

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035436**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.15</p> <p>(21) Номер заявки
201600128</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2014.07.24</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 45/06</i> (2006.01)
<i>A61K 9/00</i> (2006.01)
<i>A61K 9/14</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4725</i> (2006.01)
<i>C07D 409/14</i> (2006.01)
<i>C07D 275/06</i> (2006.01)
<i>C07C 57/15</i> (2006.01)
<i>A61P 11/00</i> (2006.01)
<i>A61P 11/06</i> (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СОЛЬ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ТРАНС-4-[[3-[5-((2R)-2-ГИДРОКСИ-2-(8-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-5-ИЛ)ЭТИЛ]АМИНО}МЕТИЛ)-1Н-1,2,3-БЕНЗОТРИАЗОЛ-1-ИЛ]ПРОПИЛ}(МЕТИЛ)АМИНО]ЦИКЛОГЕКСИЛГИДРОКСИ(ДИ-2-ТИЕНИЛ)АЦЕТАТСАХАРИНАТ, ОБЛАДАЮЩАЯ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПО ОТНОШЕНИЮ К МУСКАРИНОВОМУ РЕЦЕПТОРУ И АГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПО ОТНОШЕНИЮ К β 2 АДРЕНЕРГИЧЕСКОМУ РЕЦЕПТОРУ**

- | | |
|--|--|
| <p>(31) 13382304.7</p> <p>(32) 2013.07.25</p> <p>(33) EP</p> <p>(43) 2016.07.29</p> <p>(86) PCT/EP2014/065965</p> <p>(87) WO 2015/011244 2015.01.29</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЛЬМИРАЛЬ, С.А. (ES)</p> | <p>(56) WO-A1-2013068552
WO-A1-2013068554
WO-A1-2009017813</p> |
|--|--|

(72) Изобретатель:
**Хулия Хане Монтсеррат, Каррера
Каррера Франсеск, Прат Киньонес
Мария, Пуиг Дуран Карлос, Пахуэло
Лоренсо Франсеска, Перес Андрес
Хуан Антонио (ES)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,
Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Описана кристаллическая соль присоединения, которая представляет собой транс-4-[[3-[5-((2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахаринат, обладающая антагонистической активностью по отношению к мускариновому рецептору и агонистической активностью по отношению к β 2 адренергическому рецептору.

B1**035436****035436****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к кристаллической соли присоединения, которая представляет собой транс-4-[3-[5-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахаринат. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эту соль, к способам их применения для лечения респираторных заболеваний, связанных с двойной активностью - антагонистической по отношению к мускариновому рецептору и агонистической по отношению к β_2 адренергическому рецептору.

Уровень техники

В WO 2013/068552 и WO 2013/068554 раскрыты соединения, для которых известно, что они обладают двойной активностью - антагонистической по отношению к мускариновому рецептору и агонистической по отношению к β_2 адренергическому рецептору. Однако многие из этих соединений невозможно приготовить в виде сухого порошка для эффективной доставки путем ингаляции, которая является затруднительной. При этом необходимо тщательное регулирование размера частиц порошка, который необходимо ввести путем ингаляции, и тщательное регулирование распределения частиц по размерам. Кроме того, важно избегать агломерации или агрегации частиц. Кроме того, для приготовления фармацевтических композиций и препаратов с целью использования в таких устройствах весьма желательно располагать кристаллической формой терапевтического средства, которая не была бы гигроскопичной, не расплывалась за счет поглощения влаги и которая обладала бы относительно высокой температурой плавления, что позволяло бы микронизировать вещество без значительного разложения или потери кристалличности.

Хотя показано, что производные 2-амино-1-гидроксиэтил-8-гидроксихинолин-2(1H)-она, раскрытые в WO 2013/068552 и WO 2013/068554, обладают необходимыми фармакологическими характеристиками, установлено, что их затруднительно получить в форме соли, которая является кристаллической, негигроскопичной и не расплывается за счет поглощения влаги, и которая обладает относительно высокой температурой плавления, что позволяло бы проводить микронизацию.

До настоящего времени не описана кристаллическая соль какого-либо из соединений, раскрытых в WO 2013/068552 и WO 2013/068554, обладающая необходимыми характеристиками.

В соответствии с этим необходимы стабильные, не расплывающиеся за счет поглощения влаги солевые формы, по меньшей мере, некоторых из этих соединений, которые обладали бы приемлемой степенью гигроскопичности и относительно высокими температурами плавления.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к кристаллической соли присоединения, которая представляет собой транс-4-[3-[5-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахаринат, характеризующаяся порошковой рентгенограммой (XRPD), содержащей пики при 8,77, 12,35, 12,92, 13,35, 13,85, 15,43, 17,68, 18,17, 18,86, 20,36, 21,12, 21,79, 21,97, 22,23, 22,63, 24,04 и 24,79° 2 θ .

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соль, предлагаемую в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к соли, предлагаемой в настоящем изобретении, фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, предназначенной для применения для лечения патологического состояния или заболевания, связанного с активностью и агониста β_2 адренергического рецептора, и антагониста мускаринового рецептора.

Настоящее изобретение также относится к применению соли, предлагаемой в настоящем изобретении, фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения патологического состояния или заболевания, связанного с активностью и агониста β_2 адренергического рецептора, и антагониста мускаринового рецептора.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения субъекта, страдающего от патологического состояния или заболевания, связанного с активностью и агониста β_2 адренергического рецептора, и антагониста мускаринового рецептора M3, который включает введение указанному субъекту соли, предлагаемой в настоящем изобретении, фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в эффективном количестве.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена порошковая рентгенограмма (ПРПГ) транс-4-[3-[5-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахарината;

на фиг. 2 - спектр ^1H -ЯМР (ядерный магнитный резонанс) (500 МГц, MeOD-d₄) транс-4-[3-[5-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахарината;

на фиг. 3 - результаты анализа транс-4-[3-[5-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-

дигидрохиолин-5-ил)этил]амино}метил)-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахарината, полученные с помощью термогравиметрии (ТГ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК);

на фиг. 4 - порошковая рентгенограмма (ПРРГ) транс-4-[{3-[6-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил]амино}метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатфумарата;

на фиг. 5 - спектр ¹Н-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО (ДМСО - диметилсульфоксид)) транс-4-[{3-[6-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил]амино}метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатфумарата;

на фиг. 6 - результаты анализа транс-4-[{3-[6-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил]амино}метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатфумарата, полученные с помощью ДСК;

на фиг. 7 - результаты анализа транс-4-[{3-[6-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил]амино}метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатфумарата, полученные с помощью ТГ.

Подробное описание изобретения

При описании солей, композиций и способов, предлагаемых в настоящем изобретении, приведенные ниже термины обладают указанными значениями, если не указано иное.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для проведения лечения при введении пациенту, нуждающемуся в лечении.

Термин "лечение" при использовании в настоящем изобретении означает лечение заболевания или патологического состояния у человека, которое включает:

(а) предупреждение возникновения заболевания или патологического состояния, т.е. профилактическое лечение пациента;

(b) облегчение протекания заболевания или патологического состояния, т.е. стимулирование регрессии заболевания или патологического состояния у пациента;

(с) подавление заболевания или патологического состояния, т.е. замедление развития заболевания или патологического состояния у пациента; или

(d) ослабление симптомов заболевания или патологического состояния у пациента.

