



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105492027 A

(43) 申请公布日 2016. 04. 13

(21) 申请号 201480042033. 0 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2014. 07. 24 *A61K 45/06*(2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 9/00*(2006. 01)
13382304. 7 2013. 07. 25 EP *A61K 9/14*(2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61K 31/4725*(2006. 01)
2016. 01. 25 *C07D 409/14*(2006. 01)
(86) PCT国际申请的申请数据 *C07D 275/06*(2006. 01)
PCT/EP2014/065965 2014. 07. 24 *C07C 57/15*(2006. 01)
(87) PCT国际申请的公布数据 *A61P 11/00*(2006. 01)
W02015/011244 EN 2015. 01. 29 *A61P 11/06*(2006. 01)
(71) 申请人 阿尔米雷尔有限公司
地址 西班牙巴塞罗那
(72) 发明人 蒙特塞拉特·朱丽叶简
弗朗切斯科·卡雷拉卡雷拉
玛丽亚·普雷特奎诺尼斯
卡洛斯·皮格杜兰
弗朗切斯卡·帕杰洛洛伦佐
胡安安东尼奥·佩雷兹安德烈斯
(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限
公司 11285
代理人 曲蕾 张广育

权利要求书3页 说明书15页 附图7页

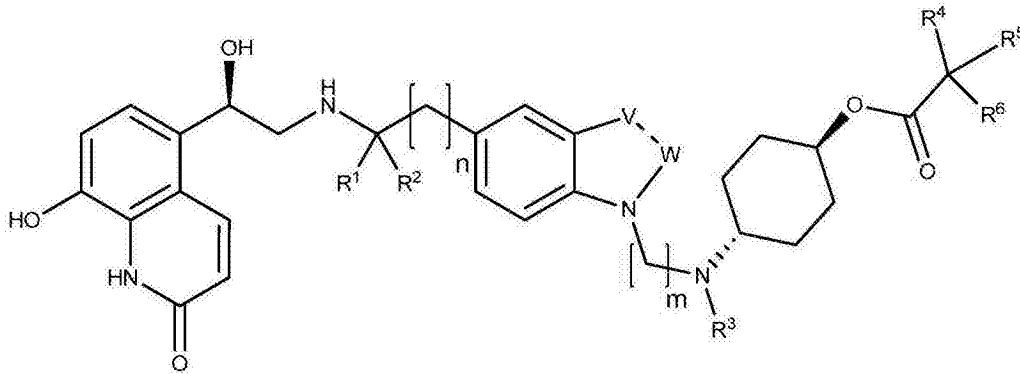
(54) 发明名称

具有毒蕈碱受体拮抗体和 $\beta 2$ 肾上腺素能受体激动剂两种活性的 2-氨基-1-羟乙基-8-羟基喹啉-2(1H)-酮衍生物的盐

(57) 摘要

本发明涉及 (i) 8-羟基喹啉-2(1H)-酮衍生物与 (ii) 二羧酸或磺酰亚胺的结晶加成盐, 或其药学上可接受的溶剂化物。

1. (i) 2-氨基-1-羟乙基-8-羟基喹啉-2(1H)-酮衍生物与(ii) 二羧酸或磺酰亚胺衍生物在药学上可接受的结晶加成盐或其药学上可接受的溶剂化物, 其中所述2-氨基-1-羟乙基-8-羟基喹啉-2(1H)-酮衍生物为式(I)化合物:



式(I)

其中:

- R¹、R²和R³独立地表示氢原子或C₁₋₂烷基基团,
- R⁴表示氢原子、羟基、羟甲基或直链或支链C₁₋₄烷基基团,
- R⁵和R⁶独立地表示噻吩基、苯基、苄基或C₄₋₆环烷基基团,
- V和W独立地选自-N-、-S-和-C(O)-基团,
- n和m独立地具有从0至4的值。

2. 权利要求1的盐, 其中R¹、R²和R³独立地表示氢原子或甲基基团, 优选地, R¹和R²都表示氢原子, R₃表示甲基基团。

3. 权利要求1或2的盐, 其中V表示-N-或-S-基团, W表示-N-或-C(O)-基团。

4. 权利要求1-3中任一项的盐, 其中n为0或1的值, m为2或3的值, 优选地, m为3的值时n为0的值。

5. 权利要求1-4中任一项的盐, 其中R¹和R²都为氢原子, R₃表示甲基基团, V表示-N-或-S-基团, W表示-N-或-C(O)-基团, n为0的值且m为3的值。

6. 前述权利要求中任一项的盐, 其中所述二羧酸是富马酸, 所述磺酰亚胺衍生物是糖精。

7. 前述权利要求中任一项的盐, 其为

反-4-[[3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}(甲基)氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯糖精盐, 和

反-4-[[3-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}(甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐之一, 或其药学上可接受的溶剂化物。

8. 一种药物组合物, 其包含治疗有效量的如权利要求1-7中任一项定义的盐和药学上可接受的载体。

9. 权利要求8的药物组合物, 其被配制成通过吸入给药的干燥粉末。

10. 权利要求8或9的药物组合物, 其还包含治疗有效量的一种或多种其他治疗剂。

11. 权利要求10的药物组合物,其中所述其他治疗剂选自:

- (a)类皮质激素类或肾上腺糖皮质激素类,
- (b)抗组胺药,
- (c)趋化因子受体拮抗剂,如马拉维诺或恩福韦肽,
- (e)CRTH₂拮抗剂,
- (f)白三烯受体拮抗剂,
- (g)JAK抑制剂,如托法替尼或INCB018424,
- (h)Syk抑制剂,如R-343,
- (i)磷酸二酯酶IV抑制剂,
- (j)p38抑制剂,如ARRY-797,
- (k)PKC抑制剂,如NVP-AEB071,
- (l)5-脂肪氧合酶激活蛋白抑制剂,如维夫拉朋,
- (m)5-脂肪氧合酶抑制剂,
- (n)CYSLTR1拮抗剂,
- (o)CYSLTR2拮抗剂,
- (p)BLT1拮抗剂,
- (q)BLT2拮抗剂,
- (r)血栓素A₂拮抗剂,如雷马曲班,
- (s)DP1受体拮抗剂,如拉罗匹仑,
- (t)DP1受体激动剂,如BW-245C,
- (u)IP受体激动剂,如RO-1138452,
- (v)抗-IgE,如奥马珠单抗,
- (w)IL5抗体,如美泊利单抗,
- (x)白三烯形成抑制剂,

(y)减充血剂,如麻黄素、左旋甲基安非他命、萘甲唑林、羟甲唑林、苯肾上腺素、苯丙醇胺、环己丙甲胺、伪麻黄碱、脱氧肾上腺素或四氢唑啉;

(z)粘液溶解剂,如乙酰半胱氨酸、溴环己胺醇、溴己胺、羧甲半胱氨酸、多米奥醇、依普拉酮、厄多司坦、来托司坦、奈替克新、索布瑞醇、司替罗宁或硫普罗宁;

(aa)镇咳药,如右美沙芬,

(bb)镇痛药,如阿司匹林、扑热息痛、罗非考昔、塞来考昔、吗啡、可待因、氧可酮、氢可酮、二氢吗啡或氟吡汀;和

(cc)祛痰药,如五硫化二锑、愈创木酚磺酸酯、愈创甘油醚、碘化钾或泰洛沙泊。

12. 结合物,其包含如权利要求1-7中任一项定义的盐和一种或多种如权利要求11定义的其他治疗剂。

13. 权利要求1-7中任一项的盐,权利要求8-11中任一项定义的药物组合物或权利要求12中定义的结合物,用于治疗与β₂肾上腺素能受体和毒蕈碱拮抗剂两种活性相关的病理学病症或疾病。

14. 用于如权利要求13中定义的用途的盐、药物组合物或结合物,其中所述病理学病症或疾病为呼吸道疾病,优选哮喘、急性或慢性支气管炎、肺气肿或慢性阻塞性肺病(COPD)。

15. 用于如权利要求14中定义的用途的盐、药物组合物或结合物,其中所述病理学病症或疾病是哮喘或慢性阻塞性肺病。

16. 权利要求1-7中任一项定义的盐、权利要求8-11中任一项定义的药物组合物或权利要求12中定义的结合物的用途,用于制备治疗权利要求14-15中任一项定义的病理学病症或疾病的药物。

17. 用于治疗患有如权利要求14-15中任一项定义的病理学病症或疾病的受试者的方法,其包括向所述受试者给予有效量的权利要求1-7中任一项定义的盐、权利要求8-11中任一项定义的药物组合物或权利要求12中定义的结合物。

具有毒蕈碱受体拮抗剂和 β 2肾上腺素能受体激动剂两种活性的2-氨基-1-羟乙基-8-羟基喹啉-2(1H)-酮衍生物的盐

技术领域

[0001] 本发明涉及(i)2-氨基-1-羟乙基-8-羟基喹啉-2(1H)-酮衍生物与(ii)二羧酸或磺酰亚胺衍生物的药学上可接受的结晶加成盐或其药学上可接受的溶剂化物。本发明还涉及包含这些盐的药物组合物、用其治疗与毒蕈碱受体拮抗剂和 β 2肾上腺素能受体激动剂双重活性有关的呼吸道疾病的方法,以及用于制备这些盐的方法和中间体。

背景技术

[0002] WO 2013/068552和WO 2013/068554公开了已知具有毒蕈碱受体拮抗剂和 β 2肾上腺素能受体激动剂双重活性的化合物。然而,很多这些的化合物无法配制成通过吸入法有效递送的干燥粉末,这是一个挑战。这要求谨慎控制待吸入粉末的颗粒大小且谨慎控制颗粒大小分布。而且,避免颗粒附聚或聚集非常重要。另外,当制备在这样的装置中使用的药物组合物和制剂时,非常想要的是得到治疗剂的结晶形式,该形式既不吸湿亦不易潮解,并且具有相当高的熔点从而允许该材料可被微粒化但无明显的分解或失去结晶度。

