

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-510189  
(P2018-510189A)

(43) 公表日 平成30年4月12日(2018.4.12)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 453/02</b> (2006.01)	C07D 453/02	4C064
<b>A61K 31/439</b> (2006.01)	A61K 31/439	4C076
<b>A61K 9/14</b> (2006.01)	A61K 9/14	4C086
<b>A61K 9/08</b> (2006.01)	A61K 9/08	
<b>A61K 9/10</b> (2006.01)	A61K 9/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-551330 (P2017-551330)	(71) 出願人	315015195 ホビオネ サイエンティア リミテッド アイルランド国 シーオー コーク リン ガスキディー ローベッグ
(86) (22) 出願日	平成28年3月30日 (2016.3.30)	(74) 代理人	100091443 弁理士 西浦 ▲嗣▼晴
(85) 翻訳文提出日	平成29年11月29日 (2017.11.29)	(74) 代理人	100130720 弁理士 ▲高▼見 良貴
(86) 國際出願番号	PCT/GB2016/050888	(74) 代理人	100130432 弁理士 出山 匠
(87) 國際公開番号	W02016/156836	(72) 発明者	メンデス, ジタ ポルトガル国, 1000-260 リスボン, アヴ デ ロマ 5, 5° デ
(87) 國際公開日	平成28年10月6日 (2016.10.6)		
(31) 優先権主張番号	108370		
(32) 優先日	平成27年3月30日 (2015.3.30)		
(33) 優先権主張国	ポルトガル(PT)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アクリジニウム臭化物の製造方法

## (57) 【要約】

2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジエイン - 2 - イル酢酸 1 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクト - 3 (R) - イルメチルエステルと、3 - フエノキシプロピルプロミドとを反応させることで、( 3 R ) - 3 - [ 2 - ヒドロキシ (ジ - 2 - チエニル) アセトキシ ] - 1 - ( 3 - フエノキシプロピル ) - 1 - アザニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタンプロミド (アクリジニウム臭化物) を製造する製造方法であって、反応は、アミド基、及び / または、スルホキシド基を有する溶媒の群から選択される溶媒または溶媒の混合物中で行われることを特徴とする製造方法を提供する。また、 $7.7 \pm 0.2^{\circ} 2$  ,  $10.4 \pm 0.2^{\circ} 2$  ,  $13.2 \pm 0.2^{\circ} 2$  ,  $13.8 \pm 0.2^{\circ} 2$  ,  $19.9 \pm 0.2^{\circ} 2$  ,  $20.3 \pm 0.2^{\circ} 2$  ,  $20.8 \pm 0.2^{\circ} 2$  ,  $24.2 \pm 0.2^{\circ} 2$  ,  $25.7 \pm 0.2^{\circ} 2$  ,  $26.1 \pm 0.2^{\circ} 2$  ,  $29.2 \pm 0.2^{\circ} 2$  ,  $30.8 \pm 0.2^{\circ} 2$  にピークを有する粉末 X R P D パターンを特徴とする結晶性アクリジニウム臭化物を提供する。医薬組成物は、本発明によるアクリジニウム臭化物及び医薬上許容される添加物を含む。

【選択図】 図 1

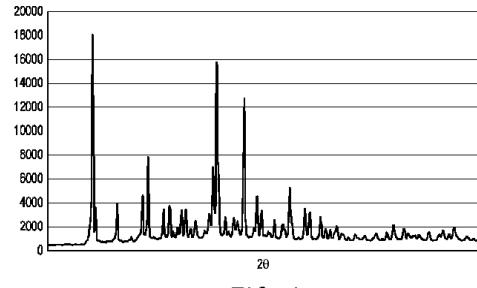


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イル酢酸1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3(R)-イルメチルエステルと、3-フェノキシプロピルブロミドとを反応させることで、(3R)-3-[2-ヒドロキシ(ジ-2-チエニル)アセトキシ]-1-(3-フェノキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンブロミド(アクリジニウム臭化物)を製造する製造方法であって、

前記反応は、アミド基、及び/または、スルホキシド基を有する溶媒の群から選択される溶媒または溶媒の混合物中で行われることを特徴とする製造方法。

## 【請求項 2】

反応温度が100未満、好ましくは50未満である請求項1に記載の製造方法。

## 【請求項 3】

反応温度が約30～約20、好ましくは約30である、請求項1または2に記載の製造方法。

## 【請求項 4】

反応温度が約20である、請求項1乃至3のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【請求項 5】

前記反応が、不活性ガスのフロー中で、好ましくは乾燥不活性ガスのフロー中で、好ましくは乾燥窒素、乾燥ヘリウムまたはそれらの混合物のフロー中で行われる、請求項1乃至4のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【請求項 6】

前記反応が、大気圧より低い圧力で行われる請求項1乃至5のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【請求項 7】

反応混合物から、形成されたアルコールが除去される請求項1乃至6のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【請求項 8】

前記溶媒が、DMFである、または、DMFを含有する溶媒の混合物である請求項1乃至7のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【請求項 9】

前記溶媒がDMAである、または、DMAを含有する溶媒の混合物である請求項1乃至8のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【請求項 10】

前記溶媒がDMSOである、または、DMSOを含有する溶媒の混合物である請求項1乃至9のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【請求項 11】

(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルヒドロキシ(ジ-2-チエニル)エステルに対する3-フェノキシプロピルブロミドのモル当量の比が、1.2～2.0の範囲である請求項1乃至10のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【請求項 12】

前記範囲が1.5～2.0、好ましくは1.8である請求項11に記載の製造方法。

## 【請求項 13】

反応時間が、8時間以下である請求項1乃至12のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【請求項 14】

前記反応時間が、6時間以下であり、より好ましくは4時間以下である請求項13に記載の製造方法。

## 【請求項 15】

DMSO中に生成物を溶解させ、共溶媒としてアセトニトリルを使用して精製生成物を沈殿させることにより、アクリジニウム臭化物を精製するステップをさらに含む請求項1乃至14のいずれか1項に記載の製造方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 1 6】**

得られたアクリジニウム臭化物が結晶性である請求項 1 乃至 1 5 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

**【請求項 1 7】**

$7.7 \pm 0.2^\circ 2$  ,  $10.4 \pm 0.2^\circ 2$  ,  $13.2 \pm 0.2^\circ 2$  ,  $13.8 \pm 0.2^\circ 2$  ,  $19.9 \pm 0.2^\circ 2$  ,  $20.3 \pm 0.2^\circ 2$  ,  $20.8 \pm 0.2^\circ 2$  ,  $24.2 \pm 0.2^\circ 2$  ,  $25.7 \pm 0.2^\circ 2$  ,  $26.1 \pm 0.2^\circ 2$  ,  $29.2 \pm 0.2^\circ 2$  ,  $30.8 \pm 0.2^\circ 2$  にピークを有する粉末 X R P D パターンを特徴とする結晶性アクリジニウム臭化物。

