicarboxílico o derivados de sulfimida apropiados, que, en general, estarán disponibles en el mercado en, por ejemplo, Aldrich.

35

Los disolventes adecuados para llevar a cabo la reacción pueden ser seleccionados por un químico experto, y pueden depender de la sal específica que se vaya a formar. Se pueden usar mezclas de disolventes apropiados, que, opcionalmente, contengan agua. Por ejemplo, los disolventes apropiados pueden seleccionarse de etanol, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos.

40

Al finalizar cualquiera de las reacciones anteriores, la sal puede aislarse de la mezcla de reacción por cualquier medio convencional tal como precipitación, concentración, centrifugación y similares.

45

Se apreciará que, si bien se dan las condiciones específicas del proceso (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa.

50

Para preparar las sales de la presente invención, la base libre normalmente se disuelve en un disolvente apropiado que, en algunos ejemplos, se calienta hasta aproximadamente 60-80 °C. Luego, una solución del ácido dicarboxílico apropiado o una sulfimida en un disolvente adecuado, preferentemente, el mismo disolvente que aquel en el que se disuelve la base libre, se añade normalmente a la solución calentada. La mezcla se agita opcionalmente durante 15-300 minutos a 60-80 °C o a temperatura ambiente. Luego, normalmente, se enfría la mezcla, por ejemplo, hasta 20-25 °C. El precipitado formado se aísla por filtración, se lava con un disolvente apropiado y se seca, por ejemplo, al vacío.

Composiciones farmacéuticas

55

La invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la invención, o un enantiómero o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por lo general, la composición farmacéutica se formula para la administración por inhalación, preferentemente, en forma de un polvo seco.

60

Por lo general, la composición farmacéutica comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

65

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el principio o principios activos con el vehículo. En general, las formulaciones se preparan

asociando de manera uniforme y estrecha el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

Las composiciones de polvo seco para la administración tópica en el pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o ampollas de, por ejemplo, papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador. En general, las formulaciones comprenden una mezcla en polvo para inhalar la sal de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia portadora), tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. La base en polvo puede incluir componentes adicionales tales como conservantes, agentes estabilizantes, potenciadores de la absorción o modificador aerodinámico.

En general, cada cápsula o cartucho puede contener entre 0,1 mg y 9.000 mg de cada principio terapéuticamente activo. Como alternativa, el/los principio/s activo/s pueden presentarse sin excipientes.

El acondicionamiento de la formulación puede ser adecuado para la administración de dosis unitarias o multidosis. En el caso de la administración multidosis, la formulación se puede medir previamente o medirse en uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican en tres grupos: dispositivos (a) monodosis, (b) de múltiples dosis unitarias y (c) multidosis.

Para los inhaladores del primer tipo, el fabricante ha pesado dosis individuales en pequeños recipientes, que son principalmente cartuchos o cápsulas de gelatina dura. En el caso de un cartucho, el inhalador monodosis se compone, por tanto, de un cartucho que contiene el polvo de inhalación y que dosifica las dosis individuales. El polvo para inhalación está permanentemente situado en el fondo del cartucho, en un depósito con una corredera de dosificación en la base y una tapa en la parte superior. Cuando se usa una cápsula como recipiente, la cápsula debe tomarse de una caja o recipiente separado e insertarse en un área de recepción del inhalador. A continuación, la cápsula debe abrirse o perforarse con alfileres o cuchillas cortantes para dejar que parte de la corriente de aire de inspiración pase a través de la cápsula para arrastrar el polvo o descargar el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Tras la inhalación, la cápsula vaciada debe retirarse nuevamente del inhalador. En su mayoría, es necesario desarmar el inhalador para insertar y extraer la cápsula, lo que es una operación que puede ser difícil y molesta para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para los polvos de inhalación son (a) una protección deficiente contra la absorción de la humedad del aire ambiental, (b) problemas de apertura o perforación después de que las cápsulas hayan sido expuestas previamente a una humedad relativa extrema, lo que causa fragmentación o mella y (c) posible inhalación de fragmentos de cápsula. Además, para diversos inhaladores de cápsulas, se ha informado de una expulsión incompleta (por ejemplo, Nielsen *et al.*, 1997).

Algunos inhaladores de cápsulas tienen un cargador desde el que se pueden transferir las cápsulas individuales a una cámara receptora, en la que tiene lugar la perforación y el vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen cargadores giratorios con cámaras de cápsulas que pueden alinearse con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos WO91/02558 y GB 2242134). Comprende el tipo de inhaladores de múltiples dosis unitarias junto con inhaladores de ampollas, que tienen un número limitado de dosis unitarias en el suministro sobre un disco o una tira.

Los inhaladores de ampollas proporcionan una mejor protección contra la humedad del medicamento que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se obtiene perforando la cubierta, así como la lámina de la ampolla, o despegando la lámina de la cubierta. Cuando se usa una tira de ampollas en lugar de un disco, se puede aumentar el número de dosis, pero, para el paciente, el reemplazo de la tira vacía es inconveniente. Por tanto, dichos dispositivos suelen ser desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir los bolsillos de ampollas.

Los inhaladores multidosis no contienen cantidades medidas previamente de la formulación en polvo. Consisten en un recipiente relativamente grande y un principio de medición de dosis que debe ser manejado por el paciente. El recipiente contiene múltiples dosis que se aíslan individualmente del grueso del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen distintos principios de medición de las dosis, incluyendo membranas giratorias (por ejemplo, documento EP0069715) o discos (por ejemplo, documento GB 2041763; documento EP 0424790; documento DE 4239402 y documento EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, documento EP 0166294; documento GB 2165159 y documento WO 92/09322) y conos truncados giratorios (por ejemplo, documento WO 92/00771), todos con cavidades que deben llenarse con el polvo del recipiente. Otros dispositivos multidosis tienen émbolos de medición con una cavidad local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo desde el recipiente a una cámara de administración o un conducto de aire (por ejemplo, documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928) o portaobjetos de medición tales como el dispositivo Genuair® (anteriormente conocido como Novolizer SD2FL), que se describe en las siguientes solicitudes de patente: WO 97/000703, WO 03/000325 y W02006/008027.