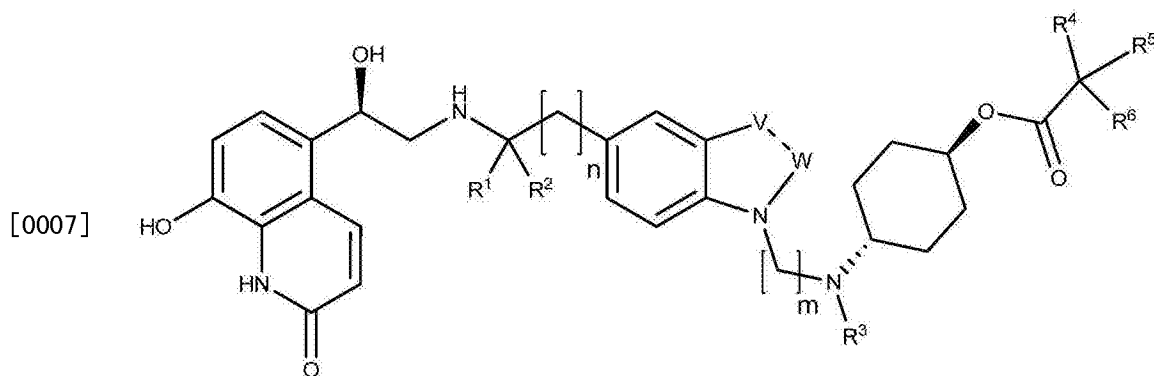
[0003] 尽管WO 2013/068552和WO 2013/068554公开的2-氨基-1-羟乙基-8-羟基喹啉-2(1H)-酮衍生物已显示适当的药学表现,已证实很难得到这样形式的盐:结晶的、既不吸湿亦不易潮解,并且具有相当高的熔点以使其能被微粉化。

[0004] 目前为止,没有报道公开于WO 2013/068552和WO 2013/068554的任何化合物的结晶盐具有想要的特征。

[0005] 因此,需要这些化合物中至少一些的稳定的、不易潮解的盐形式,其具有可接受水平的吸湿性和相对高的熔点。

发明内容

[0006] 本发明提供(i)2-氨基-1-羟乙基-8-羟基喹啉-2(1H)-酮衍生物与(ii)二羧酸或磺酰亚胺衍生物的药学上可接受的结晶加成盐,或其药学上可接受的溶剂化物,其中2-氨基-1-羟乙基-8-羟基喹啉-2(1H)-酮衍生物是式(I)化合物:



式(I)

[0008] 其中:

- [0009] ●R¹、R²和R³独立地表示氢原子或C₁₋₂烷基基团，
- [0010] ●R⁴表示氢原子、羟基、羟甲基或直链或支链C₁₋₄烷基基团，
- [0011] ●R⁵和R⁶独立地表示噻吩基、苯基、苄基或C₄₋₆环烷基基团，
- [0012] ●V和W独立地选自-N-、-S-和-C(O)-基团，
- [0013] ●n和m独立地具有从0至4的值。
- [0014] 式(I)中的虚线(---)表示该键可为单键或双键。
- [0015] 本发明还提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的本发明的盐和药学上可接受的载体。
- [0016] 本发明还提供一种结合物，其包含本发明的盐和一种或多种其它治疗剂。
- [0017] 本发明还提供本发明的盐、本发明的药物组合物或本发明的结合物，用于治疗与β2肾上腺素能受体激动剂和毒蕈碱受体拮抗体两种活性有关的病理学病症或疾病。
- [0018] 本发明还提供本发明的盐、本发明的药物组合物或本发明的结合物在制备用于治疗与β2肾上腺素能受体激动剂和毒蕈碱受体拮抗体两种活性有关的病理学病症或疾病的药物中的用途。
- [0019] 本发明还提供治疗患与β2肾上腺素能受体激动剂和M3毒蕈碱受体拮抗体两种活性有关的病理学病症或疾病的受试者的方法，其包含给予所述受试者有效量的本发明的盐、本发明的药学组合物或本发明的结合物。

附图说明

- [0020] 图1示出了反-4-[{3-[5-({(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基}氨基)甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}(甲基)氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯糖精盐的粉末X-射线衍射(PXRD)图。
- [0021] 图2示出了反-4-[{3-[5-({(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基}氨基)甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}(甲基)氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯糖精盐的¹H-NMR(500MHz MeOD-d₄)。
- [0022] 图3示出了反-4-[{3-[5-({(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基}氨基)甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}(甲基)氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯糖精盐的热重量(TG)分析和差示扫描量热法(DSC)分析。
- [0023] 图4示出了反-4-[{3-[6-({(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基}氨基)甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}(甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐的粉末X-射线衍射(PXRD)图。
- [0024] 图5示出了反-4-[{3-[6-({(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基}氨基)甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}(甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐的¹H-NMR图谱(400MHz, d₆-DMSO)。
- [0025] 图6示出了反-4-[{3-[6-({(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基}氨基)甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}(甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐的DSC分析。
- [0026] 图7示出了反-4-[{3-[6-({(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基}氨基)甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}(甲基)-氨基]环己基羟基

(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐的TG分析。

具体实施方式

[0027] 除非另有说明,在提到本发明的盐、组合物和方法时,以下术语具有以下含义。

[0028] 术语“治疗有效量”指的是当给药至需要治疗的患者时足以实现有效治疗的量。

[0029] 本文中使用的术语“治疗”指的是在人患者中治疗疾病或医学病症,包括:

[0030] (a)防止疾病或医学病症的发生,即,患者的预防治疗;

[0031] (b)改善疾病或医学病症,即,在患者中引起疾病或医学病症的消退;

[0032] (c)抑制疾病或医学病症,即,在患者中减缓疾病或医学病症的发展;或

[0033] (d)在患者中减轻疾病或医学病症的症状。

[0034] 短语“与 β 2肾上腺素能受体激动剂和M3毒蕈碱受体拮抗剂两种活性相关的疾病或病症”包括现在已知或将来发现的与 β 2肾上腺素能受体激动剂和M3毒蕈碱受体拮抗剂两种活性相关的所有疾病状态和/或病症。所述疾病状态包括但不限于肺部疾病(如哮喘和慢性阻塞性肺病(包括慢性支气管炎和肺气肿))以及神经性障碍和心脏病。还已知, β 2肾上腺素能受体活性与早产(参见国际专利申请公布号W0 98/09632)、青光眼和某些类型的炎症(参见国际专利申请公布号W0 99/30703及专利申请公布号EP1 078 629)有关。

[0035] 另一方面,M3受体活性与以下疾病有关:胃肠道疾病,如肠易激综合征(IBS)(参见例如,US5397800)、胃肠(GI)溃疡、痉挛性结肠炎(参见例如,US 4556653);泌尿道疾病,如尿失禁(参见例如,J.Med.Chem.,2005,48,6597-6606)、尿频;晕动病(motion sickness)及迷走神经引起的窦性心动过缓。

[0036] 本发明的化合物可以以非溶剂化和溶剂化的形式存在。本文使用的术语溶剂化物描述了包含本发明化合物和一定量的一个或多个药学上可接受的溶剂分子的分子复合物。当所述溶剂为水时,使用术语水合物。溶剂化物形式的实例包括但不限于本发明化合物与水、丙酮、二氯甲烷、2-丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜(DMSO)、乙酸乙酯、乙酸、乙醇胺或其混合物的结合。特别预期,在本发明中,一个溶剂分子可结合一分子的本发明化合物,如水合物。

[0037] 而且,特别预期,在本发明中,超过一个的溶剂分子可与一分子的本发明化合物结合,如二水合物。另外,特别预期,在本发明中,少于一个的溶剂分子可与一分子的本发明化合物结合,如半水合物。而且,预期本发明溶剂化物为保持化合物非溶剂化物形式的生物有效性的本发明化合物的溶剂化物。

[0038] 本文中所使用的术语 C_{1-4} 烷基包括具有1至4个碳原子的直链或支链基团。实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基和叔丁基基团。

[0039] 本文中所使用的术语 C_{1-2} 烷基包括具有1至2个碳原子的基团。实例包括甲基和乙基基团。

[0040] 本文中所使用的术语 C_4-C_6 环烷基基团包括具有4-6个碳原子的饱和的单环碳环基团。单环环烷基基团的实例包括环丁基、环戊基和环己基基团。

[0041] 通常,在式(I)化合物中, R^1 、 R^2 和 R^3 独立地代表氢原子或甲基基团,优选地,当 R_3 代表甲基基团时, R^1 和 R^2 都代表氢原子。

[0042] 通常,在式(I)化合物中,V代表-N-或-S-基团,W代表-N-或-C(O)-基团。

[0043] 通常,在式(I)化合物中,n为0或1的值,m为2或3的值。优选地,当m为3的值时n为0

的值。

[0044] 优选地,在式(I)化合物中, R^1 和 R^2 都是氢原子, R_3 表示甲基基团, V 表示-N-或-S-基团且 W 表示-N-或-C(O)-基团, n 为0的值且 m 为3的值。

[0045] 通常,所述二羧酸选自L-酒石酸、富马酸、琥珀酸、马来酸和草酸,优选富马酸。

[0046] 通常,所述磺酰亚胺衍生物选自邻苯甲酰磺酰亚胺(benzoic sulfimide)(也称为糖精(saccharin))、噻吩并[2,3-d]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物和异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物,优选邻苯甲酰磺酰亚胺(糖精)。

[0047] 在一个优选的实施方案中,所述二羧酸为富马酸,且所述磺酰亚胺衍生物是糖精。

[0048] 本发明具体的独立的盐化合物包括:

[0049] 反-4-[[3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基](甲基)氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯糖精盐,和反-4-[[3-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基](甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐。

[0050] 一般合成方法

[0051] 本发明的盐可使用本文描述的方法和步骤制备,或者使用类似的方法和步骤制备。应理解,除非另有说明,当给出了典型或优选的方法条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)时,也可使用其他方法条件。最佳反应条件可随所使用的具体反应物或溶剂而变化,但这些条件可由本领域的技术人员通过常规优化步骤来确定。