**【請求項 1 8】**

T G A による重量減少がないことをさらに特徴とする請求項 1 7 に記載のアクリジニウム臭化物。 10

**【請求項 1 9】**

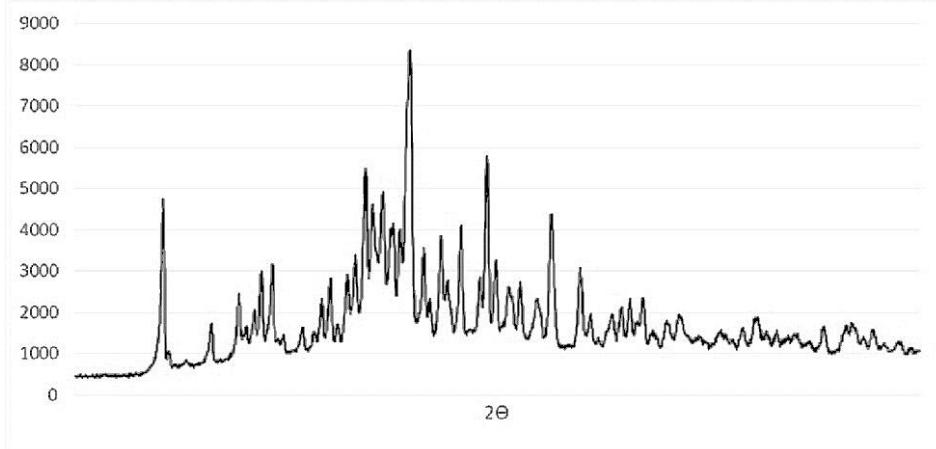
さらに、228 に吸熱ピークを有する D S C サーモグラムを特徴とする請求項 1 7 または 1 8 に記載のアクリジニウム臭化物。

**【請求項 2 0】**

得られたアクリジニウム臭化物が、結晶性物質と非晶質物質との混合物である請求項 1 乃至 1 6 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

**【請求項 2 1】**

以下に示す粉末 X R P D パターンを特徴とする請求項 2 0 に記載の製造方法により任意に得られるアクリジニウム臭化物の結晶性及び非晶質の混合物。 20

**【化 1】****【請求項 2 2】**

材料の全質量に対する非晶質アクリジニウム臭化物の割合が、20 質量パーセント濃度以下、好ましくは 10 質量パーセント濃度以下である請求項 1 7 , 1 8 または 1 9 に記載の結晶形態。

**【請求項 2 3】**

アクリジニウム臭化物の製造方法であって、  
溶媒または溶媒の混合物中で、アクリジニウム臭化物の溶液を乾燥させる乾燥工程を含み、 40

前記乾燥工程は、好ましくは噴霧乾燥によって乾燥させる製造方法。

**【請求項 2 4】**

前記溶媒または前記溶媒の混合物が、スルホキシドの群から選択される請求項 2 3 に記載の製造方法。

**【請求項 2 5】**

前記溶媒の混合物が、スルホキシドの群から選択された少なくとも 1 つの溶媒を含む請求項 2 3 または 2 4 に記載の製造方法。

**【請求項 2 6】**

前記溶媒の混合物が、D M S O を含む請求項 2 3 , 2 4 または 2 5 に記載の製造方法。 50

## 【請求項 27】

前記溶媒の混合物が、DMSOである請求項23, 24, 25または26に記載の製造方法。

## 【請求項 28】

請求項17乃至19、または、請求項21乃至22のいずれか1項に記載のアクリジニウム臭化物、または、請求項1乃至16、または、請求項23乃至27のいずれか1項に記載の製造方法によって得られたアクリジニウム臭化物と、医薬上許容される医薬品添加物とを含む医薬組成物。

## 【請求項 29】

乾燥粉末、溶液または懸濁液の形態での吸入のための請求項28に記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 30】

医薬上許容される医薬品添加物が、乾燥粉末担体であり、乾燥粉末製剤の形態の請求項28に記載の医薬組成物。

## 【請求項 31】

前記アクリジニウム臭化物が、他の医薬上許容される塩形態のアクリジニウムで置き換えられている請求項28乃至30のいずれか1項に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 32】

前記医薬上許容される担体が、ラクトースまたは-ラクトース・一水和物である請求項30または31に記載の医薬組成物。

## 【請求項 33】

請求項17乃至19、または、請求項21乃至22のいずれか1項に記載のアクリジニウム臭化物、請求項1乃至16、または、請求項23乃至27のいずれか1項に記載の製造方法によって得られたアクリジニウム臭化物、または、請求項28乃至32のいずれか1項に記載の医薬に使用される医薬組成物であり、好ましくは、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療に使用するもの。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、アクリジニウム塩(aclidinium salts)、特にアクリジニウム臭化物(aclidinium bromide)の製造方法に関する。本発明はまた、乾燥粉末、溶液または懸濁液の形態のアクリジニウムを含む医薬組成物に関する。

30

## 【背景技術】

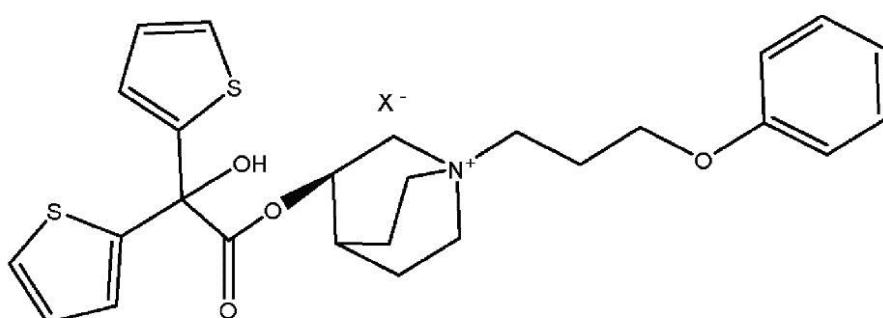
## 【0002】

本発明は、アクリジニウム塩の新規な製造方法に関する。アクリジニウムの化学名は、(3R)-3-[2-ヒドロキシ(ジ-2-チエニル)アセトキシ]-1-(3-フェノキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン((3R)-3-[2-hydroxy(di-2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane)である。アクリジニウム塩の構造を以下に示す(1)。

## 【0003】

## 【化1】

40



50

X<sup>-</sup>は、薬学的に許容されるアニオン(anion)、例えば臭化物(bromide)、塩化物(chloride)またはヨウ化物(iodide)である。