Agentes terapéuticos adicionales

Las sales de la presente invención también se pueden usar en combinación con otros fármacos que se sabe que son eficaces en el tratamiento de las enfermedades o los trastornos indicados anteriormente. Por ejemplo, las sales de la presente invención se pueden combinar con (a) corticosteroides o glucocorticoides, (b) antihistamínicos, (c)

antagonistas del receptor de quimiocinas, tales como maraviroc o enfuvirtida, (e) antagonistas de CRTH₂, (f) antagonistas del receptor de leucotrienos, (g) inhibidores de JAK tales como tofacitinib o INCB018424, (h) inhibidores de Syk, (i) inhibidores de fosfodiesterasa IV, (j) inhibidores de p38 tales como ARRY-797, (k) inhibidores de PKC tales como NVP-AEB071, (l) inhibidores de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa, tales como veliflapon, (m) inhibidores de la 5-lipoxigenasa, (n) antagonistas de CYSLTR1, (o) antagonistas de CYSLTR2, (p) antagonistas de BLT1, (q) antagonistas de BLT2, (r) antagonistas de tromboxano A₂ tales como ramatroban, (s) antagonistas del receptor DP1, tales como laropirant, (t) agonistas del receptor DP1, tal como BW-245C, (u) agonistas del receptor IP, tal como RO-1138452, (v) Anti-IgE, tal como omalizumab, (w) anticuerpo IL5, tal como mepolizumab, (x) inhibidores de la formación de leucotrienos, (y) descongestionantes, tales como efedrina, levo-metanfetamina, nafazolina, oximetazolina, fenilefrina, fenilpropranolamina, propilhexedrina, pseudoefedrina, sinefrina o tetrahidrozolina; (z) mucolíticos, como acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, carbocisteína, domiodol, eprazinona, erdosteína, letosteína, neltexina, sobrerol, estepronina o tiopronina; (aa) antitusivos, tales como dextrometorfano, (bb) analgésicos tales como aspirina, paracetamol, rofecoxib, celecoxib, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidromorfina o flupirtina; y (cc) expectorantes tales como pentasulfuro de antimonio, guaiacolsulfonato, guaifenesina, yoduro de potasio o tiloxapol.

Por consiguiente, otra realización de la invención es un producto combinado que comprende (i) al menos un compuesto de sal como se ha definido previamente e (ii) uno o más principios activos como se ha descrito anteriormente, para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

Una realización preferida de la invención es un producto combinado como se ha definido anteriormente para el tratamiento o la prevención de afecciones patológicas, enfermedades y trastornos asociados tanto con la actividad agonista del receptor adrenérgico β 2 como con la actividad antagonista muscarínica, en particular, en donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), preferentemente, asma y EPOC, así como un método de tratamiento de un sujeto afectado por una afección patológica o enfermedad asociada tanto con la actividad agonista del receptor adrenérgico β 2 como con la actividad antagonista muscarínica, en particular, en donde la afección patológica o enfermedad es como se ha descrito anteriormente; que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un producto combinado como se ha definido anteriormente.

Como se ha indicado anteriormente, las sales de acuerdo con la invención también se pueden usar en combinación con otro agente terapéuticamente activo como se ha definido anteriormente.

La cantidad de cada principio activo que se requiere para lograr un efecto terapéutico, por supuesto, variará con el principio activo particular, la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno o la enfermedad particular que se esté tratando.

Los principios activos pueden administrarse de 1 a 6 veces al día, lo suficiente para presentar la actividad deseada. Preferentemente, los principios activos se administran una o dos veces al día.

Los ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que se pueden combinar con compuestos de sal de la presente invención son dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tipelukast, tofimidilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, tetomilast, filaminast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina (CDP-840), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida (D-4418), clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6(etilamino)-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), clorhidrato de 6-[3-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolin-3-carboxamida (GSK-256066), 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona (T-440), ácido (-)-trans-2-[3'-[3-(N-ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il]-3-fluorobifenil-4-il]ciclopropano-carboxílico (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, CDC-801 y 5(S)-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903).

Los ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con el compuesto de sal de la presente invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de flucinolona, flucinonida, pivalato de clorcortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredane, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, mometasona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato butirato de betametasona, flunisolido, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, 21-cloro-11beta-hidroxi-17alfa-[2-(metilsulfanil)acetoxi]-4-pregнено-3,20-diona, desisobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona sódico, NS-126, fosfato de prednisolona sódico y probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato de prednisolona sódico y propionato de clobetasol.

Los ejemplos de antihistamínicos adecuados que se pueden combinar con las sales de la invención son metapirileno, mequitazina, clorhidrato de azelastina, acrivastina, difumarato de emedastina, fumarato de emedastina, loratadina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de doxepina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de levocabastina, desloratadina, cinnarizina, clorhidrato de setastina, mizolastina, ebastina, clorhidrato de cetirizina, clorhidrato de epinastina, clorhidrato de olopatadina, besilato de bepotastina, clorhidrato de triprolidina, fumarato de rupatadina, clorhidrato de fexofenadina, diclorhidrato de levocetirizina, ketotifeno, maleato de azatadina, maleato de dimetindeno, fumarato de clemastina, alcaftadina, bilastina, clorhidrato de vapitadina, AZD-1744, GSK-1004723D, GSK-835726 o SUN-1334H.

Los ejemplos de antagonista de leucotrienos adecuado que se puede combinar con las sales de la presente invención son los antagonistas de CYSLTR1, tales como montelukast, pranlukast o zafirlukast; o antagonistas de CYSLTR2, tales como pranlukast, zafirlukast o tipilukast.

Los ejemplos de antagonista de CRTH₂ adecuado que se puede combinar con las sales de la presente invención son ramatroban, AMG-009, OC-000459).