[0052] 用于制备本发明的盐的方法作为本发明的进一步的实施方案提供并通过下面的步骤阐述。

[0053] 本发明的盐可从式(I)化合物以及从通常可商购获得(例如,从Aldrich)的合适的二羧酸或磺酰亚胺衍生物而合成。

[0054] 用于实施所述反应的合适的溶剂可由普通化学家选择,且可取决于待形成的具体的盐。可使用适当溶剂的混合物,任选含有水。例如,适当的溶剂可选自乙醇、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃或其混合物。

[0055] 在任何上述反应完成时,可通过任何常规方法,如沉淀、浓缩、离心等,从反应混合物中分离所述盐。

[0056] 应理解,除非另有说明,当给出了具体的方法条件时(即反应温度、时间、反应物摩尔比、溶剂、压力等)时,也可使用其他方法条件。

[0057] 为了制备本发明的盐,通常将游离碱溶于适当的溶剂中,所述溶剂在一些实施例中加热到约60-80°C。随后,通常向加热的溶液中添加适当的二羧酸或磺酰亚胺于合适的溶剂中的溶液,优选所述溶剂与溶解游离碱的溶剂相同。随后,任选将混合物在60-80°C或在室温下搅拌15-300分钟。然后,通常将混合物冷却,例如降至20-25°C。将所形成的沉淀物通过过滤分离,采用合适的溶剂洗涤并干燥如在真空中干燥。

[0058] 药物组合物

[0059] 本发明还包括药物组合物,其包含治疗有效量的本发明的盐或其对映异构体或药学上可接受的溶剂化物以及药学上可接受的载体。通常,将药物组合物配制为通过吸入给药,优选作为干粉。

[0060] 通常,所述药物组合物还包含治疗有效量的一种或多种其他治疗剂。

[0061] 所述药物制剂可方便地以单位剂量形式呈现,且可通过药学领域熟知的任何方法来制备。所有方法均包括将活性成分与载体结合的步骤。一般而言,制剂是通过将活性成分与液态载体或细分散的固体载体或二者均匀且紧密地结合而制备的,然后,必要时,使产物成型为期望的制剂。

[0062] 用于通过吸入而局部递送至肺部的干粉组合物可,例如,以例如明胶的胶囊和药筒或例如层压铝箔的泡罩呈现,用于吸入器或吹入器中。制剂通常包含用于吸入本发明的盐以及合适的粉末基质(载体物质)如乳糖或淀粉的粉末混合物。优选使用乳糖。所述粉末基质可包含其他成分,如防腐剂、稳定剂、吸收促进剂或空气动力学改性剂。

[0063] 各胶囊或药筒通常可含有0.1 μ g至9000 μ g的各治疗活性成分。或者,所述活性成分可不需辅助剂而存在。

[0064] 制剂的包装可适合于单位剂量或多剂量递送。在多剂量递送的情况中,制剂可预先计量或在使用时计量。因此,干粉吸入器分成三类:(a)单剂量、(b)多单位剂量和(c)多次剂量装置。

[0065] 对于第一类吸入器,单剂量已由制造商称量至小容器中,主要是药筒或硬明胶胶囊。因此,在药筒的情况中,单剂量吸入器由包含吸入粉末并计量单剂量的药筒组成。用于吸入的粉末始终位于药筒的底部,在底部具有测量滑块且顶部为盖子的储库中。当使用胶囊作为容器时,必须从独立盒子或容器中取出胶囊并将其插入吸入器的容器区。接下来,需要将胶囊用针或切刀打开或穿孔以允许在吸入期间一部分吸入的空气流穿过胶囊以夹带粉末或借助于离心力经由这些开孔从胶囊中排出粉末。吸入后,需要再次将空胶囊从吸入器中移除。通常,在插入和移除胶囊时需要拆装吸入器,这对某些患者而言是困难且麻烦的。

[0066] 与使用硬明胶胶囊用于吸入粉末相关的其他缺点是:(a)防止从大气中吸收水分的能力弱,(b)与胶囊预先暴露于极端相对湿度(这会引发碎裂或凹陷)后的打开或穿孔有关的问题,以及(c)可能吸入胶囊碎片。此外,对于许多胶囊吸入器,已报导了不完全的排出(例如,Nielsen等,1997)。

[0067] 如WO 92/03175中所述,某些胶囊吸入器具有仓匣,单个胶囊可从所述仓匣被转移至接收室,在接收室内发生穿孔和排空。其他胶囊吸入器具有配有胶囊室的旋转仓匣,可使所述胶囊室与空气导管在一条直线上从而排出剂量(如WO91/02558和GB 2242134)。它们包括多单位剂量吸入器和泡罩式吸入器类型,所述泡罩式吸入器在圆盘或带状物上供应有限数目的单位剂量。

[0068] 与胶囊吸入器相比,泡罩式吸入器提供较好的药物防潮保护。通过在覆盖物以及泡罩箔上进行穿孔或通过剥开覆盖箔来获得粉末。当使用泡罩式带状物代替盘状物时,可增加剂量的数目,但患者更换空带状物不方便。因此,这些具有整体剂量系统——包括用于传送带状物和打开泡罩袋的技术——的装置通常是可抛弃式的。

[0069] 多剂量吸入器不含有预先测定量的粉末制剂。它们由相对大的容器和需由患者操作的剂量测量组件组成。所述容器携带有可通过体积排送从粉末主题单独分离出来的多个剂量。存在多种剂量测量组件,包括可旋转的膜(如,EP0069715)或盘状物(如,GB 2041763、EP 0424790、DE 4239402和EP 0674533)、可旋转的圆筒(如,EP 0166294、GB 2165159和WO

92/09322)及可旋转的锥台(frustum)(如,WO 92/00771),均具有必须填充来自容器的粉末的空腔。其他多剂量装置具有测量活塞,所述测量霍小爱具有局部的或周围的壁凹,以将一定体积的粉末从容器排送至递送室或空气导管中(如,EP 0505321、WO 92/04068和WO 92/04928)或测量滑块,如**Genuair®**装置(以前称为Novolizer SD2FL),其描述于下列专利申请中:WO 97/000703、WO 03/000325和WO 2006/008027。

[0070] 其他治疗剂

[0071] 本发明的盐还可用于与其他已知在治疗上述疾病或紊乱中有效的药物组合。例如,本发明的盐可与以下药物组合:(a)类皮质激素或肾上腺糖皮质激素,(b)抗组胺药,(c)趋化因子受体拮抗剂,如马拉维诺(maraviroc)或恩福韦肽(enfuvirtide),(e)CRTH₂拮抗剂,(f)白三烯受体拮抗剂,(g)JAK抑制剂,如托法替尼(tofacitinib)或INCB018424,(h)Syk抑制剂,(i)磷酸二酯酶IV抑制剂,(j)p38抑制剂,如ARRY-797,(k)PKC抑制剂,如NVP-AEB071,(l)5-脂肪氧合酶激活蛋白抑制剂,如维夫拉朋(veliflapon),(m)5-脂肪氧合酶抑制剂,(n)CYSLTR1拮抗剂,(o)CYSLTR2拮抗剂,(p)BLT1拮抗剂,(q)BLT2拮抗剂,(r)血栓素A₂拮抗剂,如雷马曲班(ramatroban),(s)DP1受体拮抗剂,如拉罗匹仑(laropiprant),(t)DP1受体激动剂,如BW-245C,(u)IP受体激动剂,如RO-1138452,(v)抗-IgE,如奥马珠单抗(omalizumab),(w)IL5抗体,如美泊利单抗(mepolizumab),(x)白三烯形成抑制剂,(y)减充血剂,如麻黄素、左旋甲基安非他命、萘甲唑林、羟甲唑林、苯肾上腺素、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、环己丙甲胺(propylhexedrine)、伪麻黄碱(pseudoephedrine)、脱氧肾上腺素(synephrine)或四氢唑啉(tetrahydrozoline);(z)粘液溶解剂(mucolytic),如乙酰半胱氨酸、溴环己胺醇、溴己胺、羧甲半胱氨酸(carbocysteine)、多米奥醇(domiodol)、依普拉酮(eprazinone)、厄多司坦(erdosteine)、来托司坦(letosteine)、奈替克新(neltenexine)、索布瑞醇(sobrerol)、司替罗宁(stepronin)或硫普罗宁(tiopronin);(aa)镇咳药(antitussive),如右美沙芬(dextromethorphan),(bb)镇痛药,如阿司匹林、扑热息痛、罗非考昔(rofecoxid)、塞来考昔(celecoxib)、吗啡、可待因、氧可酮、氢可酮、二氢吗啡或氟吡汀(flupirtine);以及(cc)祛痰药,如五硫化二锑、愈创木酚磺酸酯(guaiacolsulfonate)、愈创甘油醚(guaiifenesin)、碘化钾或泰洛沙泊(tyloxapol)。

[0072] 因此,本发明的另一实施方案是一种结合物产品,包含(i)至少一种之前定义的盐化合物和(ii)一种或多种如上所述的活性成分,其同时、分别或依序用于治疗人体或动物体。

[0073] 本发明的一个优选实施方案是如上定义的结合物产品,其用于治疗或预防与 β_2 肾上腺素能受体和毒蕈碱拮抗剂两种活性相关的病理学病症、疾病和障碍,特别地,其中所述病理学病症或疾病选自哮喘、急性或慢性支气管炎、肺气肿或慢性阻塞性肺病(COPD),优选哮喘和COPD;以及用于治疗患有与 β_2 肾上腺素能受体和毒蕈碱拮抗剂两种活性相关的病理学病症或疾病的受试者的方法,特别地,其中所述病理学病症或疾病为如上所述;其包括向所述受试者给予有效量的以上定义的结合物产品。