【0004】

好みしい塩は、アクリジニウム臭化物、第四級アンモニウム塩(tertiary ammonium salt)である。

【0005】

アクリジニウム臭化物は、白色からオフホワイトの結晶性粉末である。活性型(active form)は、R-異性体(R-isomer)であり、S-異性体(S-isomer)は、イン・ビトロ(in vitro)でムスカリン性受容体(muscarinic receptors)に対して小さな親和性(affinity)を有し、アセチルコリン誘発性の気管支収縮(acetylcholine induced bronchoc onstriction)に限定された効果を有する。薬物は、微粉化した(micronized)アクリジニウム臭化物と ラクトース・一水和物(-lactose monohydrate)との混合物からなる吸入粉末(inhalation powder)として処方される。

【0006】

アクリジニウム臭化物は、ムスカリン・アンタゴニスト(muscarinic antagonist)であり、Bretaris Genuair(EU加盟国)、Tudorza Pressair(米国およびカナダ)、Eklira Genuair(英国)として商業的に入手可能である。

【0007】

本組成物及び製造方法は、国際公開第01/04118号(特許文献1)に記載されている。その後、改良された製造方法が、国際公開第2008/009397号(特許文献2)に記載されており、また、J.Med.Chem. 2009, 52, 5076-5092(非特許文献1)の記事にも記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際公開第01/04118号

【特許文献2】国際公開第2008/009397号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】J.Med.Chem. 2009, 52, 5076-5092

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

国際公開第01/04118号に開示されたアクリジニウム臭化物の製造方法は、2つの主な欠点を有する:

- ・潜在的な遺伝毒性試薬(potential genotoxic reagent)である3-フェノキシプロピルブロミドを過剰に使用する - 当量(equivalents) 5
- ・反応時間が長い - 72時間。

【0011】

国際公開第2008/009397号に開示された製造方法は、特定の溶媒の群を使用し、3-フェノキシプロピルブロミドの使用量を減らし、最終生成物内のこの試薬の含有量を制御することでこれらの欠点を克服することである。

【0012】

この方法は、試薬3-フェノキシプロピルブロミドの量を減らしながら、特定の溶媒(50 ~ 210 の間の沸点を有するケトンまたは環状エーテル)を使用して、反応時間を8時間に短縮することができる。しかしながら、これは還流(reflux)の下で反応を実施する必要がある。

【0013】

さらに、考慮した溶媒が50 ~ 210 の間の沸点を有することを考慮すると、場合

10

20

30

40

50

によっては反応温度が非常に高くなればならず、製造方法に余計な操作上の問題が生じる。

【0014】

本発明者らは、上述の欠点を最小化または排除しながら、高い化学的純度 (chemical purity)、99.0%を超える、好ましくは99.5%を超える、安定的に (consistently) 生成物を提供する製造方法、及び、安定した (consistent) 多形体を発明した。本発明の方法はまた、制御された粒子サイズを有する生成物の製造を可能にする。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明の1つの態様によれば、2-ヒドロキシ-2,2-ジエン-2-イル酢酸1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3(R)-イルメチルエステルと、3-フェノキシプロピルプロミドとを反応させることで、(3R)-3-[2-ヒドロキシ(ジ-2-チエニル)アセトキシ]-1-(3-フェノキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド(アクリジニウム臭化物)を製造する製造方法であって、反応は、アミド基、及び/または、スルホキシド基を有する溶媒の群から選択される溶媒または溶媒の混合物中で行われることを特徴とする製造方法を提供する。

【0016】

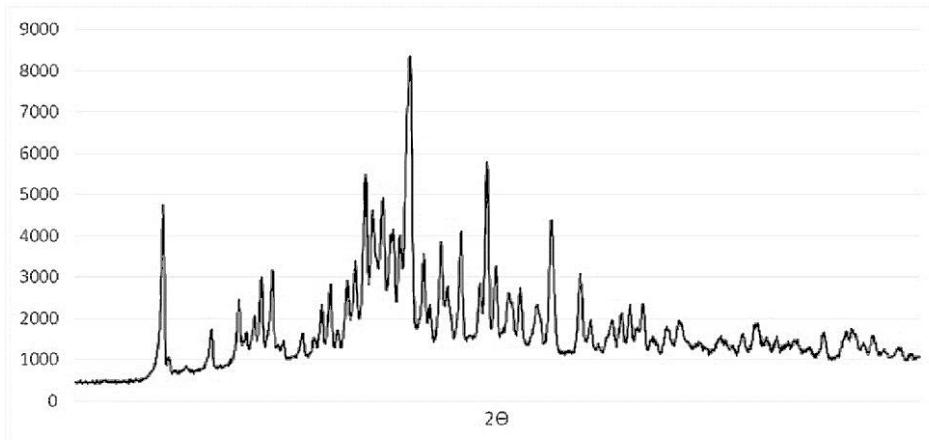
他の態様では、本発明は、 $7.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $26.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $29.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $30.8 \pm 0.2^\circ 2$ にピークを有する粉末XRDパターンを特徴とする結晶性アクリジニウム臭化物を提供する。

【0017】

他の態様では、本発明は、以下に示す粉末XRDパターンを特徴とする本明細書に記載の記載の製造方法により任意に得られるアクリジニウム臭化物の結晶性及び非晶質 (amorphous) の混合物を提供する：

【0018】

【化2】



他の態様では、アクリジニウム臭化物の製造方法であって、溶媒または溶媒の混合物中で、アクリジニウム臭化物の溶液を乾燥させる乾燥工程を含み、乾燥工程は、好ましくは噴霧乾燥によって乾燥させる製造方法を提供する。

【0019】

他の態様では、本発明は、本明細書に記載の医薬上許容される (pharmaceutically acceptable) アクリジニウム塩 (好ましくはアクリジニウム臭化物) と、医薬上許容される添加物 (excipient) を含む医薬組成物を提供する。アクリジニウム臭化物は、本明細書に記載の製造方法によって製造することが好ましい。