Los ejemplos de inhibidores de la quinasa Syk adecuados que se pueden combinar con las sales de la presente invención son fosfamatib (de Rigel), R-348 (de Rigel), R-343 (de Rigel), R-112 (de Rigel), piceatanol, 2-(2-aminoetilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenilamino]pirimidina-5-carboxamida, R-091 (de Rigel), bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona (R-406 de Rigel), 1-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1-ona, *N*-[4-[6-(ciclobutilamino)-9H-purin-2-ilamino]fenil]-*N*-metilacetamida (QAB-205 de Novartis), CI-1002 (de Pfizer), VRT-750018 (de Vertex), PRT-062607, diclorhidrato de 2-[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-ilamino]piridin-3-carboxamida (BAY-61-3606 de Bayer) y AVE-0950 (de Sanofi-Aventis).

Tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades asociadas tanto a la actividad agonista del receptor adrenérgico β₂ como a la actividad antagonista muscarínica

Las sales de la invención, las composiciones farmacéuticas y las combinaciones de la invención pueden usarse en el tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades asociadas tanto con la actividad agonista del receptor adrenérgico β₂ como con la actividad antagonista muscarínica, normalmente enfermedades respiratorias. La enfermedad respiratoria es preferentemente aquella en la que se espera que el uso de agentes broncodilatadores tenga un efecto beneficioso, por ejemplo, asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las más preferidas son el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los compuestos activos de la combinación y el segundo agente terapéutico como se ha definido anteriormente, pueden administrarse juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma o diferente vía.

Se contempla que todos los agentes activos se administrarían al mismo tiempo, o muy cercanos en el tiempo. Como alternativa, se pueden tomar uno o dos principios activos por la mañana y el/los otro/s más tarde en el día. O en otro escenario, se pueden tomar uno o dos principios activos dos veces al día y el/los otro/s una vez al día, ya sea al mismo tiempo que una de las dosificaciones diarias, o por separado. Preferentemente, al menos dos, y más preferentemente la totalidad, de los principios activos se tomarían juntos al mismo tiempo. Preferentemente, al menos dos, y más preferentemente todos los principios activos se administrarían como una mezcla.

Las composiciones de sustancias activas de acuerdo con la invención se administran preferentemente en forma de composiciones para inhalación administradas con ayuda de inhaladores, en especial, inhaladores de polvo seco, sin embargo, es posible cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral. En el presente documento, la aplicación de composiciones inhaladas incorpora la forma de aplicación preferida, en especial, en la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento del asma.

En general, las formulaciones del/de los compuesto/s activo/s contienen un vehículo adecuado que puede ser un propulsor para la administración mediante inhaladores de dosis medida (MDI, *Metered-Dose Inhalers*) o agua para la administración a través de un nebulizador. La formulación puede comprender componentes adicionales tales como conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, sorbato de potasio, alcohol bencílico); estabilizadores de pH (por ejemplo, agentes ácidos, agentes alcalinos, sistemas tampón); estabilizantes isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio); agentes tensioactivos y humectantes (por ejemplo, polisorbato, ésteres de sorbitán); y/o potenciadores de la absorción (por ejemplo, quitosano, ácido hialurónico, tensioactivos). La formulación también puede contener aditivos para mejorar la solubilidad de otros compuestos activos cuando se mezclan con la sal de la invención. Los potenciadores de la solubilidad pueden comprender componentes tales como ciclodextrinas, liposomas o codisolventes tales como el etanol, glicerol y propilenglicol.

Se pueden encontrar vehículos adecuados adicionales para formulaciones de las sales activas de la presente invención en Remington: "The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia,

Pa., 2000.

5 El vehículo para una composición farmacéutica en forma de polvo seco normalmente se selecciona de almidón o un azúcar farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa o glucosa. En general, la cantidad del principio activo para el vehículo variará del 0,001% al 99 %.

10 La invención abarca además un método de tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas tanto con la actividad agonista del receptor adrenérgico β_2 como con la actividad antagonista muscarínica, normalmente enfermedades respiratorias, tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, composición farmacéutica o combinación de la invención. El mamífero es preferentemente un ser humano.

Ejemplos

15 Los reactivos, materiales de partida y disolventes se adquirieron a proveedores comerciales y se usaron tal como se recibieron.

20 La prueba de cristalización de sales de compuestos de fórmula (I) con una amplia selección de ácidos farmacéuticamente aceptables (que comprenden, entre otros, ácido fumárico, succínico, sulfúrico, 1-hidroxi-2-naftoico, L-tartárico, bromhídrico, clorhídrico, oxálico, trifenilacético, metanosulfónico, *p*-toluensulfónico, naftaleno-2-sulfónico, sacarina, mandélico, L-mandélico, maleico, 1S-alcanfor-10-sulfónico, L-málico, L-piroglutamato y naftaleno-1,5-disulfónico) en una selección de diferentes disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo, entre otros, acetona, acetato de etilo, isopropanol, 2-butanol, etanol, cloroformo, metanol y tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos) se han llevado a cabo.

25 Las sales de ácido metanosulfónico, *p*-toluensulfónico y naftaleno-2-sulfónico se obtuvieron en forma de sólidos, pero con una muy baja cristalinidad. Las sales obtenidas a partir del ácido mandélico y ácido L-mandélico son aceites o sólidos amorfos. Por otro lado, las sales del ácido clorhídrico y ácido bromhídrico eran inestables.

30 Solo las sales de la invención eran cristalinas. Además de estas propiedades cristalinas, las sales no eran ni higroscópicas ni delicuescentes, y tenían un punto de fusión relativamente alto que les permitía micronizarse y tener estabilidad a largo plazo.

35 En los siguientes ejemplos, se ilustran métodos particularmente buenos para preparar las sales de adición de la invención.

40 Los espectros FTIR se registraron usando un espectrómetro alfa Bruker, dotado de un sistema ATR de reflexión única Bruker Diamond, una fuente de infrarrojo medio como fuente de excitación y un detector DTGS, o usando un Perkin Elmer, un espectrómetro Spectrum, dotado de un sistema ATR de reflexión única Diamond, una fuente de infrarrojo medio como fuente de excitación y un detector DTGS. Los espectros se adquirieron en 32 barridos con una resolución de 4 cm^{-1} en el intervalo de 4.000-400 cm^{-1} .