[0074] 如上所述,本发明的盐还可与如上所定义的其他治疗活性剂组合使用。

[0075] 当然,实现治疗效果所需的各活性成分的量随特定的活性成分、给药途径、接受治疗的受试者以及正在治疗的具体障碍或疾病而变化。

[0076] 所述活性成分可一天给予1-6次,足以发挥期望的活性。优选地,所述活性成分一天给予一次或两次。

[0077] 可与本发明的盐化合物组合的合适的PDE4抑制剂的实例是二马来酸苯芬群(benafentrine dimaleate)、依他唑酯(etazolate)、登布茶碱(denbufylline)、咯利普兰(rolipram)、西潘茶碱(cipamfylline)、扎达维林(zardaverine)、阿罗茶碱(arofylline)、非明司特(filaminast)、泰鲁司特(tipelukast)、妥非司特(tofimilast)、吡拉米司特(piclamilast)、托拉芬群(tolafentrine)、mesopram、盐酸屈他维林(drotaverine hydrochloride)、利米司特(lirimilast)、罗氟司特(roflumilast)、西洛司特(cilomilast)、oglemilast、阿普司特(apremilast)、替托司特(tetomilast)、费明斯特(filaminast)、(R)-(+)-4-[2-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苄基)-2-苄乙基]吡啶(CDP-840)、N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[1-(4-氟苄基)-5-羟基-1H-吡啶-3-基]-2-氧代乙酰胺(GSK-842470)、9-(2-氟苄基)-N6-甲基-2-(三氟甲基)腺嘌呤(NCS-613)、N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-8-甲氧基喹啉-5-甲酰胺(D-4418)、3-[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苄基]-6-(乙基氨基)-8-异丙基-3H-嘌呤盐酸盐(V-11294A)、6-[3-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苄基磺酰基]-4-(3-甲氧基苄基氨基)-8-甲基喹啉-3-甲酰胺盐酸盐(GSK-256066)、4-[6,7-二乙氧基-2,3-双(羟甲基)萘-1-基]-1-(2-甲氧基乙基)-吡啶-2-(1H)-酮(T-440)、(-)-反-2-[3'-[3-(N-环丙基氨基甲酰基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-1-基]-3-氟联苯-4-基]环丙烷羧酸(MK-0873)、CDC-801、UK-500001、BLX-914、2-羰基甲氧基-4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苄基)环己-1-酮、顺[4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苄基)环己-1-醇、CDC-801和5(S)-[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苄基]-3(S)-(3-甲基苄基)哌啶-2-酮(IPL-455903)。

[0078] 可与本发明的盐化合物组合的合适的类皮质激素和肾上腺糖皮质激素的实例是泼尼松龙(prednisolone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、dexamethasone cipeccilate、奈非可特(naflocort)、地夫可特(deflazacort)、醋酸卤泼尼松(halopredone acetate)、布地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、氢化可的松(hydrocortisone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、氟轻松(flucinolone acetonide)、醋酸氟轻松(flucinsonide)、氯可托龙戊酸酯(clocortolone pivalate)、甲泼尼龙醋丙酯(methylprednisolone aceponate)、地塞米松棕榈酸酯(dexamethasone palmitoate)、替泼尼旦(tipredane)、醋丙氢可的松(hydrocortisone aceponate)、泼尼卡酯(prednicarbate)、二丙酸阿氯米松(alclometasone dipropionate)、卤米松(halometasone)、磺庚甲泼尼龙(methylprednisolone suleptanate)、莫米松(mometasone)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、利美索龙(rimexolone)、泼尼松龙法呢酯(prednisolone farnesylate)、环索奈德(ciclesonide)、丙酸布替可特(butixocort propionate)、RPR-106541、地泼罗酮丙酸酯(deprodone propionate)、氟替卡松(fluticasone)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、糠酸氟替卡松(fluticasone furoate)、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、氯替泼诺碳酸乙酯(losteprednol etabonate)、丁酸丙酸倍他米松(betamethasone butyrate propionate)、氟尼缩松(flunisolide)、泼尼松(prednisone)、地塞米松磷酸钠(dexamethasone sodium phosphate)、去炎松(triamcinolone)、倍他米松

17-戊酸酯(betamethasone 17-valerate)、倍他米松(betamethasone)、二丙酸倍他米松(betamethasone dipropionate)、21-氯-11 β -羟基-17 α -[2-(甲基硫烷基)乙酰氧基]-4-孕烯-3,20-二酮、去异丁酰基环索奈德(Desisobutyryl ciclesonide)、醋酸氢化可的松(hydrocortisone acetate)、氢化可的松琥珀酸钠(hydrocortisone sodium succinate)、NS-126、波尼松龙磷酸钠(prednisolone sodium phosphate)以及丙丁氢化可的松(hydrocortisone probutate)、波尼松龙偏磺苯甲酸钠(Prednisolone sodium metasulfobenzoate)和丙酸氯氟美松(clobetasol propionate)。

[0079] 可与本发明的盐组合的合适的抗组胺药的实例是噻吡二胺(methapyrilene)、美喹他嗪(mequitazine)、盐酸氮卓斯汀(azelastine hydrochloride)、阿伐斯汀(acrivastine)、二富马酸依美斯汀(emedastine difumarate)、富马酸依美斯汀(emedastine fumarate)、氯雷他定(loratadine)、盐酸二苯环庚啶(cyproheptadine hydrochloride)、盐酸苯海拉明(diphenhydramine hydrochloride)、盐酸多塞平(doxepin hydrochloride)、盐酸异丙嗪(promethazine hydrochloride)、盐酸左卡巴斯汀(levocabastine hydrochloride)、地氯雷他定(desloratadine)、肉桂苯哌嗪(cinnarizine)、盐酸司他斯汀(setastine hydrochloride)、咪唑斯汀(mizolastine)、依巴斯汀(ebastine)、盐酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、盐酸依匹斯汀(epinastine hydrochloride)、盐酸奥洛他定(olopatadine hydrochloride)、苯磺酸贝他斯汀(bepotastine besilate)、盐酸曲普利啶(triprolidine hydrochloride)、富马酸卢帕他定(rupatadine fumarate)、盐酸非索非那定(fexofenadine hydrochloride)、盐酸左旋左西替利嗪(levocetirizine dihydrochloride)、酮替芬(ketotifen)、马来酸哌吡庚啶(azatadine maleate)、马来酸二甲茛定(dimethindene maleate)、富马酸氯马斯汀(clemastine fumarate)、阿卡他定(alcaftadine)、比拉斯汀(bilastine)、盐酸伐匹他定(vapitadine hydrochloride)、AZD-1744、GSK-1004723D、GSK-835726或SUN-1334H。

[0080] 可与本发明的盐组合使用的合适的白三烯拮抗剂的实例是CYSLTR1拮抗剂,如孟鲁司特(montelukast)、普仑司特(pranlukast)或扎鲁司特(zafirlukast);或CYSLTR2拮抗剂,如扎鲁司特或tipilukast。

[0081] 可与本发明的盐组合使用的合适的CRTH₂拮抗剂的实例是雷马曲班(ramatroban)、AMG-009、OC-000459)。

[0082] 可与本发明的盐组合使用的合适的Syk激酶抑制剂的实例是fosfatinib(来自Rigel)、R-348(来自Rigel)、R-343(来自Rigel)、R-112(来自Rigel)、白皮杉醇(piceatannol)、2-(2-氨基乙基氨基)-4-[3-(三氟甲基)苯基氨基]嘧啶-5-甲酰胺、R-091(来自Rigel)、6-[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮苯磺酸酯(来自Rigel的R-406)、1-(2,4,6-三羟基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮、N-[4-[6-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]苯基]-N-甲基乙酰胺(来自Novartis的QAB-205)、CI-1002(来自Pfizer)、VRT-750018(来自Vertex)、PRT-062607、2-[7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]吡啶-3-甲酰胺二盐酸盐(来自Bayer的BAY-61-3606)和AVE-0950(来自Sanofi-Aventis)。

[0083] 与 β 2肾上腺素能受体和毒蕈碱拮抗剂两种活性相关的病理学病症或疾病的治疗

[0084] 本发明的盐、药物组合物和结合物可用于治疗与 β 2肾上腺素能受体和毒蕈碱拮抗

剂两种活性相关的病理学病症或疾病,通常是呼吸道疾病。呼吸道疾病优选为预期使用支气管扩张剂具有有益效果的疾病,例如哮喘、急性或慢性支气管炎、肺气肿或慢性阻塞性肺病(COPD)。更优选哮喘或慢性阻塞性肺病。

[0085] 结合物中的活性化合物与上面所定义的第二种治疗剂,可在同一药物组合物中一起给予,或在不同组合物中用于通过相同或不同的途径而分开、同时、相伴(concomitant)或顺序给予。

[0086] 应理解,在同一时间或非常接近的时间给予所有活性剂。或者,可以在早上服用一种或两种活性剂,在当天较晚的时候服用其他活性剂。或者在另一种情况下,一种或两种活性剂可每日服用两次,其他活性剂可每日服用一次,所述其他活性剂在与所述每日两次剂量中的一次相同的时间服用或单独服用。优选地同时服用至少两种活性剂,更优选地同时服用全部活性剂。优选以混合物给予至少两种、更优选所有的活性剂。

[0087] 优选地,以借助于吸入器,尤其是干粉吸入器来递送的供吸入的组合物的形式给予根据本发明的活性物质组合物,但是,任何其他形式或肠胃外或口服的应用也是可能的。此处,吸入组合物的应用体现了优选的应用形式,特别是在阻塞性肺病的治疗中或者用于治疗哮喘。

[0088] 活性化合物制剂通常包含合适的载体,所述载体可以是用于MDI给药的推进剂或用于通过喷雾器给药的水。所述制剂可包含其他成分如防腐剂(例如,苯扎氯铵、山梨酸钾、苯甲醇)、pH稳定剂(如,酸剂、碱剂、缓冲系统)、等渗稳定剂(例如氯化钠)、表面活性剂和湿润剂(例如,聚山梨醇酯、脱水山梨糖醇酯)和/或吸收促进剂(例如,壳聚糖、透明质酸、表面活性剂)。所述制剂还可包含添加剂来改善其他活性化合物与本发明的盐混合时的溶解度。溶解度增强剂可包含成分如环糊精、脂质体或共溶剂如乙醇、甘油和丙二醇。

[0089] 用于本发明的活性盐的制剂的其他合适的载体可见于Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,Pa., 2000。