【0020】

他の態様では、本発明は、本明細書に記載のアクリジニウム臭化物、または、本明細書に記載の製造方法によって得られたアクリジニウム臭化物、または、本明細書に記載のア

10

20

30

40

50

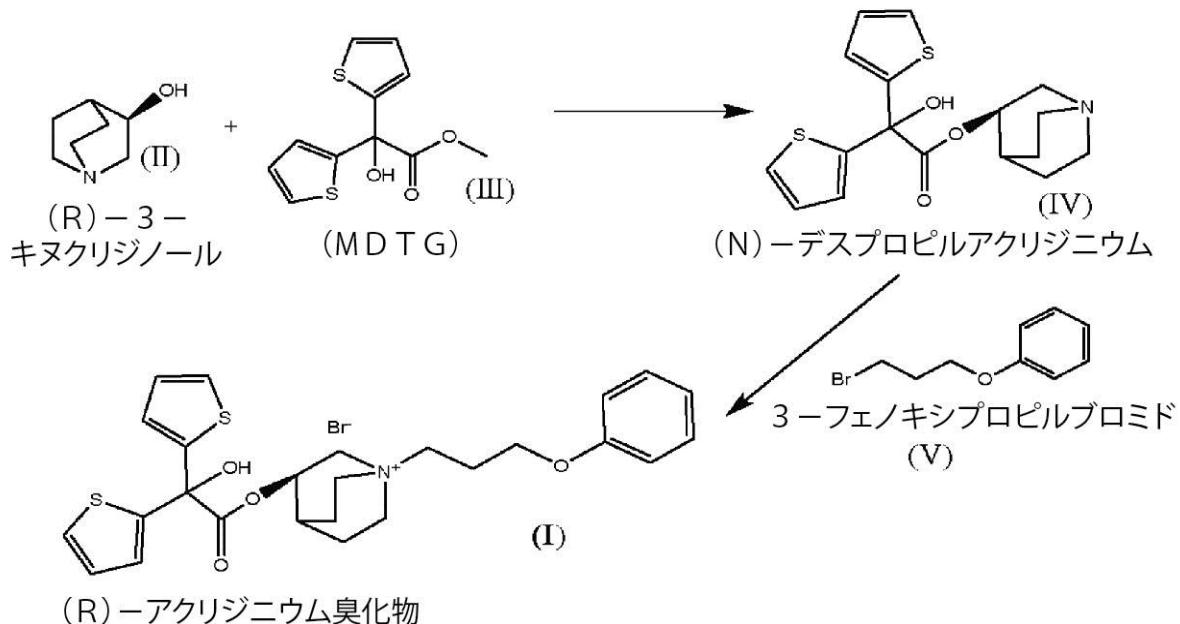
クリジニウム臭化物を含む医薬に使用される医薬組成物であり、好ましくは、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease) (COPD) の治療に使用するものを提供する。

【0021】

アクリジニウム臭化物の製造は、N-デスプロピルアクリジニウム (N-despropylaclidinium) (IV) を生成するための 3R-キヌクリジノール (3R-quinucidinol) (II) と MDTG (III) との間のエステル交換反応 (transesterification reaction)、続く、N-デスプロピルアクリジニウムと 3-フェノキシプロピルブロミド (3-phenoxypropyl bromide) (V) (四級化反応 [quaternization reaction]) でアクリジニウム臭化物を合成することを含む (スキーム 1)。

【0022】

【化3】



エステル交換反応には、様々な塩基を使用することができる。特に、 $K_2CO_3$ 、ナトリウムメトキシド (sodium methoxide)、ナトリウムエトキシド (sodium ethoxide)、ナトリウム *tert*ブトキシド (sodium *tert* butoxide)、トリアザビシクロデセン (triazabicyclodecene) (TBD)、及び、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) (DBU) を使用することができる。

【0023】

四級化反応において異なる溶媒または溶媒の混合物を使用することにより、本発明の製造方法は、100 未満の温度で、すなわち室温付近の温度で、最も好ましくは 20 ~ 30 で、好ましくは 30 または 20 近辺で、反応を実施しながら、従来技術の欠点を克服することができる。

【0024】

驚くべきことに、反応時間は 8 時間未満、好ましくは 6 時間未満、より好ましくは 4 時間未満に維持され、使用される遺伝子毒性試薬の量は、好ましくは 1.2 ~ 2.0 モル当量の範囲に維持される。

【0025】

選択される溶媒は、スルホキシド基を有する溶媒、好ましくはジメチルスルホキシド (DMSO)、ジエチルスルホキシド、または、アミド基の溶媒のいずれか、好ましくはジメチルホルムアミド (DMF)、(ジメチルアセトアミド) DMA、または、これらの混合物であってよい。

10

20

30

40

50

## 【0026】

本明細書に記載の四級化反応の更なる利点は、このようにして得られた固体の生成物を微粉化して、所望の粒径範囲、例えば吸入に適した粒度分布 (particle size distribution) を達成することができるることである。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0027】

【図1】無水結晶形態のアクリジニウム臭化物の粉末XRDパターンである。

【図2】板状の粒子を有する生成物の電子走査顕微鏡 (SEM) 画像である。

【図3】立方体形状の粒子を有する生成物の電子走査顕微鏡 (SEM) 画像である。

【図4】非常に小さい平行に並ぶパイプ状の粒子を有する生成物の電子走査顕微鏡 (SEM) 画像である。10

【図5】無水アクリジニウム臭化物の熱重量分析結果である。

【図6】無水アクリジニウム臭化物の示差走査熱量測定 (DSC) 結果である。

【図7】噴霧乾燥工程によって得られた結晶形態と非晶質アクリジニウム臭化物の混合物のXRDパターンである。

【図8】微粉化した生成物の電子走査顕微鏡 (SEM) 画像である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0028】

本発明は、(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルヒドロキシ(ジ-2-チエニル)アセテートと3-フェノキシプロピルプロミドとを反応させることで、(3R)-3-[2-ヒドロキシ(ジ-2-チエニル)アセトキシ]-1-(3-フェノキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミドを製造する製造方法であって、反応が、アミド基、及び/または、他の溶媒の群から選択される、または、沸点より低い温度のスルホキシド基 (sulfoxide group) を有する溶媒の混合物から選択される溶媒または溶媒の混合物中で行われることを特徴とする。反応温度は100未満、好ましくは50未満であり、好ましい態様では、反応温度は約30～約20、適切には約30、または約20である。20

## 【0029】

好ましい態様において、反応は不活性ガスのフロー (flow) 中で、好ましくは乾燥不活性ガスのフローの中で、好ましくは乾燥窒素、乾燥ヘリウムまたはそれらの混合物のフロー中に行われる。30

## 【0030】

好ましい態様では、反応は大気圧より低い圧力で行われる。標準大気圧は101325pa (760mmHg相当) であり、圧力はこれ以下であることが好ましい。代わりに、圧力は、反応が起こっている場所に基づいて、周囲大気圧より低くてもよい。

## 【0031】

反応混合物から、形成されたアルコールが除去されることが好ましい。

## 【0032】

反応溶媒が、DMFまたはDMFを含有する溶媒の混合物、DMAまたはDMAを含有する溶媒の混合物、DMSOまたはDMSOを含有する溶媒の混合物であることが好ましい。1つの好ましい溶媒は、DMSOまたはDMSOを含有する溶媒の混合物である。40

## 【0033】

例えば、溶媒としてDMSOを使用する場合、結晶化ステップを必要とせずに、99.5%を超える純度を達成することができる。他の溶媒については、所望の純度を達成するために、結晶化ステップが必要な場合がある。

## 【0034】

好ましい態様では、(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルヒドロキシ(ジ-2-チエニル)アセテートに対する3-フェノキシプロピルプロミドのモル当量の比が、1.2～2.0の範囲であり、好ましくは、1.5～2.0の範囲であり、より好ましくは1.8である。50