45 Los análisis de DSC se registraron en un Mettler Toledo DSC822e o usando un Mettler-Toledo DSC-821, número de serie 5117423874. En el caso de un equipo Mettler Toledo DSC822e, se pesaron muestras de 1-3 mg (usando una microescala MX5, Mettler) en crisoles de aluminio de 40 ml con una tapa con un pequeño orificio, y se calentaron, bajo flujo de nitrógeno (50 ml/min), de 30 a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. La recogida y evaluación de los datos se realizó con el programa informático STARE. En el caso de un Mettler-Toledo DSC-821, equipo con número de serie 5117423874, se pesaron las muestras en una cubeta de aluminio, se colocó una tapa de aluminio con un pequeño orificio encima de la muestra y se comprimió con una varilla de latón. Se equilibraron las muestras a 50 25 °C y se calentaron a 10 °C/min hasta 300 °C. El instrumento se calibró usando patrones de indio y cinc.

55 Los análisis termogravimétricos se registraron en un Mettler Toledo SDTA851e. Se pesaron muestras de 1-3 mg (usando una microescala MX5, Mettler) en crisoles de aluminio de 40 ml con una tapa con un pequeño orificio, y se calentaron a 10 °C/min entre 30 y 300 °C, bajo flujo de nitrógeno (50 ml/min). La recogida y evaluación de los datos se realizó con el programa informático STARE.

60 Los análisis de resonancia magnética nuclear de protones se registraron en un espectrómetro de RMN Ultrashield Bruker Avance 500. Se adquirieron un Varian VNMR5 de 600 MHz con sonda fría y un espectrómetro Varian Mercury-plus de 400 MHz, que resolvieron 8-10 mg de muestra en 0,5 ml de disolvente deuterado.

60 Para adquirir un patrón de difracción de polvo del sólido obtenido, se prepararon aproximadamente 20 mg de las muestras no manipuladas en soportes de muestra convencionales usando láminas de poliacetato.

65 Los patrones de difracción de polvo se adquirieron en un sistema de difracción de polvo 2Theta/Theta Bruker D8 Advance Series usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ (1,54060 Å) en geometría de transmisión. El sistema está dotado de un PSD de recuento de fotón individual VANTEC-1, un monocromador de germanio, un portamuestras con cambiador automático de noventa posiciones, hendiduras fijas de divergencia y soldadura radial. Programas usados: Recogida

de datos con DIFFRAC plus XRD Commander V.2.4.1 y evaluación con EVA V. 12.0.

Los patrones de difracción de polvo también se realizaron en un difractómetro de rayos X de polvo Brucker, modelo D2 Phaser con una fuente de rayos X de Cu. El método va de 5 a 40 grados 2-Theta con un tamaño de paso de 0,01 grados 2-Theta y un tiempo de recogida de 0,4 segundos en cada paso usando un detector Lynxeye.

Ejemplo 1-Preparación de sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo

1.1 Preparación de la base libre de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo a partir de su sal fluorhidrato.

Se suspenden 0,92 g de difluorhidrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo en 10 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se añaden 40 ml de THF, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se eliminan los disolventes al vacío (temperatura del baño: 40 °C) y se trata el residuo con 50 ml de THF. Tras añadir una cucharadita de Celite® y secar con sulfato de sodio, se filtran los sólidos. El filtrado se concentra, dando 0,9 g de la base libre.

1.2 Preparación de la forma amorfa de sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino] ciclohexilo.

Se disolvió hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (100 mg) en isopropanol (6 ml) a 60 °C. Se añadió sacarina (50 mg) directamente sobre la solución. Se agitó la suspensión obtenida durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró al vacío. Se obtuvo un sólido amorfo amarillento. Rendimiento de 86 mg (70 %).

2.3 Preparación de la sal cristalina de sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino] ciclohexilo a partir de la forma amorfa.

Se suspendió la sal cristalina de sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo (60 mg, 0,081 mmol) en etanol (1 ml), y se agitó a 70 °C durante 2 horas. Se dejó enfriar la suspensión hasta la temperatura ambiente, y se separó el polvo blanquecino obtenido por filtración y se secó durante la noche al vacío a 60 °C. Rendimiento: 50 mg (85 %).

2.4 Preparación directa de la sal cristalina de sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino] ciclohexilo.

2.4.1 Usando etanol absoluto como disolvente.

Se añade una solución de 15,64 mg de sacarina disuelta en 0,544 ml de etanol absoluto a una mezcla caliente de 60,42 mg de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((3-(5-((2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propil)(metil)-amino)ciclohexilo en 0,302 ml de etanol absoluto. La mezcla se calienta a 65 °C durante 4 h. Después de la formación de la sal, la mezcla se deja enfriar, se filtra, se lava y se seca al vacío. Se obtienen 56,4 mg (74,8 % de rendimiento) del producto del título. También se puede usar etanol al 96 % como disolvente.

2.4.2 Usando EtOH/acetato de etilo como disolvente

Se añade una solución de 110 mg de sacarina disuelta en 2 ml de una mezcla de EtOH al 96 % y acetato de etilo (3:1) a una mezcla caliente de 410 mg de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((3-(5-((2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propil)(metil)-amino)ciclohexilo en 6,5 ml de etanol al 96 %. La mezcla se calienta a 65 °C durante 3,5 h. Después de la formación de la sal, la mezcla se deja enfriar, se filtra, se lava y se seca al vacío. 367 mg (71,9 % de rendimiento).

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) para la sal sacarinato. Se observó un gran número de máximos, confirmando así la cristalinidad de la sal. El sumario de los ángulos de XRPD y las intensidades relativas se dan en la **Tabla 1**.