Выражение "заболевание или патологическое состояние, связанное с активностью агониста β₂ адренергического рецептора и антагониста мускаринового рецептора М₃" включает все заболевания и/или патологические состояния, для которых известно в настоящее время или для которых в будущем будет установлено, что они связаны с активностью и агониста β₂ адренергического рецептора, и антагониста мускаринового рецептора М₃. Такие патологические состояния включают, но не ограничиваются только ими, заболевания легких, такие как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (включая хронический бронхит и эмфизему), а также неврологические нарушения и заболевания сердца. Также известно, что активность β₂ адренергического рецептора связана с преждевременными родами (см. публикацию заявки на международный патент WO 98/09632), глаукомой и некоторыми типами воспаления (см. публикацию заявки на международный патент WO 99/30703 и публикацию заявки на патент EP 1078629)

С другой стороны, активность рецептора М₃ связана с нарушениями желудочно-кишечного тракта, такими как синдром раздраженной толстой кишки (СРК) (см., например, US 5397800), язвы желудочно-кишечного (ЖК) тракта, спастический колит (см., например, US 4556653); с нарушениями мочевых путей, такими как недержание мочи (см., например, J. Med. Chem., 2005, 48, 6597-6606), поллакиурия; морская болезнь и вызванная блуждающим нервом синусовая брадикардия.

Термин "сольват" используется в настоящем изобретении для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и одну или большее количество молекул фармацевтически приемлемого растворителя. Термин "гидрат" используется, когда указанным растворителем является вода. Примеры сольватированных форм включают, но не ограничиваются только ими, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, связанные с водой, ацетоном, дихлорметаном, 2-пропанолом, этанолом, метанолом, диметилсульфоксидом (ДМСО), этилацетатом, уксусной кислотой, этаноламином или их смесями. В частности, предполагается, что в контексте настоящего изобретения одна молекула растворителя может быть связана с одной молекулой соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, так, что образуется гидрат.

Кроме того, в частности, предполагается, что в контексте настоящего изобретения более чем одна молекула растворителя может быть связана с одной молекулой соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, так, что образуется дигидрат. Кроме того, в частности, предполагается, что в контексте настоящего изобретения менее чем одна молекула растворителя может быть связана с одной молекулой соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, так, что образуется полугидрат. Кроме того, сольваты, предлагаемые в настоящем изобретении, рассматриваются, как сольваты соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которые сохраняют биологическую эффективность несольватированных

форм соединений.

При использовании в настоящем изобретении термин C_1 - C_4 -алкил включает линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Примеры включают метильные, этильные, пропильные, бутильные, изопропильные и трет-бутильные радикалы.

При использовании в настоящем изобретении термин C_4 - C_6 -циклоалкильный радикал включает насыщенные моноциклические карбоциклические радикалы, содержащие от 4 до 6 атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают циклобутильную, циклопентильную и циклогексильную группу.

Обычно в соединении формулы (I) R^1 , R^2 и R^3 независимо обозначают атом водорода или метильную группу, предпочтительно, если R^1 и R^2 оба обозначают атом водорода, тогда как R^3 обозначает метильную группу.

Обычно в соединении формулы (I) V обозначает группу -N- или -S- и W обозначает группу -N- или -C(O)-.

Обычно в соединении формулы (I) n обладает значением, равным 0 или 1, и m обладает значением, равным 2 или 3. Предпочтительно, если n обладает значением, равным 0, тогда как m обладает значением, равным 3.

Предпочтительно, если в соединении формулы (I) R^1 и R^2 оба обозначают атом водорода, R^3 обозначает метильную группу, V обозначает группу -N- или -S- и W обозначает группу -N- или -C(O)-, n обладает значением, равным 0, и m обладает значением, равным 3.

Обычно дикарбоновая кислота выбрана из группы, включающей L-винную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту и шавелевую кислоту, предпочтительной является фумаровая кислота.

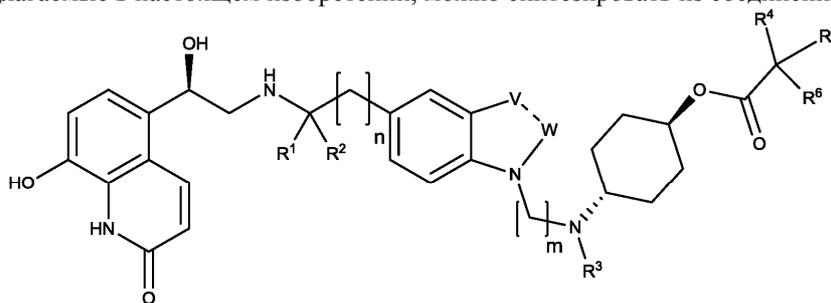
Обычно сульфимидное производное выбрано из группы, включающей имид сульфобензойной кислоты (также известный, как сахарин), тиено[2,3-d]изотиазол-3 (2H)-он-1,1-диоксид и изотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид, предпочтительным является имид сульфобензойной кислоты (сахарин).

Общие методики синтеза

Соли, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить с использованием методик и процедур, описанных в настоящем изобретении, или с использованием аналогичных методик и процедур. Следует понимать, что, если указаны типичные или предпочтительные условия осуществления способа (т.е. температуры, продолжительности реакций, молярные соотношения реагентов, растворители, давления и т.п.), то, если не указано иное, также можно использовать другие условия осуществления способа. Оптимальные условия проведения реакции могут меняться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия специалист в данной области техники может установить с помощью стандартных методик оптимизации.

Способы получения солей, предлагаемых в настоящем изобретении, иллюстрируются приведенными ниже методиками.

Соли, предлагаемые в настоящем изобретении, можно синтезировать из соединений формулы (I)



Формула (I)

в которой

R^1 , R^2 и R^3 независимо обозначают атом водорода или C_1 - C_2 -алкильную группу,

R^4 обозначает атом водорода, гидроксигруппу, гидроксиметильную группу или линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкильную группу,

R^5 и R^6 независимо обозначают тиенильную группу, фенильную группу, бензильную группу или C_4 - C_6 -циклоалкильную группу,

V и W независимо выбраны из группы, включающей группу -N-, -S- и C(O)-,

n и m независимо обладают значением, равным от 0 до 4,

пунктирная линия (----) в формуле (I) означает, что связь может являться ординарной связью или двойной связью,

и из соответствующей дикарбоновой кислоты или сульфимидных производных, которые обычно продаются, например, фирмой Aldrich.

Опытный химик может выбрать растворители, подходящие для проведения этой реакции, и они за-

висят от конкретной соли, которую необходимо получить. Можно использовать смеси соответствующих растворителей, необязательно с добавлением воды. Например, соответствующие растворители могут быть выбраны из группы, включающей этанол, ацетон, этилацетат, тетрагидрофуран или их смесь.

После завершения любой из указанных выше реакций соль можно выделить из реакционной смеси по любым обычным методикам, таким как осаждение, концентрирование, центрифугирование и т.п.

Следует понимать, что, если указаны конкретные условия осуществления способа (т.е. температуры, продолжительности реакций, молярные соотношения реагентов, растворители, давления и т.п.), то, если не указано иное, также можно использовать другие условия осуществления способа.

Для получения солей, предлагаемых в настоящем изобретении, свободное основание обычно растворяют в подходящем растворителе, в некоторых случаях раствор нагревают примерно до 60-80°C. Затем к нагретому раствору обычно добавляют раствор соответствующей дикарбоновой кислоты или сульфимида в подходящем растворителе, предпочтительно в том же самом растворителе, в котором растворяют свободное основание. Затем смесь необязательно перемешивают при 60-80°C или при комнатной температуре в течение 15-300 мин. Затем смесь обычно охлаждают, например, до 20-25°C. Полученный осадок выделяют фильтрованием, промывают соответствующим растворителем и сушат, например, в вакууме.