## 【0035】

最終生成物中の遺伝毒性不純物 3 - フェノキシプロピルプロミドの含有量は、常に 500 ppm 未満、より好ましくは 200 ppm 未満である。

## 【0036】

本発明の製造方法の全反応時間は、8 時間以下であることが好ましい。好ましい態様では、反応時間は、6 時間以下であり、より好ましくは、4 時間以下である。

## 【0037】

本発明の方法は、必要に応じて、DMSO（または他の適切な溶媒）中に生成物を溶解させ、共溶媒としてアセトニトリル（または他の適切な溶媒）を使用して精製生成物を沈殿させることにより、アクリジニウム臭化物を精製するステップをさらに含んでもよい。

10

## 【0038】

本発明の製造方法によって得られたアクリジニウム臭化物は、結晶性であることが好ましい。

## 【0039】

本発明の製造方法 1 つの好ましい態様では、得られたアクリジニウム臭化物は、結晶性物質と非晶質物質の混合物である。

## 【0040】

本発明の好ましい態様では、アクリジニウム臭化物の無水結晶形態 (anhydrous crystalline form) が得られる。この形態は、図 1 に示す粉末 XRD パターンを有し、 $7.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $13.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $13.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $19.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $24.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $25.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $29.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $30.8 \pm 0.2^\circ$  にピークを有する粉末 XRD パターンを特徴とする。

20

## 【0041】

この無水結晶形態は、異なる結晶習性および形態 (morphologies) で得ることができる。

## 【0042】

この無水結晶形態のアクリジニウム臭化物は、TGA による重量減少がないことをさらに特徴とすることが好ましい。また、さらに、228 に吸熱ピーク (endotherm peak) を有する DSC サーモグラムを特徴とすることが好ましい。

30

## 【0043】

1 つの態様では、結晶形態のアクリジニウム臭化物は、少量の非晶質アクリジニウム臭化物を含んでいてもよい。非晶質アクリジニウム臭化物の割合が、20 質量パーセント濃度以下、好ましくは 10 質量パーセント濃度以下であることが適切である（質量パーセント濃度は、材料の全質量に対するものである）。

## 【0044】

アンチソルベント結晶化技術 (anti-solvent crystallization technique) を実施すると、異なる形態 (morphology) が観察された。図 2 に示すように、電子走査顕微鏡 (Electron Scanning Microscopy) (SEM) 分析によって、粒子は、板状の形状 (plate like shape) を示した。

40

## 【0045】

熱サイクル法 (thermocycling process) を用いて生成物を結晶化させると、図 3 に示すように立方体形状の粒子 (cube-shape particles) が得られる。

## 【0046】

そして、反応混合物を冷却して結晶化を行うと、図 4 に示すように、生成物の形態は非常に小さい平行に並ぶパイプ状の粒子 (very small parallel piped shape particles) からなる。

## 【0047】

本明細書に記載の方法に従って得られる無水結晶性アクリジニウム臭化物は、図 5 の熱重量分析 (TGA) による溶融および分解まで重量損失がないことをさらに特徴とする。

50

## 【0048】

無水結晶性アクリジニウム臭化物は、示差走査熱量測定 (Differential Scanning Calorimetry) (DSC) サーモグラム (図6) によってさらに特徴付けられる。転移開始温度 (temperature given by the onset of the transition) (Tonset) である227で、単一の吸熱転移を有している。この転移は、結晶形態の融解に対応する。

## 【0049】

本発明はまた、凍結乾燥または噴霧乾燥または他の適切な乾燥方法によって、溶媒中または溶媒混合物中のアクリジニウム塩の溶液を乾燥することによって、アクリジニウム塩、好ましくはアクリジニウム臭化物を得る方法に関する。乾燥ステップは、噴霧乾燥ステップが好ましい。

## 【0050】

1つの好ましい態様において、溶媒または溶媒の混合物は、スルホキシド基を有する溶媒から選択される。混合物はDMSOを含むことが好ましく、溶媒はDMSOであることが最も好ましい。

10

## 【0051】

好ましい態様では、乾燥ステップが噴霧乾燥工程である場合、得られる生成物は、結晶、少量の非晶質を有する結晶、純非晶質 (pure amorphous)、少量の結晶を有する非晶質、または、様々な比率で非晶質と結晶形態が混ざった混合物のいずれであってもよい。

## 【0052】

XRDパターン (図7) は、噴霧乾燥工程によって得られた結晶形態と非晶質アクリジニウム臭化物の混合物を示している。

20

## 【0053】

本発明はまた、アクリジニウムを含む医薬組成物に関する。医薬組成物は、医薬上許容される塩の乾燥粉末、溶液または懸濁液の形態である。例えば、医薬品添加物 (好ましくは医薬上許容される乾燥粉末担体) と混合された上述の無水物 (anhydrous)、水和物 (hydrate) または溶媒和物 (solvate) である。

## 【0054】

好ましくは、医薬上許容される塩の形態は、アクリジニウム臭化物である。

## 【0055】

適切には、医薬上許容される担体は、ラクトースまたは - ラクトース - 一水和物である。

30

## 【0056】

本発明はまた、医薬上許容される添加物と共に、本明細書に記載の、または、本明細書に記載の製造方法によって得られる医薬上許容される塩の乾燥粉末、溶液、または、懸濁液の形態のアクリジニウムを含む吸入用の医薬組成物を提供する。

## 【0057】

好ましくは、医薬組成物は、医薬上許容される添加物が乾燥粉末担体である乾燥粉末製剤の形態である。医薬上許容される担体は、好ましくはラクトースまたは - ラクトース - 一水和物である。

## 【0058】

本発明は、アクリジニウム臭化物が、別の医薬上許容される塩形態のアクリジニウムで置き換えられた、本明細書に記載の医薬組成物を包含することができる。しかしながら、使用される塩形態は、好ましくはアクリジニウム臭化物である。

40

## 【0059】

例えば、塩化物塩 (chloride salts) またはヨウ化物塩 (iodide salts) を使用することができる。これらの塩の合成経路 (synthetic route) は、適切な塩化物またはヨウ化物試薬を使用すべきであることを除いて、臭化物塩の製造方法と本質的に同一である。例えば、3 - フェノキシプロピルプロミドの代わりに3 - フェノキシプロピルクロライドを使用することができる。

## 【0060】

[実施例]

50

本発明を以下の実施例により説明する。これらの実施例は、本開示の特定の態様を例示するために提供され、本発明の範囲を限定するものではない。

【0061】

下記の実施例の生成物のHPLC分析を、Zorbax SB-C3カラム(150m m × 3.0mm × 3.5μm)で行った。

【0062】

1.2m l / 分の流速での移動相は、水(pH3.0でメタンスルホン酸ナトリウム[sodium methanesulfonate]及びリン酸二水素カリウム[potassium dihydrogenphosphate]を含有 - A相(Phase A))と、メタノール：アセトニトリル：A相(10:40:50v/v/v)の混合物の二成分系(binary system)である。全実行時間は、50分であった。