Tabla 1

Ángulo de difracción (°2θ)	Valor d (Å)	Intensidad relativa (%)
8,77	10,08	40,3
12,35	7,16	49,9
12,92	6,85	37,8
13,35	6,63	33,8
13,85	3,39	30,5
15,43	5,74	33,2
17,68	5,01	52,4
18,17	4,88	74,3
18,86	4,70	35
20,36	4,36	42,8
21,12	4,20	56,7
21,79	4,07	52,6
21,97	4,04	47,6
22,23	4,00	54,7
22,63	3,93	34,3
24,04	3,70	30,5
24,79	3,59	59,2

La Figura 2 corresponde al espectro de RMN de ¹H de la sal sacarinato. Muestra claramente una relación estequiométrica de 1:1 de la base libre/sacarina, como se infiere de la comparación entre los valores integrales de los protones correspondientes al anillo aromático de la molécula de sacarina y el de un solo protón del radical hidroxilo de la estructura precursora. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) (δ ppm): 1,3-1,6 (m), 1,95 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,78-2,93 (m, 3H), 3,17 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,87 (t, 2H), 5,42 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,04 (dd, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,20 (dd, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,33 (d, 1H).

La Figura 3 muestra el análisis termogravimétrico (TG) sin cambios significativos hasta aproximadamente 130-140 °C (pendiente significativa y pérdida de masa). Antes de 140 °C, y en particular, en el intervalo de temperaturas de 80-100 °C, la muestra no presenta ningún cambio. Esto indica que no hay liberación de disolvente/agua, confirmando así la falta de higroscopia de la muestra.

Por otro lado, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) solo muestra una curva endotérmica intensa con un inicio a aproximadamente 170 °C, indicando una posible descomposición de la sal. Esto indica que, por debajo de 170 °C, la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo y no sufre descomposición, confirmando así su alta estabilidad.

Ejemplo 2-Preparación de fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo

1.1 Preparación de la base libre de fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo a partir de su sal fluorhidrato.

A una suspensión de 125 mg (0,153 mmol) de difluorhidrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo en 7 ml de CHCl₃, se añadieron 17 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente. El sólido se convirtió en un aceite, y se añadió lentamente solución de CHCl₃/MeOH (10:1) hasta que se observó la disolución (se añadió un volumen total de 28 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa nuevamente con solución de CHCl₃/MeOH (10:1) (20 ml, 10 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron bajo MgSO₄, se filtraron y los disolventes se concentraron a presión reducida, obteniéndose 121 mg de la base libre en forma de una espuma seca amarilla.

1.2 Preparación directa de fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2*H*)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo cristalino.

- 5 Se disolvieron 108 mg de la base libre de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2*H*)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (0,14 mmol) en 4,5 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 2,5 ml de etanol. Se filtró la solución a través de un filtro de jeringa de 0,45 mm para eliminar una turbidez muy leve. A una parte alícuota de 0,7 ml del filtrado (0,014 mmol de la base libre), se añadió gota a gota una solución de 1,8 mg de ácido fumárico (0,0155 mmol, 1,11 eq) en 0,37 ml de EtOH, y se agitó ocasionalmente. Se inició la formación de una turbidez blanca tras la adición de las primeras gotas de la solución ácida y luego el precipitado aumentó gradualmente. Se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 96 horas. Se filtró el sólido blanco, se lavó con solución de etanol/éter dietílico (1:1) y luego con éter dietílico, dando, tras secar bajo presión de nitrógeno, 7,5 mg de la sal del título. (60,1 %).
- 10
- 15 La Figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) para la sal fumarato. Se observaron algunos máximos muy intensos confirmando así la cristalinidad de la sal. El sumario de los ángulos de XRPD y las intensidades relativas se dan en la **Tabla 2**.

Tabla 2.

Ángulo de difracción (°2θ)	Valor d (Å)	Intensidad relativa (%)
19,65	4,51	7,1
21,71	4,09	97,6
24,10	3,69	29,2

- 20 La Figura 5 corresponde al espectro de RMN de ¹H de la sal fumarato. Muestra claramente una relación estequiométrica de 1:1 de la base libre/ácido fumárico, como se infiere de la comparación entre los valores integrales de los protones correspondientes a la molécula de ácido fumárico y el de un solo protón del radical dihidroquinolinilo de la estructura precursora. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32-1,41 (m, 4 H), 1,67-1,78 (m, 4 H), 1,88-1,94 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,42-2,47 (m, 2 H), 2,54-2,59 (m, 1 H), 2,74-2,80 (m, 2 H), 3,91-3,94 (m, 4 H), 3,98-4,13 (m, 2 H), 4,64-4,72 (m, 1H), 5,17 (t, 1 H), 6,46 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 6,53 (s, 2 H), 6,90-6,95 (m, 2 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 7,03-7,09 (m, 3 H), 7,25 (s a, 1 H), 7,30-7,35 (m, 1 H), 7,36-7,41 (m, 1 H), 7,43-7,48 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 10,36 (s a, 1 H).
- 25
- 30 La Figura 6 muestra el análisis DSC para la sal fumarato que muestra solo una curva endotérmica intensa con un máximo a 134 °C, indicando una posible fusión/descomposición de la sal. Esto indica que por debajo de 134 °C, la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo y no sufre descomposición, confirmando así su alta estabilidad.

- 35 La Figura 7 muestra el análisis TG para la sal fumarato. No se observan cambios significativos hasta aproximadamente los 140 °C, en los que la sal se descompone.

Las siguientes formas de preparación se citan como ejemplos de composición (formulación):

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

Ejemplo de formulación 1 (formulación para inhalación con un DPI, *Dry Powder Inhaler*)

Ingrediente	Cantidad
Sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de <i>trans</i> -4-[[3-[5-(((2 <i>R</i>)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotiazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (micronizado)	15 mg
Lactosa	3.000 mg

Ejemplo de formulación 2 (formulación para inhalación con un DPI, *Dry Powder Inhaler*)

Ingrediente	Cantidad
Fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de <i>trans</i> -4-[[3-[6-(((2 <i>R</i>)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2 <i>H</i>)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (micronizado)	15 mg
Lactosa	3.000 mg

ES 2 788 627 T3

Ejemplo de formulación 3 (Formulación para un MDI)

Ingrediente	Cantidad
Sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de <i>trans</i> -4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino) metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo (micronizado)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro- <i>n</i> -propano	c.s. Hasta 200 ml