[0090] 用于干粉形式的药物组合物的载体通常选自淀粉或药学上可接受的糖,如乳糖或葡萄糖。活性成分相对于载体的量通常在0.001%–99%之间变化。

[0091] 本发明还包括在哺乳动物中治疗与 β_2 肾上腺素能受体和毒蕈碱拮抗剂两种活性相关的疾病或病症的方法,所述疾病或病症通常是呼吸道疾病,如哮喘或慢性阻塞性肺病,该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的本发明的盐、药物组合物或结合物。所述哺乳动物优选是人类。

[0092] 实施例

[0093] 试剂、起始材料和溶剂都购自商业供应商且原样使用。

[0094] 已进行了式(I)化合物的盐与宽范围的药学上可接受的酸(其中,包括富马酸、琥珀酸、硫酸、1-羟基-2-萘甲酸、L-酒石酸、氢溴酸、盐酸、草酸、三苯基乙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘-2-磺酸、糖精、扁桃酸、L-扁桃酸、马来酸、1S-樟脑-10-磺酸、L-苹果酸、L-焦谷氨酸和萘-1,5-二磺酸)在不同的药学上可接受的溶剂(其中,包括丙酮、乙酸乙酯、异丙醇、2-丁醇、乙醇、氯仿、甲醇和四氢呋喃或其混合物)中的结晶实验。

[0095] 从甲磺酸、对甲苯磺酸和萘-2-磺酸获得的盐是固体,但结晶度非常低。从扁桃酸和L-扁桃酸获得的盐为油状或无定形固体。另一方面,从盐酸和氢溴酸获得的盐不稳定。

[0096] 只有本发明的盐是结晶状的。除了这种结晶特性,盐既不吸湿也不潮解,并具有相对高的熔点,使其可被微粉化并具有长期稳定性。

[0097] 以下实施例描述制备本发明的加成盐的特别好的方法。

[0098] 使用配有Bruker Diamond单反射ATR系统、中红外源作为激发源及DTGS检测器的Bruker α 光谱仪或配有Diamond单反射ATR系统、中红外源作为激发源及DTGS检测器的Perking Elmer,图谱I光谱仪记录FTIR图谱。在4000-400 cm^{-1} 范围内、4 cm^{-1} 的分辨率下,在32次扫描中采集图谱。

[0099] 在Mettler Toledo DSC822e中或使用DSC-821Mettler-Toledo(序列号5117423874)记录DSC分析。在Mettler Toledo DSC822e装置的情况下,称量1-3mg样品(使用微量天平MX5,Mettler)置于具有针孔盖子的40 μl 铝坩埚中,在氮气流中(50ml/min)以10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的加热速率从30 $^{\circ}\text{C}$ 加热到300 $^{\circ}\text{C}$ 。采用软件STARe进行数据收集和评估。在DSC-821Mettler-Toledo(序列号5117423874)装置的情况下,称量样品置于铝盘中,在样品上面放置一个铝质具针孔的盖子,并用黄铜棒压扁。在25 $^{\circ}\text{C}$ 下平衡样品,并以10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率加热到300 $^{\circ}\text{C}$ 。采用铟和锌标准品校准该仪器。

[0100] 在Mettler Toledo SDTA851e中记录热重量分析。称量1-3mg样品(使用微量天平MX5,Mettler)置于具有针孔盖子的40 μl 铝坩埚中,并在氮气流中(50ml/min)以10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率加热到30-300 $^{\circ}\text{C}$ 之间。用软件STARe进行数据收集和评估。

[0101] 质子核磁共振分析是在Bruker Avance 500Ultrashield核磁共振波谱仪、配有低温探针的Varian VNMRs 600MHz和Varian Mercury-plus 400MHz中记录的。将8-10mg样品溶于0.5ml氘代溶剂中采集波谱。

[0102] 为了采集所得固体的粉末衍射图,在标准样品试架中使用聚乙酸酯箔制备大约20mg未经处理的样品。

[0103] 粉末衍射图是在Bruker D8Advance Series 2 θ/θ 粉末衍射系统中采集的,该系统使用透射几何学中的CuK α 1-辐射(1.54060 \AA)。该系统配置有V \check{A} NTEC-1单光子计数PSD、锗单色器、90位的自动变换样品台、固定的发散狭缝和径向梯台。所使用的程序:采用DIFFRAC加XRD Commander V.2.4.1收集数据,采用EVA V.12.0评估。

[0104] 也在配有Cu X-射线源的Bruker X-射线粉末衍射仪、模型D2Phaser上进行了粉末衍射图。该方法在5-40度 2θ 之间,间隔大小为0.01度 2θ ,在各间隔使用Lynxeye检测器以0.4秒的收集时间进行。

[0105] 实施例1——反-4-[{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}(甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噁吩基)乙酸酯糖精盐的制备

[0106] 1.1由其氢氟酸盐制备反-4-[{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}(甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噁吩基)乙酸酯的游离碱。

[0107] 将0.92g的反-4-[{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}(甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噁吩基)乙酸酯二氢氟化物悬浮在10ml的饱和碳酸氢钠溶液。加入40ml的THF,将该混合物在室温搅拌10分钟。在真空中去除溶剂(浴温:40 $^{\circ}\text{C}$),并用50ml THF处理残余物。加入一茶勺

Celite[®]并用硫酸钠干燥后,将固体过滤。将滤液浓缩,得到0.9g游离碱。

[0108] 1.2制备反-4-[[3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基](甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯糖精盐的无定形形式。

[0109] 在60°C,将反-4-[[3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基](甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯(100mg)溶解在异丙醇(6mL)中。将糖精(50mg)直接加至溶液中。将得到的混悬液搅拌1小时,冷却到室温并在真空中过滤。得到淡黄色无定形固体。产量86mg(70%)。

[0110] 2.3由无定形形式制备反-4-[[3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基](甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯糖精盐的结晶盐。

[0111] 将反-4-[[3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基](甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯的非结晶糖精盐(60mg,0.081mmol)悬浮于乙醇(1mL)并在70°C搅拌2小时。将混悬液冷却到室温,将所得灰白色粉末滤出,真空下在60°C干燥过夜。产量:50mg(85%)。

[0112] 2.4直接制备反-4-[[3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基](甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯糖精盐的结晶盐。

[0113] 2.4.1使用无水乙醇作为溶剂。

[0114] 将15.64mg糖精溶于0.544mL无水乙醇的溶液加至60.42mg反-4-((3-(5-((2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙氨基)-甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)丙基)(甲基)-氨基)环己基2-羟基-2,2-二(噻吩-2-基)乙酸盐于0.302mL无水乙醇的热混合物中。将混合物在65°C加热4小时。在盐形成后,然后将混合物冷却、过滤、洗涤并在真空中干燥。得到56.4mg(74.8%产率)的标题产物。96%的乙醇亦可用作溶剂。

[0115] 2.4.2使用EtOH/乙酸乙酯作为溶剂

[0116] 将110mg糖精溶于2mL EtOH 96%-乙酸乙酯(3:1)混合物的溶液加到410mg反-4-((3-(5-((2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙氨基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)丙基)(甲基)-氨基)环己基2-羟基-2,2-二(噻吩-2-基)乙酸酯于6.5mL 96%乙醇的热混合物中。将混合物在65°C加热3.5小时。在盐形成后,随后将混合物冷却、过滤、洗涤并在真空中干燥。367mg(71.9%产率)。

[0117] 图1显示该糖精盐的粉末X-射线衍射(PXRD)图。观察到大量的峰,因此证实了该盐的结晶性。表1给出了XRPD角和相对强度的总结。

[0118] 表1

衍射角($^{\circ}2\theta$)	d 值(\AA)	相对强度(%)
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

[0120] 图2对应糖精盐的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱。其清楚地表示1:1的游离碱/糖精的化学计量比,如从对应于糖精分子的芳香环的质子的积分值与母体结构的羟基基团的单个质子的积分值的比较中所推断的。

[0121] $^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{MeOD-}d_4)(\delta_{\text{ppm}}): 1.3-1.6(\text{m}), 1.95(\text{m}, 2\text{H}), 2.13(\text{m}, 2\text{H}), 2.35-2.45(\text{m}, 3\text{H}), 2.53(\text{s}, 3\text{H}), 2.78-2.93(\text{m}, 3\text{H}), 3.17(\text{m}, 2\text{H}), 4.36(\text{s}, 2\text{H}), 4.81(\text{m}, 1\text{H}), 4.87(\text{t}, 2\text{H}), 5.42(\text{dd}, 1\text{H}), 6.62(\text{d}, 1\text{H}), 7.04(\text{dd}, 2\text{H}), 7.07(\text{d}, 1\text{H}), 7.11(\text{d}, 1\text{H}), 7.20(\text{dd}, 2\text{H}), 7.32(\text{d}, 1\text{H}), 7.44(\text{dd}, 2\text{H}), 7.71(\text{s}, 1\text{H}), 7.75(\text{m}, 2\text{H}), 7.84(\text{m}, 2\text{H}), 7.91(\text{d}, 1\text{H}), 8.16(\text{d}, 1\text{H}), 8.33(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0122] 图3显示热重量(TG)分析:一直无明显改变直到约130-140 $^{\circ}\text{C}$ (明显的斜度和质量损失)。在140 $^{\circ}\text{C}$ 之前,特别是在80-100 $^{\circ}\text{C}$ 的温度范围时,样品没有显示任何变化。这说明没有溶剂/水释放,因此证明样品没有吸湿性。

[0123] 另一方面,差示扫描量热法(DSC)仅示出了在约170 $^{\circ}\text{C}$ 开始的强吸热曲线,说明盐的可能的分解。这说明在170 $^{\circ}\text{C}$ 之下,样品不转变为任何其他的多晶型物并且不经历任何分解,从而证明其高稳定性。

[0124] 实施例2——反-4-[[3-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}(甲基)氨基]环己基羟基

(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐的制备

[0125] 1.1由其氢氟酸盐制备反-4-[{3-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}(甲基)氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯的游离碱。