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соль, предлагаемую в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

Обычно фармацевтическая композиция приготовлена для введения путем ингаляции, предпочтительно в виде сухого порошка.

Обычно фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или большее количество других терапевтических средств в терапевтически эффективном количестве.

Фармацевтические препараты обычно могут содержаться в разовой дозированной форме и их можно приготовить по любой из методик, хорошо известных в фармацевтике. Все методики включают стадию объединения активного ингредиента (ингредиентов) с носителем. Обычно препараты готовят путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими типами носителей и при необходимости формования продукта в требующийся препарат.

Сухие порошкообразные композиции, предназначенные для местного введения в легкие путем ингаляции, могут, например, находиться в капсулах или картриджах, изготовленных, например, из желатина, или блистерах, изготовленных, например, из ламинированной алюминиевой фольги, предназначенных для использования в ингаляторах или устройствах для вдвухания порошков. Обычно препараты содержат порошкообразную смесь для ингаляции соли, предлагаемой в настоящем изобретении, подходящую порошкообразную основу (носитель), такую как лактоза или крахмал. Предпочтительным является использование лактозы. Порошкообразная основа может включать дополнительные компоненты, такие как консерванты, стабилизирующие агенты, усилители абсорбции или модификатор аэродинамических характеристик.

Каждая капсула или картридж обычно может содержать от 0,1 до 9000 мкг каждого терапевтически активного ингредиента. Альтернативно, активный ингредиент (ингредиенты) может содержаться в них без инертных наполнителей.

Упаковка препарата может быть применимой для выдачи одной или нескольких доз. В случае выдачи нескольких доз препарат может быть предварительно дозирован или дозироваться во время использования. В связи с этим ингаляторы для сухих порошков разделяют на три группы: (а) содержащие одну разовую дозу, (б) содержащие несколько разовых доз и (с) многодозовые устройства.

В случае ингаляторов первого типа разовые дозы отвешены и помещены изготовителем в небольшие контейнеры, которые в большинстве случаев представляют собой капсулы из твердого желатина. Таким образом, в случае использования картриджа содержащий одну разовую дозу ингалятор состоит из картриджа, содержащего порошок для ингаляции, и устройства, отмеряющего отдельные дозы. Порошок для ингаляции постоянно находится на дне картриджа в резервуаре с мерной заслонкой, расположенной внизу, и с крышкой, расположенной наверху. Если в качестве контейнера используют капсулу, то капсулу необходимо извлечь из отдельной коробочки или упаковки и вставить в приемную часть ингалятора. Затем капсулу необходимо вскрыть или прорезать с помощью стержней или режущих пластин, чтобы во время ингаляции часть вдыхаемого потока воздуха прошла через капсулу и захватила порошок или вывела порошок из капсулы через эти отверстия за счет центробежной силы. После ингаляции пустую капсулу следует удалить из ингалятора. В большинстве случаев для вставки и удаления капсулы ингалятор необходимо разбирать, и для некоторых пациентов эта операция может быть затруднительной и неприятной.

Другими недостатками, связанными с использованием капсул из твердого желатина для ингаляции, являются: (а) плохая защита от поступления влаги из воздуха окружающей среды, (б) трудности вскрытия или разрезания капсулы, если она ранее находилась в среде с предельными значениями относитель-

ной влажности, что приводит к ее разрушению или растрескиванию, и (с) возможное вдыхание кусочков капсулы. Кроме того, для ряда ингаляторов, в которых используются капсулы, имеются данные о неполном извлечении содержимого (например, Nielsen et al., 1997).

Некоторые капсульные ингаляторы содержат магазин, из которого отдельные капсулы можно направить в приемную часть ингалятора, в которой происходит вскрытие и извлечение средства, как это описано в WO 92/03175.

Другие капсульные ингаляторы содержат поворачивающиеся магазины с камерами для капсул, которые для извлечения дозы можно расположить на пути потока воздуха (например, WO 91/02558 и GB 2242134). Вместе с блистерными ингаляторами они относятся к типу ингаляторов, содержащих несколько разовых доз, в которых содержится ограниченное количество разовых доз, закрепленных на диске или ленте.

Блистерные ингаляторы обеспечивают лучшую защиту лекарственного средства от воздействия влаги, чем капсульные ингаляторы. Порошок становится доступным после прорезания защитного слоя или фольги блистера или отслаивания защитной фольги. Если вместо диска используют блистерную ленту, то количество доз можно увеличить, но пациенту неудобно заменять использованную ленту. Поэтому такие устройства часто являются одноразовыми и содержат дозирующую систему и устройство для перемещения ленты и вскрытия сегментов блистера.

Многодозовые ингаляторы не содержат предварительно отмеренные количества порошкообразной композиции. Они содержат относительно большой контейнер и дозирующее устройство, которым управляет пациент. Контейнер содержит много доз, которые по отдельности отделяются от массы порошка путем объемного вытеснения. Существуют различные дозирующие устройства, включая вращающиеся мембраны (описаны, например, в EP 0069715) или диски (описаны, например, в GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 и EP 0674533), вращающиеся цилиндры (описаны, например, в EP 0166294; GB 2165159 и WO 92/09322) и вращающиеся усеченные конусы (описаны, например, в WO 92/00771), все они содержат полости, которые должны заполниться порошком из контейнера. В других многодозовых устройствах имеются мерные плунжеры с центральными или периферийными углублениями для отбора определенного объема порошка из контейнера в раздаточную камеру или в воздухопровод (описаны, например, в EP 0505321, WO 92/04068 и WO 92/04928) или скользящие мерные заслонки, такие как Genuair® (ранее называвшиеся Novolizer SD2FL), которые описаны в следующих заявках на патенты: WO 97/000703, WO 03/000325 и WO WO2006/008027.

Дополнительные терапевтические средства

Соли, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами, для которых известно, что они эффективны при лечении заболеваний или нарушений, указанных выше. Например, соли, предлагаемые в настоящем изобретении, можно объединять со следующими: (a) кортикостероиды или глюкокортикоиды; (b) антигистамины; (c) антагонисты хемокинового рецептора, такие как маравикор или энфувиртид; (e) антагонисты CRTH2; (f) антагонисты лейкотриенового рецептора; (g) ингибиторы JAK, такие как тофациитиниб или INCB018424; (h) ингибиторы SYK; (i) ингибиторы фосфодиэстеразы IV; (j) ингибиторы p38, такие как ARRY-797; (k) ингибиторы PKC, такие как NVP-AEВ071; (l) ингибиторы активирующего 5-липоксигеназу белка, такие как велифлапон; (m) ингибиторы 5-липоксигеназы; (n) антагонисты CYSLTR1; (o) антагонисты CYSLTR2; (p) антагонисты BLT1; (q) антагонисты BLT2; (r) антагонисты тромбксана A2, такие как раматробан; (s) антагонисты рецептора DP1, такие как ларопипрант; (t) агонисты рецептора DP1, такие как BW-245C; (u) агонисты рецептора IP, такие как RO-1138452; (v) антитела к IgE, такие как омализумаб; (w) антитела к IL5, такие как меполизумаб; (x) ингибиторы образования лейкотриена; (y) противоотечные средства, такие как эфедрин, левометамфетамин, нафазолин, оксиметазолин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, пропилгекседрин, псевдоэфедрин, синефрин или тетрагидрозолин; (z) муколитики, такие как ацетилцистеин, амброксол, бромгексин, карбоцистеин, домиодол, эпразинон, эрдостеин, летостеин, нелтенексин, соберол, степронин или тиопронин; (aa) противокашлевые средства, такие как декстрометорфан; (bb) анальгетики, такие как аспирин, парацетамол, рофекоксиб, цефекоксиб, морфин, кодеин, оксикодон, гидрокодон, дигидроморфин или флупиртин; и (cc) отхаркивающие средства, такие как пентасульфид сурьмы, гваяколсульфонат, гвайфенезин, йодид калия или тилоксапол.