Ejemplo de formulación 4 (Formulación para un MDI)

Ingrediente	Cantidad
Fumarato de hidroxidi-2-tienil)acetato de <i>trans</i> -4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (micronizado)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro- <i>n</i> -propano	c.s. Hasta 200 ml

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición cristalina farmacéuticamente aceptable, que es una de:

5 sacarinato de hidroxidi-(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo y fumarato de hidroxidi-(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2*H*)-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo,

10 o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como se define en la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que está formulada para la administración por inhalación en forma de un polvo seco.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

20 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el otro agente terapéutico se selecciona de:

(a) corticosteroides o glucocorticoides,

25 (b) antihistamínicos,

(c) antagonistas del receptor de quimiocinas, tales como maraviroc o enfuvirtida,

(e) antagonistas de CRTH2,

(f) antagonistas del receptor de leucotrienos,

(g) inhibidores de JAK tales como tofacitinib o INCB018424,

30 (h) inhibidores de Syk tales como R-343,

(i) inhibidores de la fosfodiesterasa IV,

(j) inhibidores de p38 tales como ARRY-797,

(k) inhibidores de PKC tales como NVP-AEB071,

(l) inhibidores de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa, tales como veliflapon,

35 (m) inhibidores de la 5-lipoxigenasa,

(n) antagonistas de CYSLTR1,

(o) antagonistas de CYSLTR2,

(p) antagonistas de BLT1,

(q) antagonistas de BLT2,

40 (r) antagonistas de tromboxano A2 tales como ramatroban,

(s) antagonistas del receptor DP1, tales como laropiprant,

(t) agonistas del receptor DP1, tal como BW-245C,

(u) agonistas del receptor IP, tal como RO-1138452,

(v) Anti-IgE, tal como omalizumab,

45 (w) anticuerpo IL5, tal como mepolizumab,

(x) inhibidores de la formación de leucotrienos,

(y) descongestionantes, tales como efedrina, levo-metanfetamina, nafazolina, oximetazolina, fenilefrina, fenilpropranolamina, propilhexedrina, pseudoefedrina, sinefrina o tetrahidrozolina;

(z) mucolíticos tales como acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, carbocisteína, domiodol, eprazinona, erdoesteína, letosteína, nelteneína, sobrerol, estepronina o tiopronina;

50 (aa) antitusivos, tales como dextrometorfano,

(bb) analgésicos tales como aspirina, paracetamol, rofecoxib, celecoxib, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidromorfina o flupirtina; y

(cc) expectorantes tales como pentasulfuro de antimonio, guaiacolsulfonato, guaifenesina, yoduro de potasio o tiloxapol.

55 6. Una combinación que comprende una sal como se define en la reivindicación 1 y uno o más agentes terapéuticos diferentes, como se define en la reivindicación 5.

60 7. Una sal como se define en la reivindicación 1, una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 o una combinación como se define en la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad asociada tanto con la actividad agonista del receptor adrenérgico β_2 como con la actividad antagonista muscarínica.

65 8. Una sal, composición farmacéutica o combinación para el uso como se define en la reivindicación 7, en donde la afección patológica o enfermedad es una enfermedad respiratoria.

9. Una sal, composición farmacéutica o combinación para el uso como se define en la reivindicación 8, en donde la afección patológica o enfermedad es asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

5

10. Una sal, composición farmacéutica o combinación para el uso como se define en la reivindicación 9, en donde la afección patológica o enfermedad es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Figura 1
Patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) para el sacarinato de hidróxido (di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-[[[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil]](metil)amino]ciclohexilo

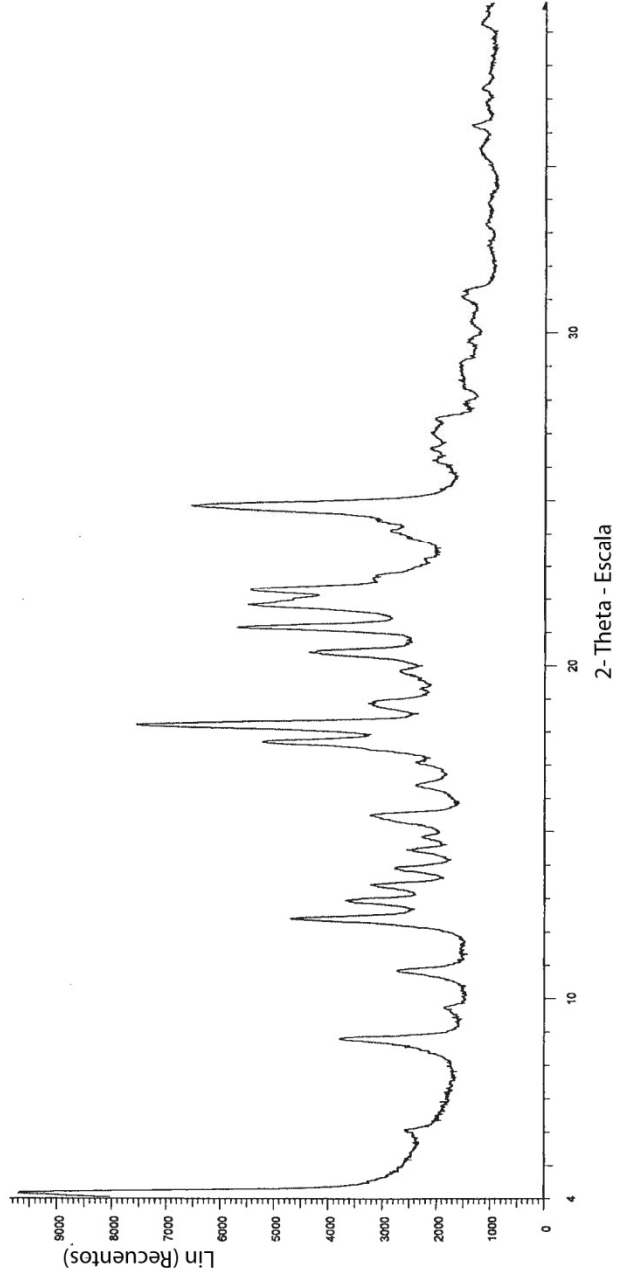


Figura 2
 RMN de ^1H (500 MHz, MeOD-d_4) para el sacarinato de hidroxil (di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-[[[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo

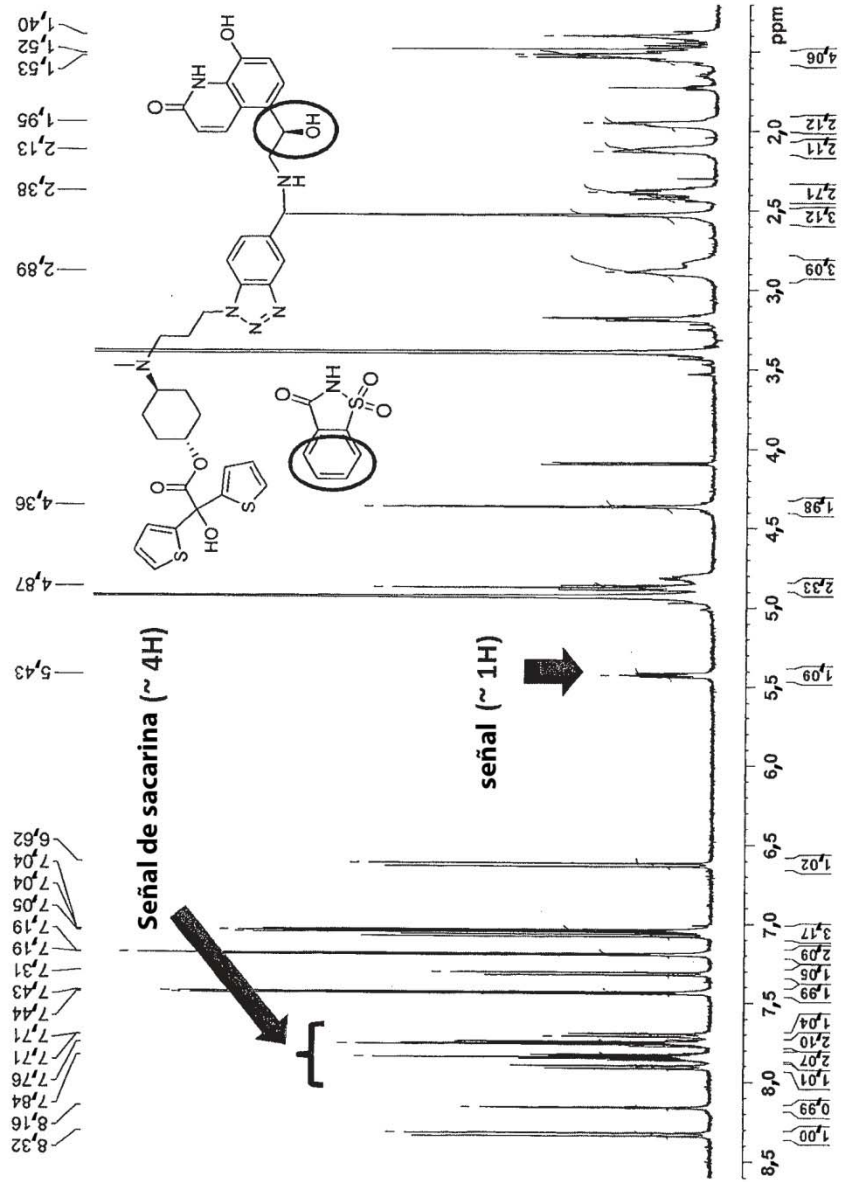


Figura 3
 Análisis termogravimétrico (TG) y de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del sacarinato de hidroxí(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-[[[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo

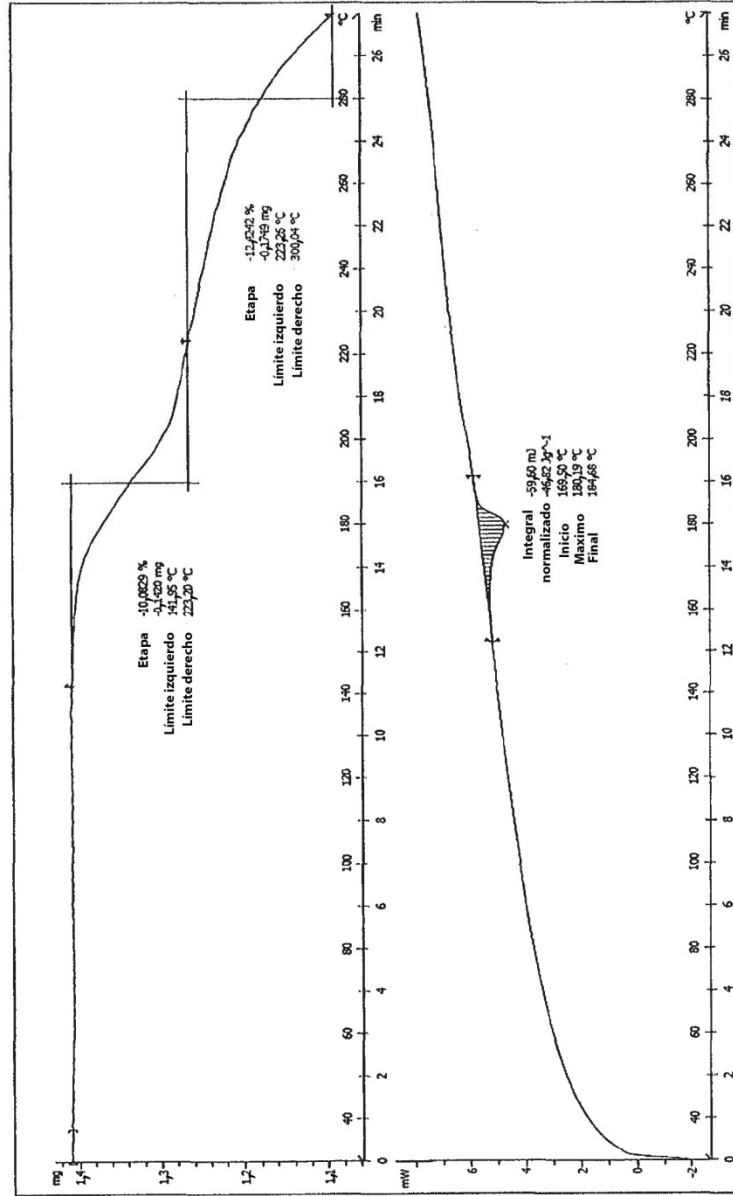


Figura 4

Patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) para el fumarato de hidroxidi(2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-[[[(2R)-2-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]etil]amino]metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)-amino]ciclohexilo