[0126] 向125mg(0.153mmol)反-4-[{3-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}(甲基)氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯二氢氟化物于7ml CHCl₃的混悬液中加入17ml饱和NaHCO₃水溶液。将混合物在室温下搅拌5分钟。固体变成油状,缓慢加入CHCl₃/MeOH(10:1)溶液直到观察到溶解(加入的总体积为28ml)。将各相分离,用CHCl₃/MeOH(10:1)溶液再次萃取水相(20ml,10ml)。将有机相合并,用MgSO₄干燥,过滤并在减压条件下浓缩溶剂,得到121mg游离碱的黄色干燥泡沫。

[0127] 1.2直接制备结晶的反-4-[{3-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}(甲基)氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐。

[0128] 将108mg反-4-[{3-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}(甲基)氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯游离碱(0.14mmol)溶解在4.5ml四氢呋喃中,加入2.5ml乙醇。将溶液过滤通过0.45μm针筒过滤器,除去非常少量的混浊。向滤液的0.7ml的等分试样(0.014mmol的游离碱)中逐滴加入1.8mg富马酸(0.0155mmol,1.11eq)于0.37ml EtOH的溶液并间或摇动。在加入第一滴酸溶液后开始形成白色混浊,然后沉淀物逐渐增加。将混合物在室温静置96小时。过滤白色固体,用乙醇/二乙醚(1:1)溶液并随后用二乙醚洗涤,在氮气压力下干燥后,得到7.5mg标题盐(60.1%)。

[0129] 图4示出了富马酸盐的粉末X-射线衍射(PXRD)图。观察到一些非常强的峰,从而证明盐的结晶性。表2给出了XRPD角和相对强度的总结。

[0130] 表2.

	衍射角(°2θ)	d 值(Å)	相对强度(%)
[0131]	19.65	4.51	7.1
	21.71	4.09	97.6
	24.10	3.69	29.2

[0132] 图5对应于富马酸盐的¹H-NMR图谱。其清楚表示1:1游离碱/富马酸的化学计量比,如从对应于富马酸分子的质子的积分值与母体结构的二氢喹啉基团的单个质子的积分值的比较中所推断的。

[0133] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 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=10.2Hz,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=9.8Hz,1H),

10.36(br.s.,1H).

[0134] 图6示出了富马酸盐的DSC分析,显示仅在134°C有最大的热吸收曲线,表示盐的可能的熔化/分解。这说明在低于134°C时,样品不转化为任何其它多晶型物,且不进行任何分解,从而证明其高稳定性。

[0135] 图7示出了富马酸盐的TG分析。没有观察到明显变化直到约140°C,其中盐分解。

[0136] 引用以下剂型作为组合物(制剂)实施例:

[0137] 组合物实施例1

[0138] 制剂实施例1(使用DPI的吸入制剂)

[0139]

成分	量
----	---

[0140]

反-4-[[3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}(甲基)-氨基]环己基 羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯糖精盐(微粒化的)	15 mg
乳糖	3000 mg

[0141] 制剂实施例2(使用DPI的吸入制剂)

[0142]

成分	量
反-4-[[3-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}(甲基)氨基]环己基 羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐(微粒化的)	15 mg
乳糖	3000 mg

[0143] 制剂实施例3(用于MDI的制剂)

[0144]

成分	量
反-4-[[3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基](甲基)-氨基]环己基 羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯糖精盐(微粒化的)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷	适量至200 ml

[0145] 制剂实施例4(用于MDI的制剂)

[0146]

成分	量
反-4-[[3-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二	10 g

[0147]

氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基](甲基)氨基]环己基 羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐(微粒化的)	
1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷	适量至200 ml

反-4-[3-[5-[5-((1(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基](甲基)氨基]环己基羧基(二-2-噻吩基)乙酸酯精盐的粉末X-射线衍射 (PXRD) 图。

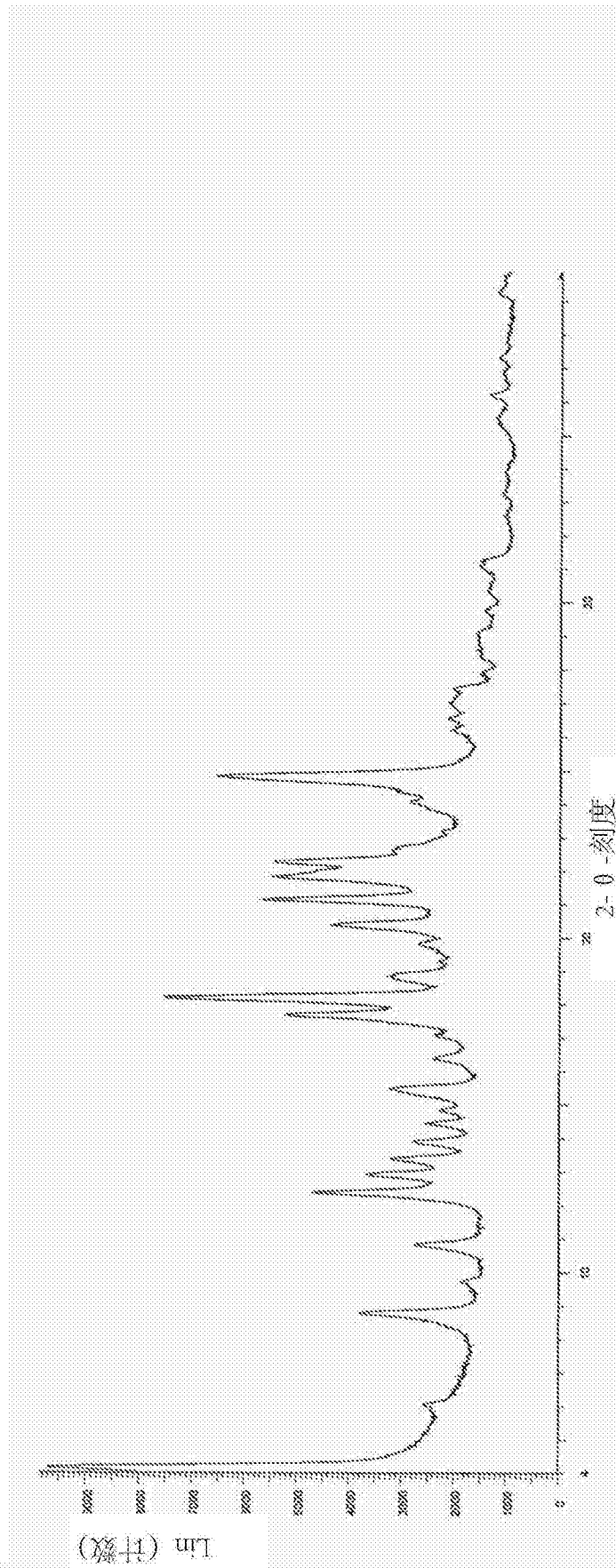


图1

反-4-[{3-[5-({1(2R)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}(甲基)氨基]环己基)噻吩基(二-2-噻吩基)乙酸酯精盐的¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d4)

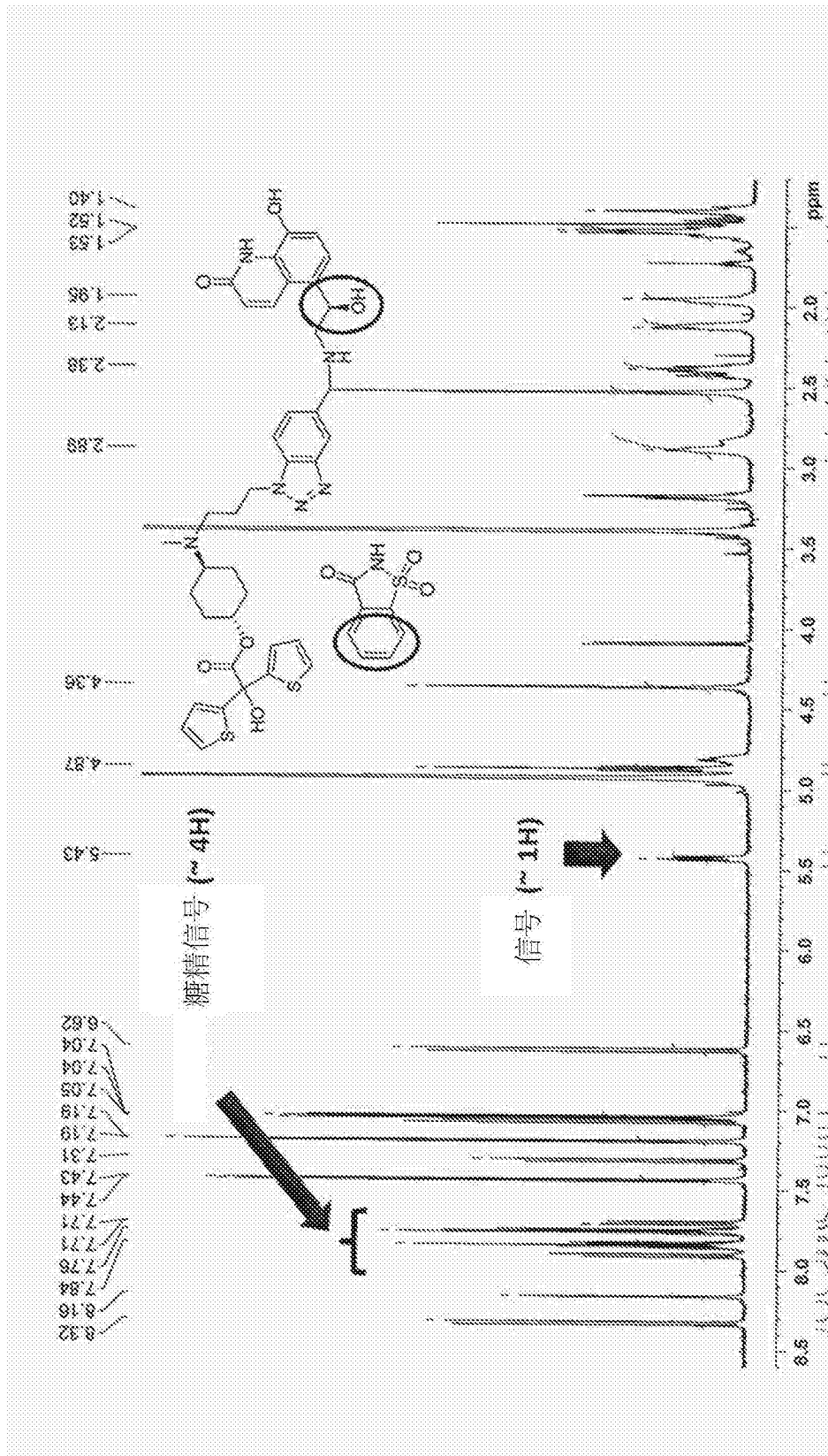


图2

反-4-[[3-[5-[[{(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基]-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基]氨基]环己基羧基(二-2-噁吩基)乙酸酯糖精盐的热重(TG)分析和差示扫描量热法(DSC)分析。