Комбинированный продукт, определенный выше, предназначен для лечения или предупреждения патологических состояний, заболеваний или нарушений, связанных с активностью и агониста $\beta 2$ адренергического рецептора, и антагониста мускаринового рецептора, где патологическое состояние или заболевание предпочтительно выбрано из группы, включающей астму, острый или хронический бронхит, эмфизему или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), предпочтительно астму и ХОЗЛ, а также способ лечения субъекта, страдающего от патологического состояния или заболевания, связанного с активностью и агониста $\beta 2$ адренергического рецептора, и антагониста мускаринового рецептора, где патологическое состояние или заболевание предпочтительно является таким, как описано выше; который включает введение указанному субъекту комбинированного продукта, определенного выше, в эффективном количестве.

Как указано выше, соли, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно использовать в комбинации с другим терапевтически активным средством, определенным выше.

Разумеется, количество каждого активного ингредиента, необходимое для обеспечения терапевтического эффекта, будет меняться в зависимости от конкретного активного ингредиента, пути введения, подвергающегося лечению субъекта и конкретного подвергающегося лечению нарушения или заболевания.

Активные ингредиенты можно вводить от 1 до 6 раз в сутки так, чтобы проявилась необходимая активность. Предпочтительно, если активные ингредиенты вводят 1 или 2 раза в сутки.

Примерами подходящих ингибиторов PDE4, которые можно объединять с солями соединений, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются бенафентриндималеат, этазолат, денбуфиллин, роллипрам, ципамфиллин, зардаверин, арофиллин, филаминаст, типелукаст, тофимиласт, пикламиласт, толафентрин, мезопрам, дротаверингидрохлорид, лиримиласт, рофлумиласт, циломиласт, оглемиласт, апримиласт, тетомиласт, филаминаст, (R)-(+)-4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-фенилэтил]пиридин (CDP-840), N-(3,5-дихлор-4-пиридинил)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гидроксиметил-N-индол-3-ил]-2-оксоацетамид (GSK-842470), 9-(2-фторбензил)-N6-метил-2-(трифторметил)аденин (NCS-613), N-(3,5-дихлор-4-пиридинил)-8-метоксифенил-5-карбоксамид (D-4418), 3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксибензил]-6-(этиламино)-8-изопропил-3H-пуригидрохлорид (V-11294A), 6-[3-(N,N-диметилкарбамоил)фенилсульфонил]-4-(3-метоксифениламино)-8-метилхинолин-3-карбоксамидгидрохлорид (GSK-256066), 4-[6,7-диэтокси-2,3-бис(гидроксиметил)нафталин-1-ил]-1-(2-метоксиэтил)пиридин-2(1H)-он (T-440), (-)-транс-2-[3'-[3-(N-циклопропилкарбамоил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1-ил]-3-фторбензил-4-ил]циклопропанкарбоновая кислота (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-карбметокси-4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-он, цис-[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-ол, CDC-801 и 5(S)-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3(S)-(3-метилбензил)пиперидин-2-он (IPL-455903).

Примерами подходящих кортикостероидов и глюкокортикоидов, которые можно объединять с солью соединения, предлагаемой в настоящем изобретении, являются преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, дексаметазонципещилат, нафллокорт, дефлазакорт, галопредонацетат, будесонид, беклометазондипропионат, гидрокортизон, триамцинолонацетонид, флуоцинолонацетонид, флуоцинонид, клокортолонпивалат, метилпреднизолоннацепонат, дексаметазонпальмитоат, типредан, гидрокортизоннацепонат, предникарбат, алклометазондипропионат, галометазон, метилпреднизолонсулептанат, мометазон, мометазонфураат, римексолон, преднизолонфарнезилат, циклезонид, бутиксокортипропионат, RPR-106541, депродонпропионат, флутиказон, флутиказонпропионат, флутиказонфураат, галобетазолпропионат, лотепреднолэтанат, бетаметазонбутиратпропионат, флунизолид, преднизон, дексаметазонфосфат натрия, триамцинолон, бетаметазон-17-валерат, бетаметазон, бетаметазон дипропионат, 21-хлор-11-β-гидрокси-17-α-[2-(метилсульфанил)ацэтокси]-4-прегнен-3,20-дион, дезизобутирилциклезонид, гидрокортизоннацетат, гидрокортизонсукцинат натрия, NS-126, преднизолонфосфат натрия и гидрокортизонпробуфат, преднизолонметасульфобензоат натрия и клобетазолпропионат.

Примерами подходящих антигистаминов, которые можно объединять с солями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются метапиринен, мехитазин, азеластингидрохлорид, акривастин, эмедастиндифумарат, эмедастинфумарат, лоратадин, ципрогептадингидрохлорид, дифенгидрамингидрохлорид, докседингидрохлорид, прометазингидрохлорид, левокабастингидрохлорид, дезлоратадин, циннаризин, сегастингидрохлорид, мизоластин, эбастин, цетиризингидрохлорид, эпинастингидрохлорид, олопатадингидрохлорид, бепотастинбезилат, трипролидингидрохлорид, рупатадинфумарат, фексофенадингидрохлорид, левоцетиризиндигидрохлорид, кетотифен, азатадинмалеат, диметинденмалеат, клемастинфумарат, алкафтадин, биластин, вапитадингидрохлорид, AZD-1744, GSK-1004723D, GSK-835726 или SUN-1334H.

Примерами подходящих антагонистов лейкотриена, которые можно объединять с солями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются антагонисты CYSLTR1, такие как монтелукаст, пранлукаст или зафирлукаст; или антагонисты CYSLTR2, такие как пранлукаст, зафирлукаст или типилукаст.

Примерами подходящих антагонистов CRTH2, которые можно объединять с солями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются раматробан, AMG-009, OC-000459.

Примерами подходящих ингибиторов киназы Syk, которые можно объединять с солями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются фосфатагиниб (выпускающийся фирмой Rigel), R-348 (выпускающийся фирмой Rigel), R-343 (выпускающийся фирмой Rigel), R-112 (выпускающийся фирмой Rigel), пицеатаннол, 2-(2-аминоэтиламино)-4-[3-(трифторметил)фениламино]пиримидин-5-карбоксамид, R-091 (выпускающийся фирмой Rigel), 6-[5-фтор-2-(3,4,5-триметоксифениламино)пиримидин-4-иламино]-2,2-диметил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-онбензолсульфонат (R-406, выпускающийся фирмой Rigel), 1-(2,4,6-тригидроксифенил)-2-(4-метоксифенил)этан-1-он, N-[4-[6-(циклобутиламино)-9H-пурин-2-иламино]фенил]-N-метилацетамид (QAB-205, выпускающийся фирмой Novartis), CI-1002 (выпускающийся фирмой Pfizer), VRT-750018 (выпускающийся фирмой Vertex), PRT-062607, 2-[7-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-c]пиримидин-5-иламино]пиридин-3-карбоксамидди-

гидрохлорид (BAY-61-3606, выпускающийся фирмой Bayer) и AVE-0950 (выпускающийся фирмой Sanofi-Aventis).