【0063】

実施例1 - エステル交換反応(Transesterification reaction)  
(3R)-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルヒドロキシ(ジ-2-チエニル)アセテート(化合物IV)の合成

500m lのトルエンの(3R)-キヌクリジノール溶液(10.30g, 81.0mmol)に、ジ(2-チエニル)グリコール酸メチル(MDTG)(20g, 78mmol)を加えた。溶液をトルエンの連続蒸留および新鮮なトルエンとの置換を伴って還流した；

蒸留後、ナトリウムメトキシド(1.70g, 31mmol)を添加し、反応が完了したとみなされるまで、窒素フロー下80°/90°で蒸留を行った。MDTG含量がHPLCにより面積(area)で2.0%である場合、反応は完了したとみなされる；

反応混合物を、2-ヒドロキシ-2,2-ビス(2-チエニル)酢酸(DTG)の含有量が1.5%になるまで、水およびブレイン(brine)で洗浄する；

有機溶液を50以下の温度で、真空下で、最終容量50m lまで濃縮する；  
懸濁液を20°/25°まで冷却し、この温度で少なくとも2時間にわたって攪拌した；

懸濁液を10から15の間まで冷却し、この温度で少なくとも4時間にわたって攪拌した；

生成物を濾過し、予め10～15の温度に冷却しておいたイソプロピルエーテルで洗浄した；

所望の生成物(18.4g)が、HPLCにより面積99.20%以上(not less than)の純度で得られた。

【0064】

実施例2 - エステル交換反応  
(3R)-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルヒドロキシ(ジ-2-チエニル)アセテート(化合物IV)の合成

250m lのトルエンの(3R)-キヌクリジノール溶液(5.15g, 40.5mmol)を65から70の間の温度まで加熱し、ナトリウムメトキシド(0.65g, 11.8mmol)を加えた；

75～85の間の温度の窒素フロー下で、100m lのトルエンのMDTG溶液(10.0g; 39.3mmol)を1時間かけて加えた；

75～85の間の温度の窒素フロー下で、トルエンおよびメタノールの共沸混合物(azeotrope)を、反応が完了したとみなされるまで、蒸留(新鮮なトルエンの置換を伴う)によって除去した；

有機相中のDTG副生物の含有量が1.5%になるまで、反応混合物を20%NaCl水溶液で4回洗浄した；

有機相を乾燥させ、40以下の温度で、真空下で、最終容量25m lまで濃縮した；

懸濁液を10°/15°まで冷却し、この温度で少なくとも5時間にわたって攪拌した；

10

20

30

40

50

所望の生成物 (8.5 g) が、HPLC により面積 98.0 % 以上 (not less than) の純度で得られた。

【0065】

実施例 3 - 四級化反応

アクリジニウム臭化物 - (3R) - 3 - [2 - ヒドロキシ (ジ - 2 - チエニル) アセトキシ] - 1 - (3 - フェノキシプロピル) - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド (化合物 I) の合成

不活性雰囲気下、30 ml の DMF の (3R) - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルヒドロキシ (ジ - 2 - チエニル) アセテート (5 g, 14.26 mmol) の懸濁液に、3 - フェノキシプロピルプロミド (3.42 ml, 21.68 mmol) を 20 ~ 25 の温度でゆっくりと加えた；

この懸濁液を、出発物質 (starting material) の含有量が HPLC により面積で 0.5 % 未満になるまで約 30 で攪拌した；

反応が完了したら、懸濁液にアセトニトリル (43 ml) を加えた。懸濁液を 20 ~ 25 の温度で冷却し、温度を 20 ~ 25 に維持しながら 2 時間攪拌した；

生成物を濾過し、予め 10 ~ 15 の温度に冷却しておいたアセトニトリルで洗浄した；

アクリジニウム臭化物が、HPLC により面積 99.4 % の純度で得られた (7.48 g)。

【0066】

実施例 4 ~ 8 - 四級化反応

実施例 4 ~ 8 の方法は、異なる量の反応溶媒および試薬 3 - フェノキシプロピルプロミドを使用したこと以外は、実施例 3 に記載された方法と同じである。

【0067】

【表 1】

実施例	3-フェノキシプロピルプロミドの当量	溶媒	溶媒量 (ml/g)	反応温度 (°C)	反応時間 (h)	収量 (%)
4	1.88	DMF	8.6	30		91
5	1.88	DMF	3.7	30	3.5	90.8
6	1.16	DMF	3.7	30	6.5	90.6
7	1.52	DMF	6.15	30		88.8
8	1.52	DMF	6.15	20	7	92.2

溶媒として DMF を使用し、選択したパラメータは、3 - フェノキシプロピルプロミドの当量は、1.88 であり；溶媒量は 3.7 ml / g であり；温度は 30 である。

【0068】

実施例 9 - 四級化反応

アクリジニウム臭化物 - (3R) - 3 - [2 - ヒドロキシ (ジ - 2 - チエニル) アセトキシ] - 1 - (3 - フェノキシプロピル) - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド (化合物 I) の合成

不活性雰囲気下、30 ml の DMA の (3R) - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルヒドロキシ (ジ - 2 - チエニル) アセテート (5 g, 14.26 mmol) の懸濁液に、3 - フェノキシプロピルプロミド (4.23 ml, 26.82 mmol) を 20 ~ 25 の温度でゆっくりと加えた；

この懸濁液を、出発物質の含有量が HPLC により面積で 0.5 % 未満になるまで約 3

10

20

30

40

50

0 で搅拌した；

反応が完了したら、懸濁液にアセトニトリル (43ml) を加えた。懸濁液を 20 ~ 25 の温度で冷却し、温度を 20 ~ 25 に維持しながら 2 時間搅拌した；

生成物を濾過し、予め 10 ~ 15 の温度に冷却しておいたアセトニトリルで洗浄した；

アクリジニウム臭化物が、HPLC により面積 98.98 % の純度で得られた (7.4 g)。

【0069】

実施例 10 - 四級化反応

アクリジニウム臭化物 - (3R) - 3 - [2 - ヒドロキシ (ジ - 2 - チエニル) アセトキシ] - 1 - (3 - フェノキシプロピル) - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド (化合物 I) の合成

不活性雰囲気下、27.7ml の DMSO の (3R) - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルヒドロキシ (ジ - 2 - チエニル) アセテート (4.50g, 12.84mmol) の懸濁液に、3 - フェノキシプロピルプロミド (3.80ml, 24.14mmol) を 30 の温度で加えた；

この懸濁液を、出発物質の含有量が HPLC により面積で 0.5 % 未満になるまで約 30 で搅拌した；

反応が完了したら、懸濁液にアセトニトリル (54ml) を加えた。懸濁液を 20 ~ 25 の温度で冷却し、温度を 20 ~ 25 に維持しながら 2 時間搅拌した；