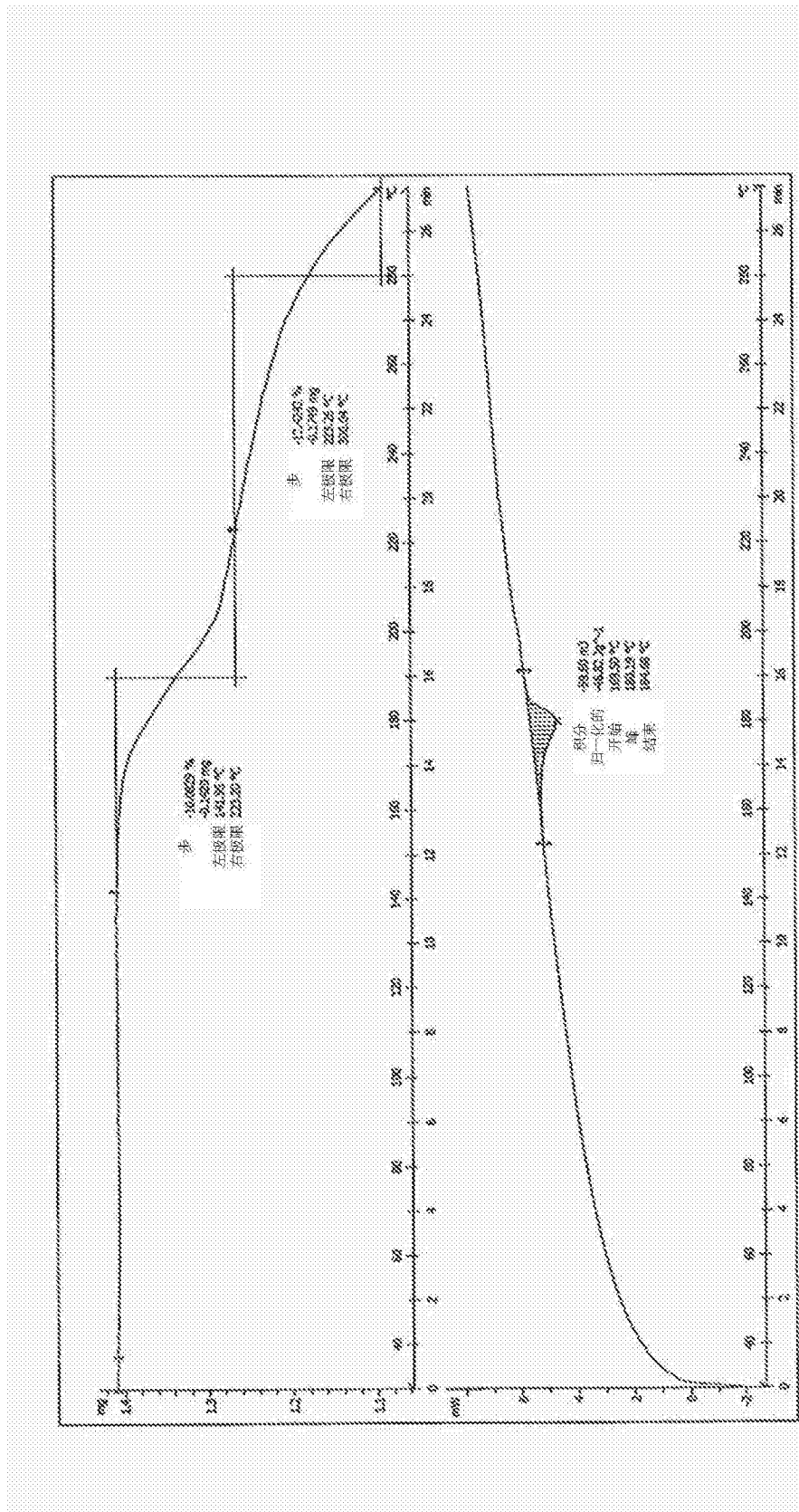


图3

反-4-[[3-[6-[[1(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基]-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基(甲基)-氨基]环己基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐的X-射线衍射 (PXRD) 图。

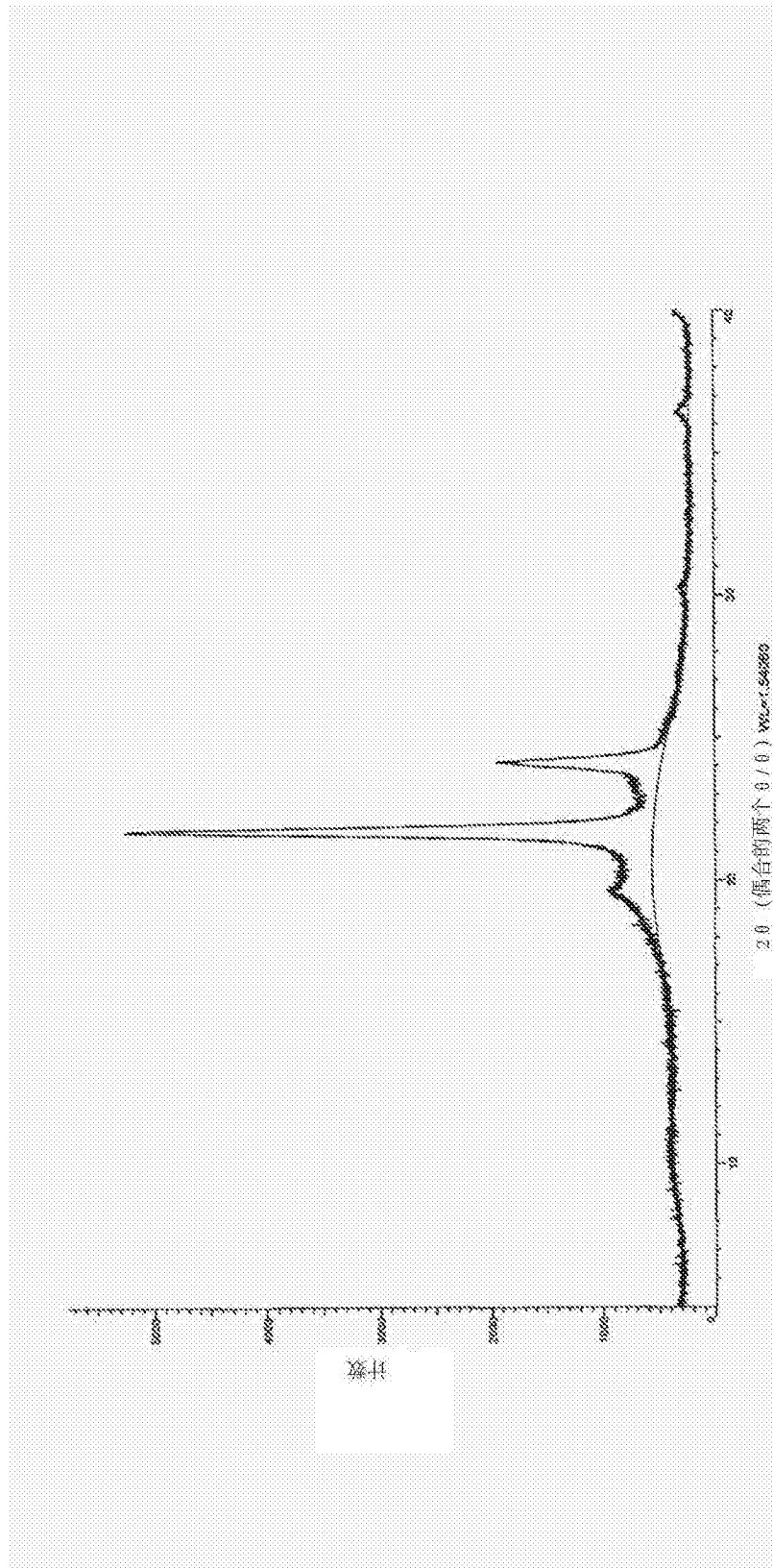


图4

反-4-[[3-[6-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基]氨基]环己基羧基(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐的¹H-NMR图谱(400 MHz, d6-DMSO)。