Лечение патологических состояний или заболеваний связанных с активностью и агониста β_2 адренергического рецептора, и антагониста мускаринового рецептора.

Соли, предлагаемые в настоящем изобретении, фармацевтические композиции и комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения патологических состояний или заболеваний связанных с активностью и агониста β_2 адренергического рецептора, и антагониста мускаринового рецептора, обычно респираторных заболеваний. Респираторное заболевание предпочтительно является таким, для которого можно ожидать, что применение бронхорасширяющих средств приведет к благоприятному эффекту, например, астма, острый или хронический бронхит, эмфизема или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ). Более предпочтительными являются астма или хроническое обструктивное заболевание легких.

Активные соединения, содержащиеся в комбинации, и второе терапевтическое средство, определенное выше, можно вводить совместно в одной фармацевтической композиции или в разных композициях, предназначенных для раздельного, одновременного, совместного или последовательного введения одним и тем же или разными путями.

Подразумевается, что все активные средства вводятся одновременно или через очень небольшие промежутки времени. Альтернативно, одно или два активных средства можно принимать утром, а другое (другие) - позднее в течение дня. В другом варианте одно или два активных средства можно принимать два раза в день, а другое (другие) - один раз в день, в то же время, когда один раз вводят средство, принимаемое два раза в день, или по отдельности. Предпочтительно по меньшей мере два и более предпочтительно все эти активные средства принимать совместно в одно и то же время. Предпочтительно по меньшей мере два и более предпочтительно все активные средства вводить в виде смеси.

Композиции активных веществ, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно вводить в виде композиций для ингаляции, применяющихся с помощью ингаляторов, предпочтительно ингаляторов для сухих порошков, однако возможна любая другая форма парентерального или перорального введения. В настоящем изобретении введение ингаляционной композиции является предпочтительно формой введения, в особенности для лечения обструктивных заболеваний легких или для лечения астмы.

Препараты активного (активных) соединения обычно содержат подходящий носитель, которым может быть пропеллент для введения с помощью МДИ (мерный дозирующий ингалятор) или вода для введения с помощью небулайзера. Препарат может содержать дополнительные компоненты, такие как консерванты (например, бензалконийхлорид, сорбат калия, бензиловый спирт); стабилизаторы pH (например, кислые реагенты, щелочные реагенты, буферные системы); стабилизаторы тоничности (например, хлорид натрия); поверхностно-активное вещество и смачивающие агенты (например, полисорбаты, сложные эфиры сорбита) и/или усилители абсорбции (например, хитозан, гиалуроновая кислота, поверхностно-активные вещества). Препарат также может содержать добавки, улучшающие растворимость других активных соединений при их смешивании с солью, предлагаемой в настоящем изобретении. Средства, улучшающие растворимость, могут представлять собой такие компоненты, как циклодекстрины, липосомы или сорастворители, такие как этанол, глицерин и пропиленгликоль.

Дополнительные носители, подходящие для препаратов активных солей, предлагаемых в настоящем изобретении, описаны в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000.

Носитель для фармацевтической композиции в форме сухого порошка обычно выбран из группы, включающей крахмал или фармацевтически приемлемый сахар, такой как лактоза или глюкоза. Отношение количества активного ингредиента к количеству носителя обычно составляет от 0,001 до 99%.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболеваний или патологических состояний у млекопитающего, связанных с активностью и агониста β_2 адренергического рецептора, и антагониста мускаринового рецептора, обычно респираторных заболеваний, таких как астма или хроническое обструктивное заболевание легких, способ включает введение млекопитающему соли, фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве. Млекопитающим предпочтительно является человек.

Примеры

Реагенты, исходные вещества и растворители приобретали у поставщиков и использовали в том виде, в котором они были получены.

Проводили исследование кристаллизации солей соединений формулы (I) с использованием большого количества фармацевтически приемлемых кислот (включая, в частности, фумаровую, янтарную, серную, 1-гидрокси-2-нафтойную, L-винную, бромистоводородную, хлористоводородную, шавелевую, трифенилуксусную, метансульфоновую, п-толуолсульфоновую, нафталин-2-сульфоновую кислоты, сахарин, L-миндальную, малеиновую, 1S-камфор-10-сульфоновую, L-яблочную, L-пироглутаминовую и нафталин-1,5-дисульфоновую кислоты) в большом количестве различных фармацевтически приемлемых растворителей (включая, в частности, ацетон, этилацетат, изопропанол, 2-бутанол, этанол, хлороформ, ме-

танол и тетрагидрофуран или их смеси).

Соли, полученные с использованием метансульфоновой, *p*-толуолсульфоновой и нафталин-2-сульфоновой кислот, получали в виде твердых веществ, но они обладали очень низкой кристаллическостью. Соли, полученные с использованием миндальной кислоты и *L*-миндальной кислоты, представляли собой маслообразные вещества или аморфные твердые вещества. С другой стороны, соли, полученные с использованием хлористоводородной кислоты и бромистоводородной кислоты, не обладали стабильностью.

Только соли, предлагаемые в настоящем изобретении, являлись кристаллическими. Кроме того, эти кристаллические соли не являлись гигроскопичными, не расплывались за счет поглощения влаги и обладали относительно высокой температурой плавления, что позволяло их микронизировать, и обладали длительной стабильностью.

Особенно хорошие методики получения солей присоединения, предлагаемых в настоящем изобретении, проиллюстрированы с помощью приведенных ниже примеров.

Спектры ИКФС снимали с использованием спектрометра Bruker Alpha, снабженного системой Bruker Diamond с однократным отражением с НПО (нарушенное полное отражение), источником инфракрасного излучения в средневолновой области в качестве источника возбуждения и детектором DTGS, или с использованием спектрометра Perkin Elmer Spectrum One, снабженного системой Diamond с однократным отражением с НПО, источником инфракрасного излучения в средневолновой области в качестве источника возбуждения и детектором DTGS. Спектры снимали с использованием 32 сканирований и разрешения, равного 4 см^{-1} , в диапазоне $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$.

Анализ с помощью ДСК проводили с использованием Mettler Toledo DSC822e или с использованием DSC-821 Mettler-Toledo, серийный номер 5117423874. В случае использования прибора Mettler Toledo DSC822e образцы массой 1-3 мг отвешивали (с использованием микровесов MX5, Mettler) в алюминиевые тигли с небольшим отверстием в крышке объемом 40 мкл и нагревали в атмосфере азота (50 мл/мин) от 30 до 300°C при скорости нагрева, равной $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. Сбор данных и оценку проводили с помощью программного обеспечения STARe. В случае использования прибора DSC-821 Mettler-Toledo, серийный номер 5117423874, образцы отвешивали в алюминиевую чашку, на образец помещали алюминиевую крышку с небольшим отверстием и его уплотняли латунным стержнем. Образцы приводили в равновесие при 25°C и нагревали до 300°C со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. Прибор калибровали с использованием индиевого и цинкового стандартов.

Термогравиметрический анализ проводили с использованием Mettler Toledo SDTA851e. Образцы массой 1-3 мг отвешивали (с использованием микровесов MX.5, Mettler) в алюминиевые тигли с небольшим отверстием в крышке объемом 40 мкл и нагревали в атмосфере азота (50 мл/мин) от 30 до 300°C при скорости нагрева, равной $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. Сбор данных и оценку проводили с помощью программного обеспечения STARe.