生成物を濾過し、予め 10 ~ 15 の温度に冷却しておいたアセトニトリルで洗浄した；

アクリジニウム臭化物が、HPLC により面積 99.88 % の純度で得られた (5.8 g)。

【0070】

実施例 11 - 化合物 (I) の精製

アクリジニウム臭化物 - (3R) - 3 - [2 - ヒドロキシ (ジ - 2 - チエニル) アセトキシ] - 1 - (3 - フェノキシプロピル) - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド (化合物 I) の精製

不活性雰囲気下、40 ~ 45 の間の温度で、500ml のジメチルスルホキシドに (3R) - 3 - [2 - ヒドロキシ (ジ - 2 - チエニル) アセトキシ] - 1 - (3 - フェノキシプロピル) - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド (50g) を加えた。得られた溶液に、ゆっくり 11 のアセトニトリルを加えた；

生成物を結晶化し、温度が 20 ~ 25 の間になるまで、ゆっくりと冷却した；

温度を 20 ~ 25 に維持しながら懸濁液を 2 時間搅拌した；

精製されたアクリジニウム臭化物が、HPLC により面積 99.91 % の純度で得られた (33g)。

【0071】

実施例 12 - 微粉化 (Micronization)

アクリジニウム臭化物の粒度分布 (PSD) が吸入に適した範囲 (1 ~ 5 μm) に容易に調整できるかどうかを判断するために、ジェットミリングによって微粉化を行った。微粉化には、純粋な窒素の供給を受ける、A1.5" ジェットミラー (流体ジェットミル J20 / DS20) を使用した。この実施例では、ベンチュリおよびノズルの圧力が 4 ~ 10 bar の二重スクリュー型フィーダにより、一定の流量で粉末を添加した。

【0072】

得られた分析結果を以下の表に要約する。得られた生成物は、99.5 % より高い純度および高収率 (90 重量 %) で、吸入可能範囲内の PSD を有していた。わずか 1 回の通過で、粉末は所望の PSD に達し、生成物上に、非晶質物質は検出されなかった。さらに、微粉化した生成物の SEM 画像は均質な (homogeneous) PSD を示した (図 8)。

【0073】

10

20

30

40

50

【表2】

バッチ	D <sub>v</sub> 10; D <sub>v</sub> 50; D <sub>v</sub> 90	HPLC純度(面積)
未加工の出発物質	6.1; 15.5; 35.9	99.9%
バッチ1の1サイクル後の生成物	1.3; 2.4; 4.6	99.7%
バッチ2の1サイクル後の生成物	1.5; 2.6; 4.8	99.5%

10

## 測定条件

全ての X R P D は、高スループット X R P D セットアップを用いて得られた。データ収集は、室温において、単色 C u K 放射線を用いて、1.5°から 41.5° の範囲の 2 領域で行った。

## 【0074】

T G A / D S C

使用した装置は、In 及び Al を用いて温度較正した、T G A / S D R A 851e ( Mettler - Toledo ) である。シールにピンホールをあけ、10 / min の割合で、25 から 300 まで、坩堝 ( crucible ) を T G A で加熱した。

## 【0075】

S E M

使用した装置は、外付け S E ディテクタ ( external SE detector ) を備えた P h i l l i p s S E M 525 顕微鏡である。

20

【図1】

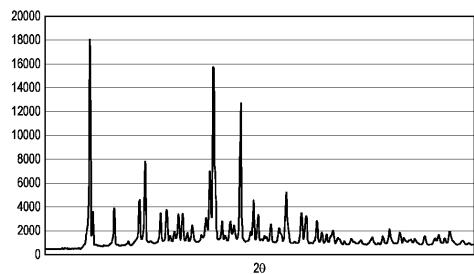


FIG. 1

【図2】

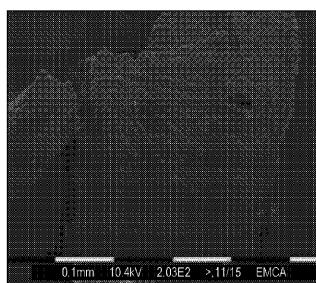


FIG. 2

【図3】

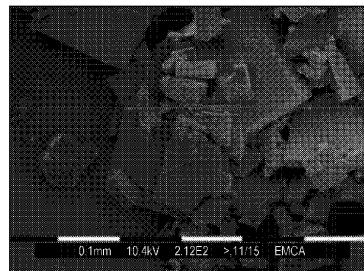


FIG. 3

【図4】

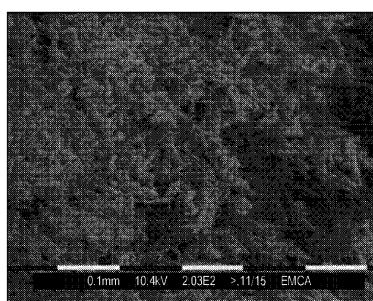
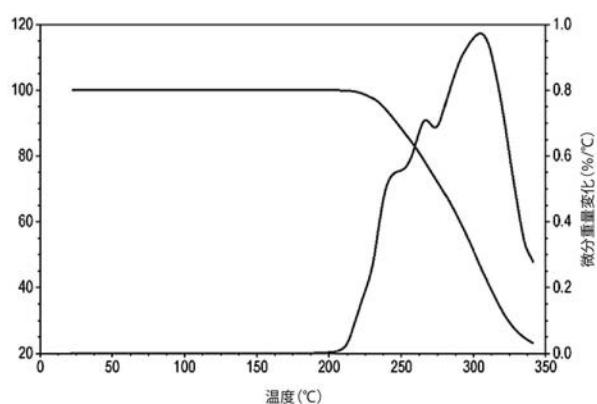
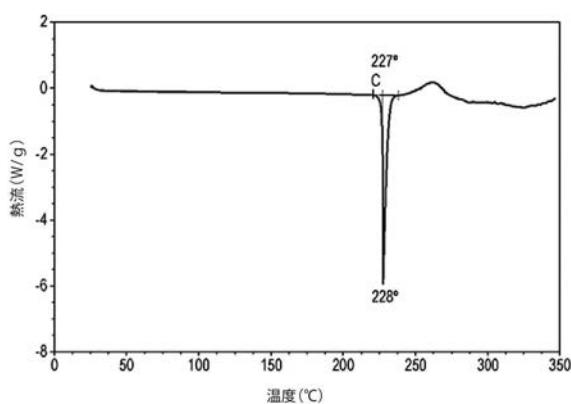