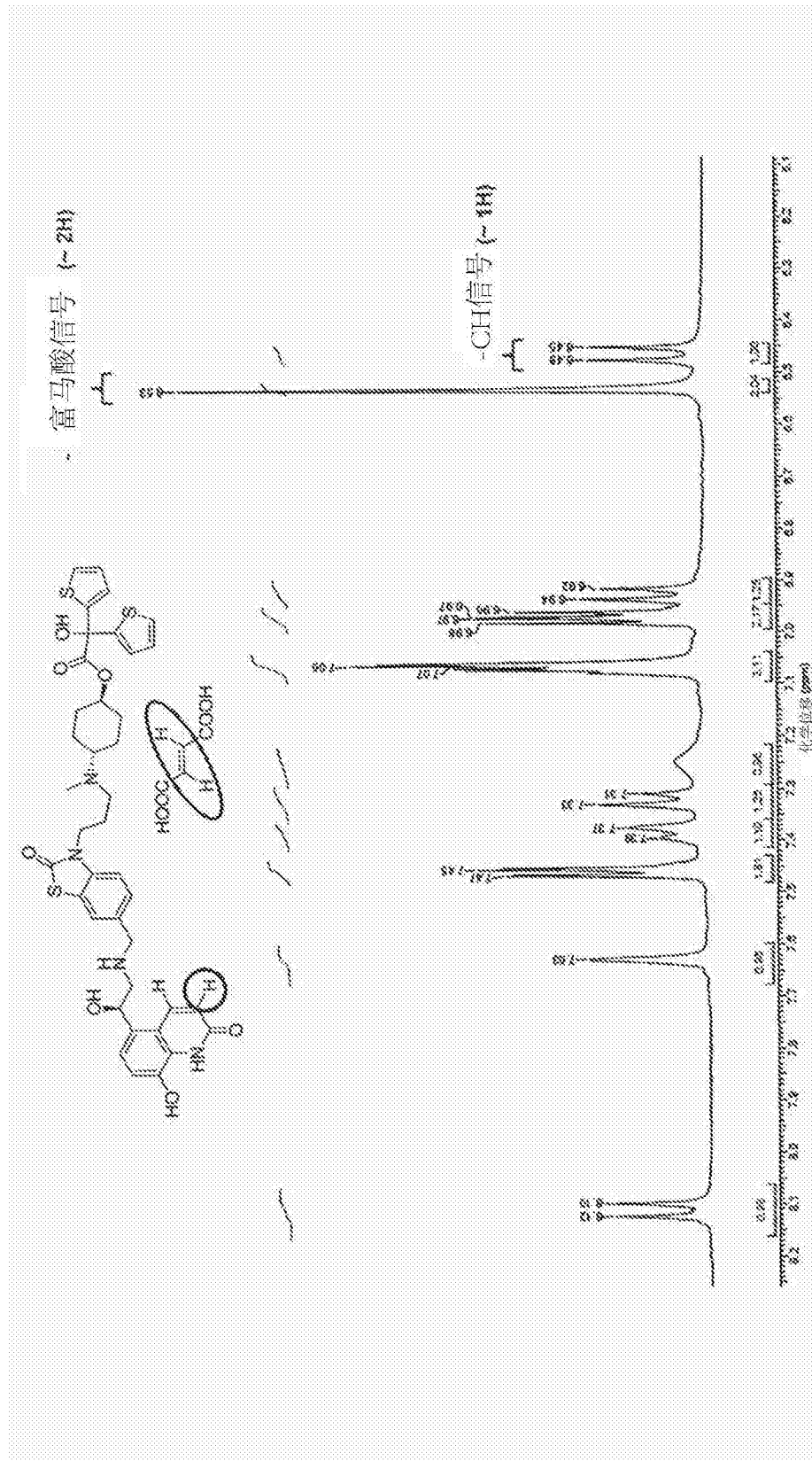


图5

反-4-[{3-[6-({(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}(甲基)-氨基]环己基羧基(二-2-噻吩基)乙酸酯富马酸盐的DSC分析

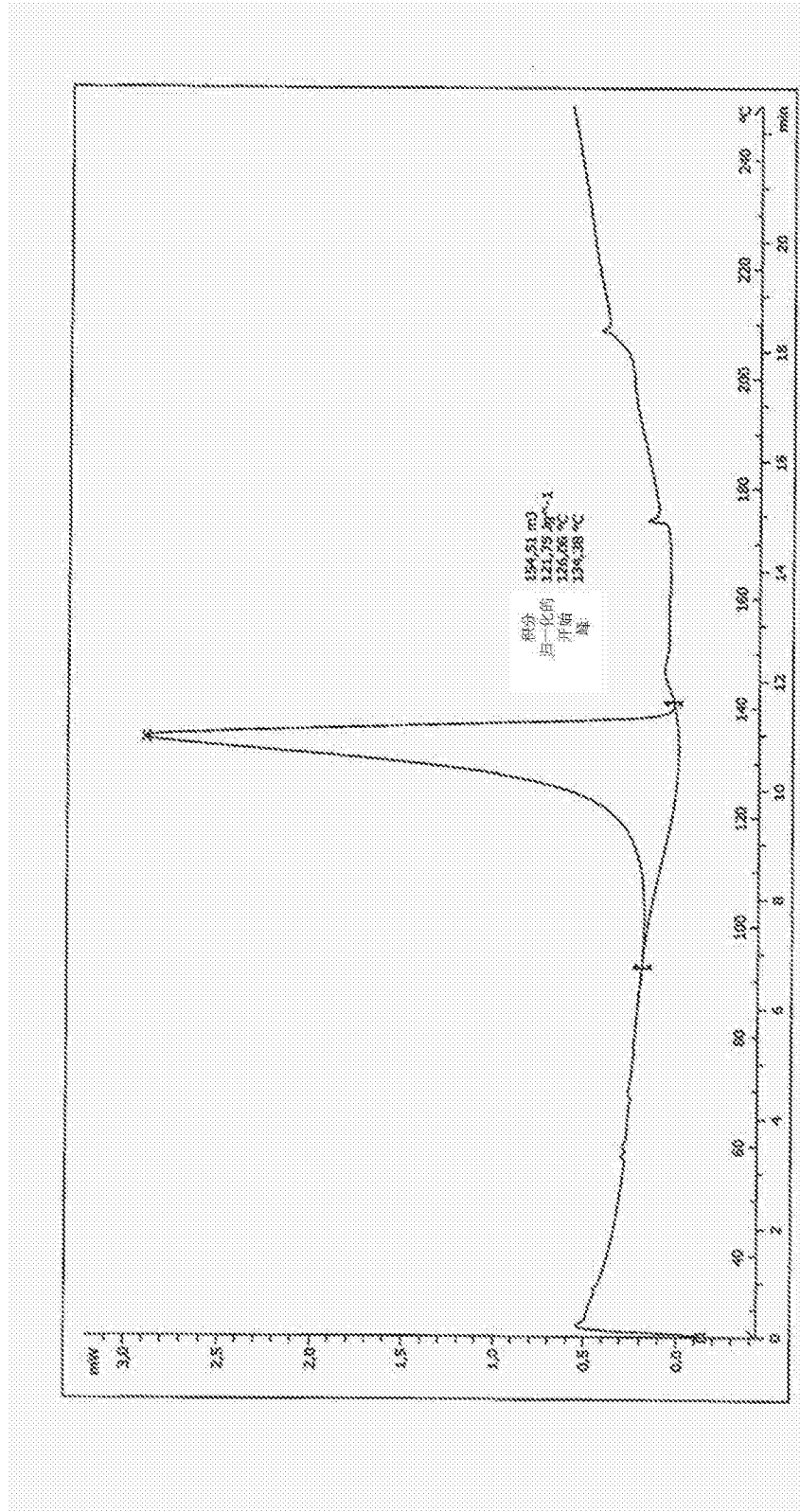


图6

反-4-[[3-[6-((1(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基(甲基)-氨基]环己基]乙酸钠富马酸盐的TG分析。

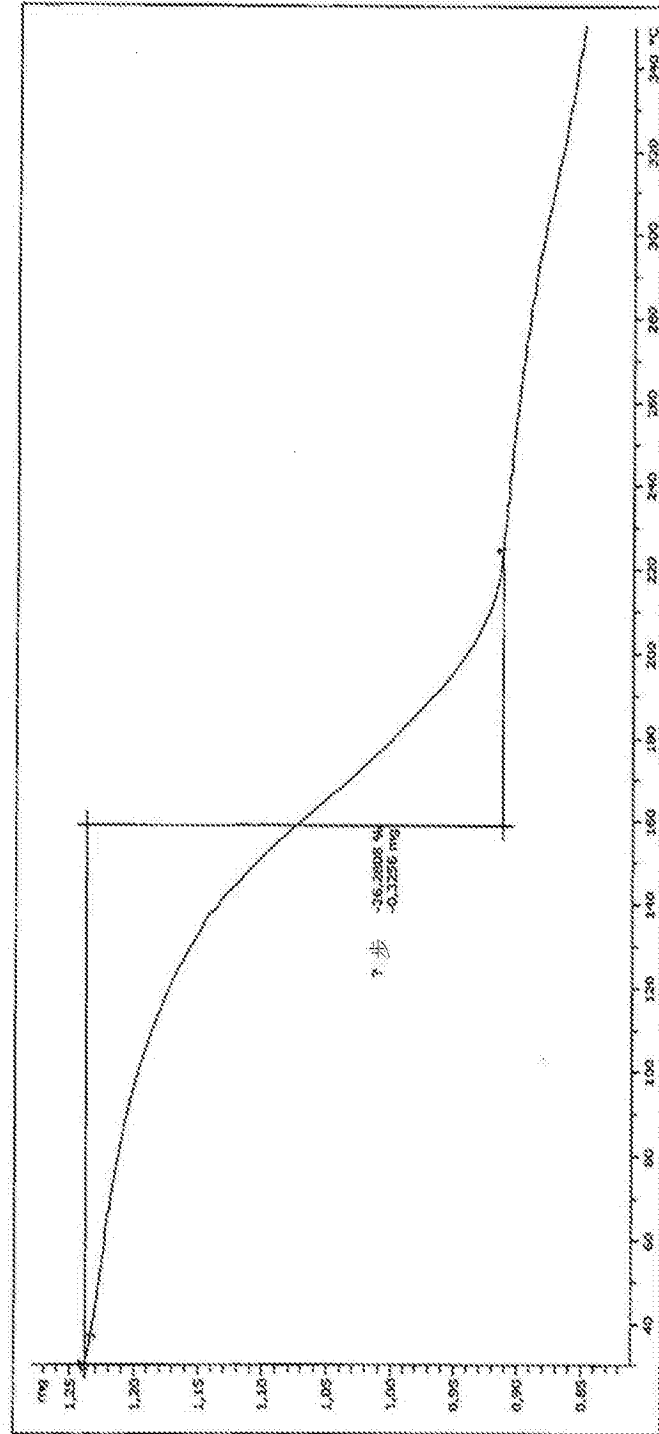


图7