Спектры протонного ядерного магнитного резонанса снимали на ЯМР-спектрометрах Bruker Avance 400 Ultrashield, Varian VNMR5 600 MHz, снабженном холодным зондом, и Varian Mercury-plus 400 MHz. Спектры снимали с использованием образцов массой 8-10 мг, растворенных в 0,5 мл дейтерированного растворителя.

Для получения порошковых рентгенограмм полученного твердого вещества готовили примерно 20 мг необработанных образцов в стандартных держателях для образца с использованием полиацетатных пленок.

Порошковые рентгенограммы снимали с помощью системы для порошковой рентгенографии Bruker D8 Advance Series 2Theta/Theta с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1$ ($1,54060\text{ \AA}$) в режиме пропускания. Система снабжена регистрирующим отдельные фотоны ПЗД (позиционно-чувствительный детектор) VANTEC-1, германиевым монохроматором, автоматическим устройством для изменения положения (90 положений) стойки с образцом, фиксированными щелями расхождения и радиальной щелью Соллера. Используемое программное обеспечение: сбор данных проводили с помощью DIFFRAC plus XRD Commander V.2.4.1 и оценку данных проводили с помощью EVA V.12.0.

Порошковые рентгенограммы также снимали с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра Bruker, модель D2 Phaser, с источником рентгеновского излучения рентгеновского Cu. В методике проводили измерения в диапазоне от 5 до $40^\circ 2\theta$ с шагом в $0,01^\circ 2\theta$ и на каждом шаге данные накапливали в течение 0,4 с с использованием детектора Lynxeye.

Пример 1. Получение транс-4-[[3-[5-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахарината.

1.1. Получение свободного основания транс-4-[[3-[5-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетата из его гидрофторида.

0,92 г транс-4-[[3-[5-({(2R)-2-Гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетат-

дигидрофторида суспендировали в 10 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Добавляли 40 мл ТГФ (тетрагидрофуран) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Растворители удаляли в вакууме (температура бани 40°C) и остаток обрабатывали с помощью 50 мл ТГФ. После добавления чайной ложки целита® и сушки над сульфатом натрия твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и получали 0,9 г свободного основания.

1.2. Получение аморфной формы транс-4-[[3-[5-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил]амино}метил)-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахарината.

транс-4-[[3-[5-({(2R)-2-Гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил]амино}метил)-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетат (100 мг) при 60°C растворяли в изопропанол (6 мл). К раствору непосредственно добавляли сахарин (50 мг). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали в вакууме. Получали желтоватое аморфное твердое вещество. Выход: 86 мг (70%).

2.3. Получение кристаллической соли транс-4-[[3-[5-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил]амино}метил)-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахарината из аморфной формы.

Некристаллический транс-4-[[3-[5-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил]амино}метил)-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахаринат (60 мг, 0,081 ммоль) суспендировали в этаноле (1 мл) и перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Суспензии давали охладиться до комнатной температуры и полученное почти белое порошкообразное вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 60°C в течение ночи. Выход: 50 мг (85%).

2.4. Прямое получение кристаллической соли транс-4-[[3-[5-({(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил]амино}метил)-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахарината.

2.4.1. Использование абсолютного этанола в качестве растворителя.

Раствор 15,64 мг сахарина в 0,544 мл абсолютного этанола добавляли к горячей смеси 60,42 мг транс-4-((3-(5-((2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этиламино)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3] триазол-1-ил)пропил)(метил)амино]циклогексил-2-гидрокси-2,2-ди(тиофен-2-ил)ацетата и 0,302 мл абсолютного этанола. Смесь нагревали при 65°C в течение 4 ч. После образования соли смеси давали охладиться, ее фильтровали, промывали и сушили в вакууме. Получали 56,4 мг (74,8% выход) искомого продукта. В качестве растворителя также можно использовать 96% этанол.

2.4.2. Использование смеси EtOH/этилацетат в качестве растворителя.

Раствор 110 мг сахарина в 2 мл смеси 96% EtOH-этилацетат (3:1) добавляли к горячей смеси 410 мг транс-4-((3-(5-((2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этиламино)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3] триазол-1-ил)пропил)(метил)амино]циклогексил-2-гидрокси-2,2-ди(тиофен-2-ил)ацетата и 6,5 мл 96% этанола. Смесь нагревали при 65°C в течение 3,5 ч. После образования соли смеси давали охладиться, ее фильтровали, промывали и сушили в вакууме. Получали 367 мг (выход 71,9%).

На фиг. 1 представлена порошковая рентгенограмма (ПРРГ) сахарината. Наблюдается большое количество пиков и это подтверждает, что соль является кристаллической. Сводка значений углов и относительных интенсивностей на ПРРГ приведена в табл. 1.

Таблица 1

Угол дифракции (°2θ)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность (%)
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

На фиг. 2 представлен спектр ^1H -ЯМР сахарината. Из спектра явно видно, что стехиометрическое отношение свободное основание/сахарин составляет 1:1, что следует из сопоставления площадей пиков протонов, соответствующих ароматическому кольцу молекулы сахараина, и одного отдельного протона гидроксильного радикала исходной структуры.

^1H -ЯМР (500 МГц, MeOD-d₄) (δ ч./млн): 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).

На фиг. 3 представлены результаты анализа, полученные с помощью термогравиметрии (ТГ), которые показывают, что не наблюдаются существенных изменений до температуры, равной примерно 130-140°C (не наблюдаются существенный наклон кривой и потеря массы). Не наблюдается никаких изменений в образце до температуры, равной 140°C, и, в частности, при температуре, находящейся в диапазоне 80-100°C. Это означает, что не происходит выделения растворителя/воды и это подтверждает, что образец не является гигроскопичным.

С другой стороны, результаты анализа, полученные с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показывают, что наблюдается только выраженная эндотермическая кривая с началом примерно при 170°C, указывающая на возможное разложение соли. Это означает, что при температуре ниже 170°C в образце не происходит превращения в какую-либо другую полиморфную форму и он не подвергается какому-либо разложению и это подтверждает, что он обладает высокой стабильностью.

Пример 2. Получение транс-4-[3-[6-((2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино]метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатфумарата.

1.1. Получение свободного основания транс-4-[3-[6-((2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино]метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетата из его гидрофторида.

К суспензии 125 мг (0,153 ммоль) транс-4-[3-[6-((2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино]метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатдигидрофторида в 7 мл CHCl_3 добавляли 17 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Твердое вещество превращалось в масло и медленно добавляли раствор $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1) до тех пор, пока не наблюдали растворение (добавляли всего 28 мл). Фазы разделяли и водную фазу повторно экстрагировали раствором $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1) (20 мл, 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворители концентрировали при пониженном давлении и получали 121 мг свободного основания в виде желтого сухого вспененного вещества.

1.2. Прямое получение кристаллического транс-4-[3-[6-((2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино]метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатфумарата.

108 мг свободного основания транс-4-[3-[6-((2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино]метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетата (0,14 ммоль) растворяли в 4,5 мл тетрагидрофурана и добавляли 2,5 мл этанола. Раствор фильтровали через шприцевый фильтр, обладающий пораами размером 0,45 мкм, для устранения небольшого помутнения. К аликвоте фильтрата объемом 0,7 мл (0,014 ммоль свободного основания) при периодическом встряхивании по каплям добавляли раствор 1,8 мг фумаровой кислоты (0,0155 ммоль, 1,11 экв.) в 0,37 мл EtOH . После добавления первых капель раствора кислоты начиналось образование белого помутнения и затем количество осадка постепенно увеличивалось. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 96 ч. Белое твердое вещество отфильтровывали, промывали раствором этанол/диэтиловый эфир (1:1) и затем диэтиловым эфиром и после сушки в атмосфере азота получали 7,5 мг искомой соли (60,1%).