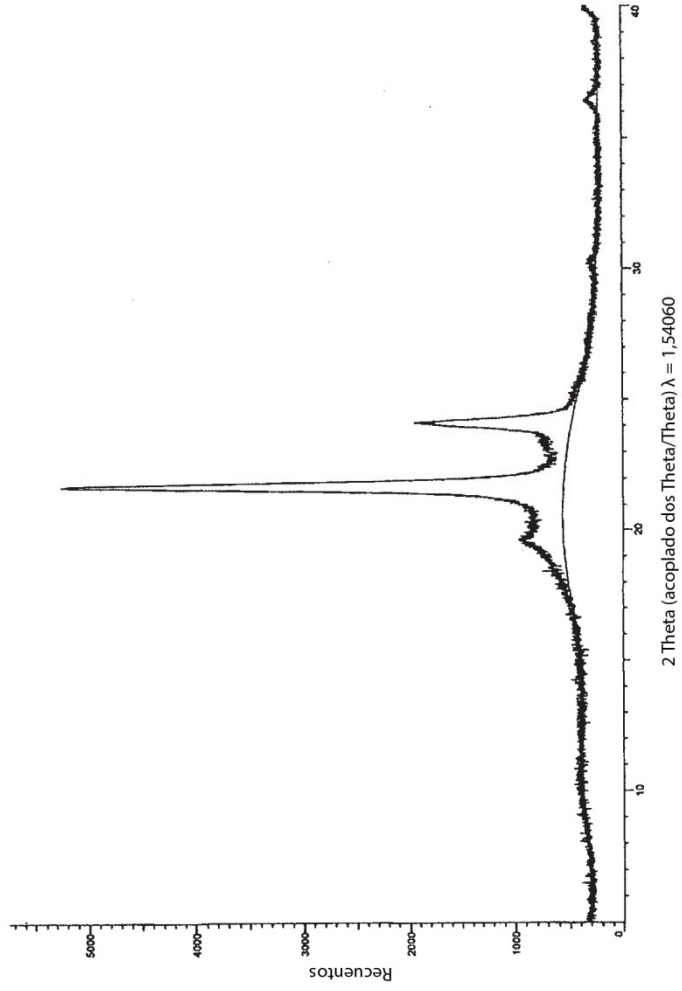


Figura 6
 Análisis de DSC para el fumarato de hidroxí(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2*H*)-il]propil]}(metil)-amino]ciclohexilo.

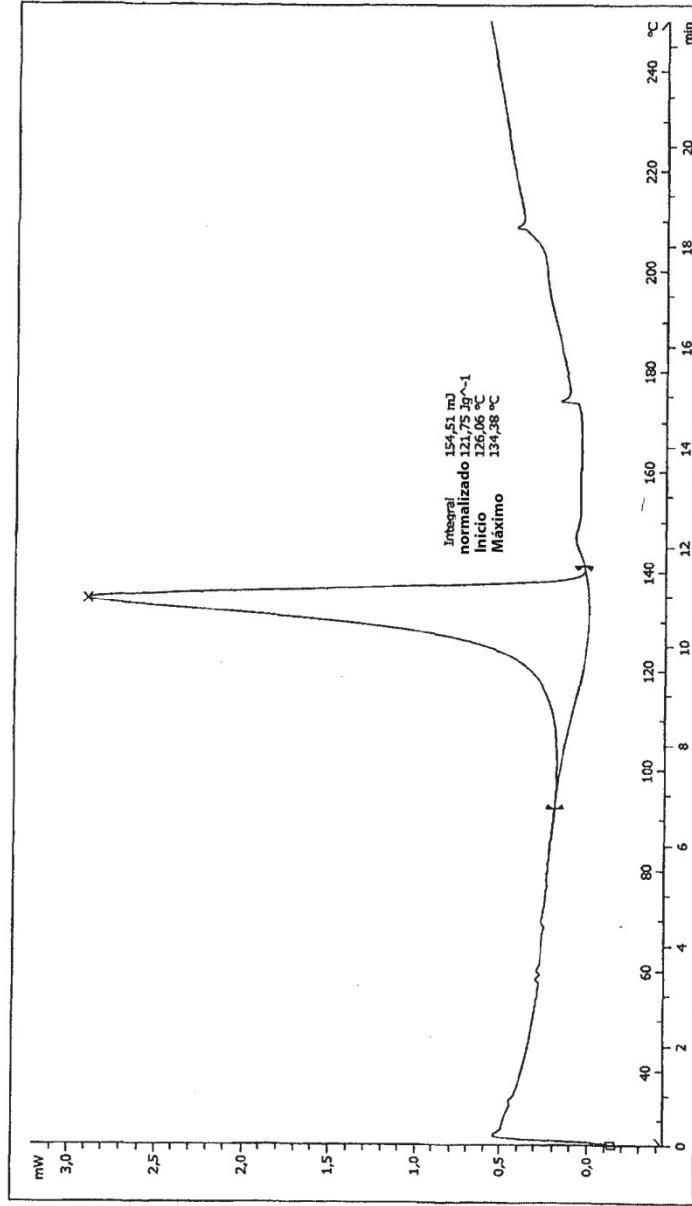


Figura 7

Análisis TG para el fumarato de hidroxido de hidroxido (di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-[[[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil]](metil)-amino]ciclohexilo