На фиг. 4 представлена порошковая рентгенограмма (ПРРГ) фумарата. Наблюдается несколько очень интенсивных пиков и это подтверждает, что соль является кристаллической. Сводка значений углов и относительных интенсивностей на ПРРГ приведена в табл. 2.

Таблица 2

Угол дифракции ($^{\circ}2\theta$)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность (%)
19,65	4,51	7,1
21,71	4,09	97,6
24,10	3,69	29,2

На фиг. 3 представлен спектр ^1H -ЯМР фумарата. Из спектра явно видно, что стехиометрическое отношение свободное основание/фумаровая кислота составляет 1:1, что следует из сопоставления площадей пиков протонов, соответствующих молекуле фумаровой кислоты, и одного отдельного протона дигидрохиолинильного радикала исходной структуры.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,32 - 1,41 (m, 4H), 1,67 - 1,78 (m, 4H), 1,88 - 1,94 (m, , 2H), 2,16 (s, 3H), 2,42 - 2,47 (m, 2H), 2,54 - 2,59 (m, 1H), 2,74 - 2,80 (m, 2H), 3,91 - 3,94 (m, 4H), 3,98 - 4,13 (m, 2H), 4,64 - 4,72 (m, 1H), 5,17 (t, 1H), 6,46 (d, J=10,2 Гц, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,90 - 6,95 (m, 2H), 6,95 - 6,99 (m, 2H), 7,03 - 7,09 (m, 3H), 7,25 (br. s, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,11 (d, J=9,8 Гц, 1H), 10,36 (br. s, 1H).

На фиг. 6 представлены результаты анализа фумарата, полученные с помощью ДСК; наблюдается только выраженная эндотермическая кривая с максимумом при 134°C, указывающая на возможное плавление/разложение соли. Это означает, что при температуре ниже 134°C в образце не происходит превращения в какую-либо другую полиморфную форму и он не подвергается какому-либо разложению, это подтверждает, что он обладает высокой стабильностью.

На фиг. 7 представлены результаты анализа фумарата, полученные с помощью ТГ. Не наблюдается существенных изменений до температуры, равной примерно 140°C, при которой соль разлагается.

Приведенные ниже препаративные формы приведены в качестве примеров композиций (составов).

Примеры композиций.

Пример состава 1 (состав для ингаляции с помощью ИСП (ингалятор для сухих порошков)).

Ингредиент	Количество
транс-4-[3-[5-({[(2R)-2-Гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахаринат (микронизированный)	15 мг
Лактоза	3000 мг

Пример состава 2 (состав для ингаляции с помощью ИСП).

Ингредиент	Количество
транс-4-[3-[6-({[(2R)-2-Гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатфумарат (микронизированный)	15 мг
Лактоза	3000 мг

Пример состава 3 (состав для ингаляции с помощью МДИ (мерный дозирующий ингалятор)).

Ингредиент	Количество
транс-4-[3-[5-({[(2R)-2-Гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахаринат (микронизированный)	10 г
1,1,1,2,3,3,3-Гептафтор-н-пропан	сколько требуется до 200 мл

Пример состава 4 (состав для ингаляции с помощью МДИ).

Ингредиент	Количество
транс-4-[3-[6-({[(2R)-2-Гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатфумарат (микронизированный)	10 г
1,1,1,2,3,3,3-Гептафтор-н-пропан	сколько требуется до 200 мл

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая соль присоединения, которая представляет собой транс-4-[3-[5-({[(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил}(метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахаринат, характеризующаяся порошковой рентгенограммой (XRPD), содержащей пики при 8,77, 12,35, 12,92, 13,35, 13,85, 15,43, 17,68, 18,17, 18,86, 20,36, 21,12, 21,79, 21,97, 22,23, 22,63, 24,04 и 24,79° 2θ.

2. Фармацевтическая композиция с двойной активностью агониста β₂ адренергического рецептора и антагониста мускаринового рецептора, содержащая соль по п.1 в терапевтически эффективном количе-

стве и фармацевтически приемлемый носитель.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, которая приготовлена для введения путем ингаляции в виде сухого порошка.

4. Применение соли по п.1 для лечения патологического состояния или заболевания, связанного с активностью и агониста β_2 адренергического рецептора, и антагониста мускаринового рецептора.

5. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.2, 3 для лечения патологического состояния или заболевания, связанного с активностью и агониста β_2 адренергического рецептора, и антагониста мускаринового рецептора.

6. Применение соли по п.4, где патологическим состоянием или заболеванием является респираторное заболевание.

7. Применение фармацевтической композиции по п.5, где патологическим состоянием или заболеванием является респираторное заболевание.

8. Применение соли по п.6, где патологическим состоянием или заболеванием является астма, острый или хронический бронхит, эмфизема или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ).

9. Применение фармацевтической композиции по п.7, где патологическим состоянием или заболеванием является астма, острый или хронический бронхит, эмфизема или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ).

10. Применение соли по п.6 или 8, где патологическим состоянием или заболеванием является астма или хроническое обструктивное заболевание легких.

11. Применение фармацевтической композиции по п.7 или 9, где патологическим состоянием или заболеванием является астма или хроническое обструктивное заболевание легких.

12. Применение соли по п.1 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения патологического состояния или заболевания, где патологическим состоянием или заболеванием является респираторное заболевание.

13. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.2, 3 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения патологического состояния или заболевания, где патологическим состоянием или заболеванием является респираторное заболевание.

14. Применение соли по п.12, где патологическим состоянием или заболеванием является астма, острый или хронический бронхит, эмфизема или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ).

15. Применение фармацевтической композиции по п.13, где патологическим состоянием или заболеванием является астма, острый или хронический бронхит, эмфизема или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ).

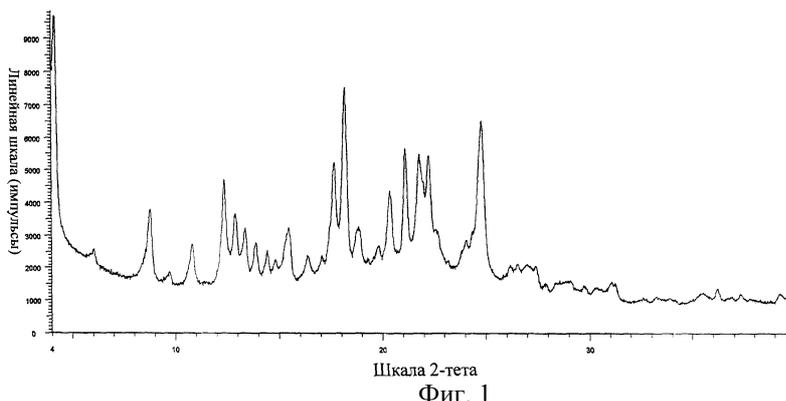
16. Применение соли по п.12 или 14, где патологическим состоянием или заболеванием является астма или хроническое обструктивное заболевание легких.

17. Применение фармацевтической композиции по п.13 или 15, где патологическим состоянием или заболеванием является астма или хроническое обструктивное заболевание легких.

18. Способ лечения субъекта, страдающего от патологического состояния или заболевания, где патологическим состоянием или заболеванием является астма или хроническое обструктивное заболевание легких, который включает введение указанному субъекту соли по п.1 в эффективном количестве.

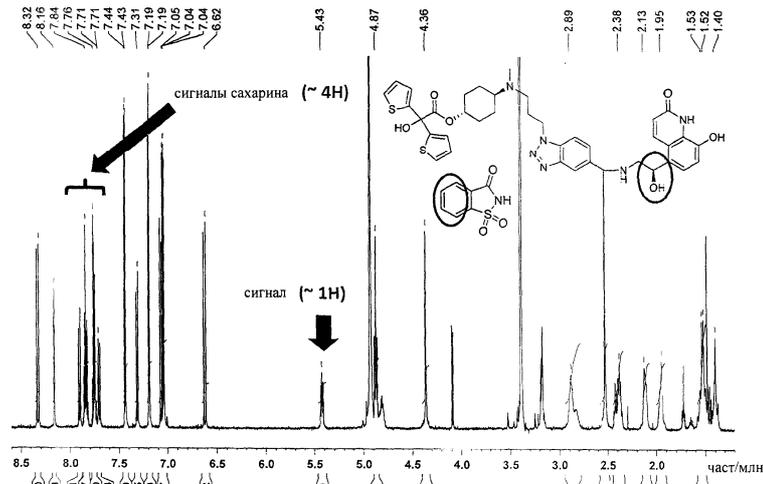
19. Способ лечения субъекта, страдающего от патологического состояния или заболевания, где патологическим состоянием или заболеванием является астма или хроническое обструктивное заболевание легких, который включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции по любому из пп.2, 3 в эффективном количестве.

Порошковая рентгенограмма (ПРРГ) транс-4-[[3-[[5-[[{(2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил]амино}метил]-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил](метил)амино]пиптогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахарината



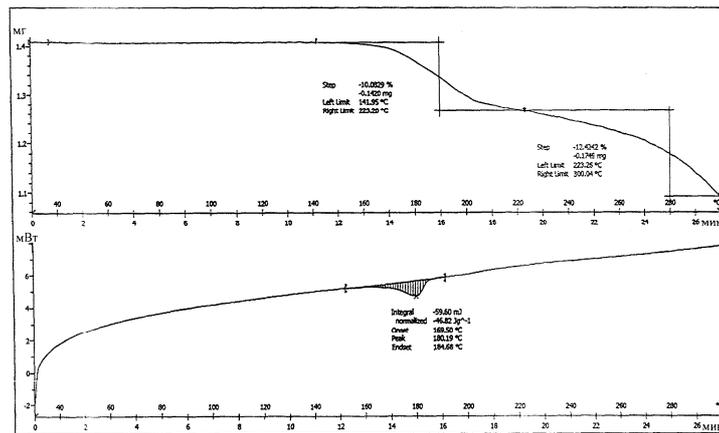
Фиг. 1

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, MeOD-d₄) транс-4-[[3-[5-(((2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино)метил]-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахарината



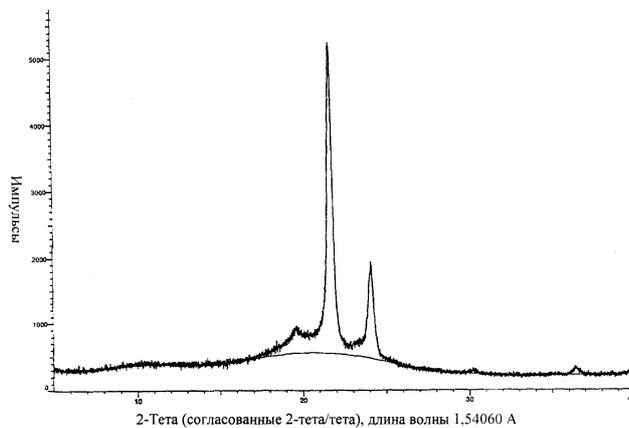
Фиг. 2

Результаты анализа транс-4-[[3-[5-(((2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино)метил]-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатсахарината, полученные с помощью термогравиметрии (ТГ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)



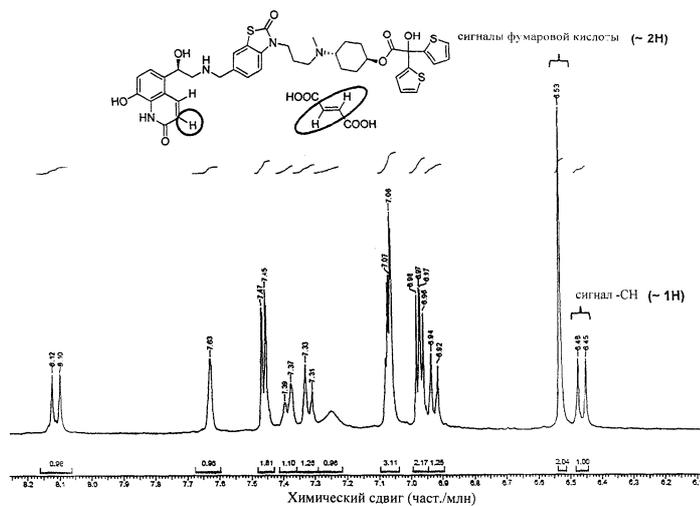
Фиг. 3

Порошковая рентгенограмма (ПРРГ) транс-4-[[3-[6-(((2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино)метил]-2-оксо-1,3-бензотриазол-3(2H)-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатфумарата



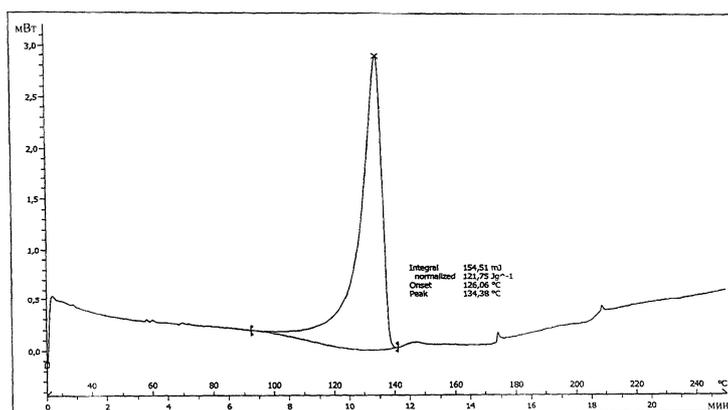
Фиг. 4

Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) транс-4-[[3-[6-(((2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатфумарата



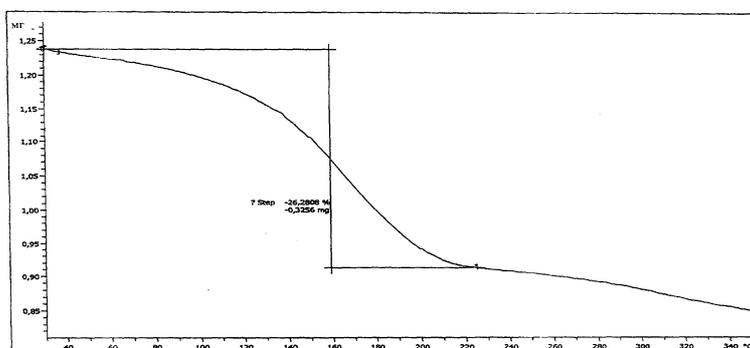
Фиг. 5

Результаты анализа транс-4-[[3-[6-(((2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатфумарата, полученные с помощью ДСК



Фиг. 6

Результаты анализа транс-4-[[3-[6-(((2R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил]пропил](метил)амино]циклогексилгидрокси(ди-2-тиенил)ацетатфумарата, полученные с помощью ТГ



Фиг. 7