FIG. 4

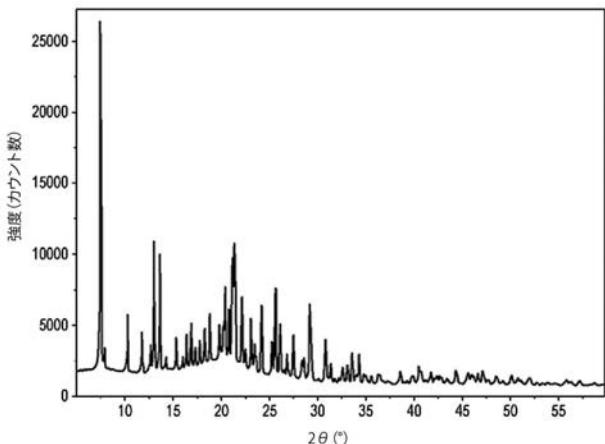
【図5】



【図6】



【図7】



【図8】

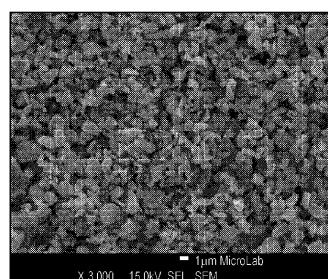


FIG. 8

**【手続補正書】**

【提出日】平成29年3月2日(2017.3.2)

**【手続補正1】**

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

**【補正の内容】**

【特許請求の範囲】

**【請求項1】**

2-ヒドロキシ-2,2-ジエン-2-イル酢酸1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3(R)-イルメチルエステルと、3-フェノキシプロピルブロミドとを反応させることで、(3R)-3-[2-ヒドロキシ(ジ-2-チエニル)アセトキシ]-1-(3-フェノキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンブロミド(アクリジニウム臭化物)を製造する製造方法であって、

前記反応は、アミド基、及び/または、スルホキシド基を有する溶媒の群から選択される溶媒または溶媒の混合物中で行われることを特徴とする製造方法。

**【請求項2】**

反応温度が100未満、好ましくは50未満である請求項1に記載の製造方法。

**【請求項3】**

反応温度が約30～約20、好ましくは約30である、請求項1または2に記載の製造方法。

**【請求項4】**

反応温度が約20である、請求項1乃至3のいずれか1項に記載の製造方法。

**【請求項5】**

前記反応が、不活性ガスのフロー中で、好ましくは乾燥不活性ガスのフロー中で、好ましくは乾燥窒素、乾燥ヘリウムまたはそれらの混合物のフロー中で行われる、請求項1乃至4のいずれか1項に記載の製造方法。

**【請求項6】**

前記反応が、大気圧より低い圧力で行われる請求項1乃至5のいずれか1項に記載の製造方法。

**【請求項7】**

反応混合物から、形成されたアルコールが除去される請求項1乃至6のいずれか1項に記載の製造方法。

**【請求項8】**

前記溶媒が、DMFである、または、DMFを含有する溶媒の混合物である請求項1乃至7ののいずれか1項に記載の製造方法。

**【請求項9】**

前記溶媒がDMAである、または、DMAを含有する溶媒の混合物である請求項1乃至8のいずれか1項に記載の製造方法。

**【請求項10】**

前記溶媒がDMSOである、または、DMSOを含有する溶媒の混合物である請求項1乃至9のいずれか1項に記載の製造方法。

**【請求項11】**

2-ヒドロキシ-2,2-ジエン-2-イル酢酸1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3(R)-イルメチルエステルに対する3-フェノキシプロピルブロミドのモル当量の比が、1.2～2.0の範囲である請求項1乃至10のいずれか1項に記載の製造方法。

**【請求項12】**

前記範囲が1.5～2.0、好ましくは1.8である請求項11に記載の製造方法。

**【請求項13】**

反応時間が、8時間以下である請求項1乃至12のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項14】

前記反応時間が、6時間以下であり、より好ましくは4時間以下である請求項13に記載の製造方法。

【請求項15】

DMSO中に生成物を溶解させ、共溶媒としてアセトニトリルを使用して精製生成物を沈殿させることにより、アクリジニウム臭化物を精製するステップをさらに含む請求項1乃至14のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項16】

得られたアクリジニウム臭化物が結晶性である請求項1乃至15のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項17】

$7.7 \pm 0.2^\circ 2$ ,  $10.4 \pm 0.2^\circ 2$ ,  $13.2 \pm 0.2^\circ 2$ ,  $13.8 \pm 0.2^\circ 2$ ,  $19.9 \pm 0.2^\circ 2$ ,  
 $20.3 \pm 0.2^\circ 2$ ,  $20.8 \pm 0.2^\circ 2$ ,  $24.2 \pm 0.2^\circ 2$ ,  $25.7 \pm 0.2^\circ 2$ ,  $26.1 \pm 0.2^\circ 2$ ,  
 $29.2 \pm 0.2^\circ 2$ ,  $30.8 \pm 0.2^\circ 2$ にピークを有する粉末XRDパターンを特徴とする結晶性アクリジニウム臭化物。

【請求項18】

TGAによる重量減少がないことをさらに特徴とする請求項17に記載のアクリジニウム臭化物。

【請求項19】

さらに、228に吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを特徴とする請求項17または18に記載のアクリジニウム臭化物。

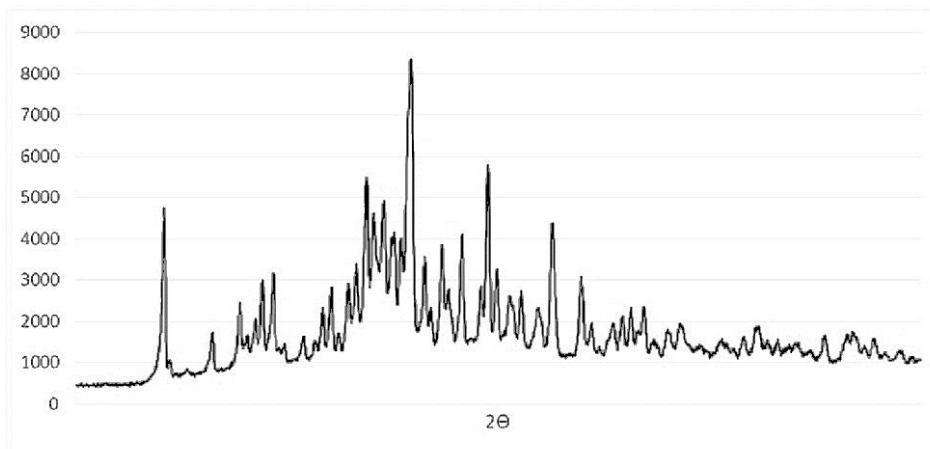
【請求項20】

得られたアクリジニウム臭化物が、結晶性物質と非晶質物質との混合物である請求項1乃至15のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項21】

以下に示す粉末XRDパターンを特徴とする請求項20に記載の製造方法により任意に得られるアクリジニウム臭化物の結晶性及び非晶質の混合物。

【化1】



【請求項22】

材料の全質量に対する非晶質アクリジニウム臭化物の割合が、20質量パーセント濃度以下、好ましくは10質量パーセント濃度以下である請求項17, 18または19に記載の結晶形態。

【請求項23】

アクリジニウム臭化物の製造方法であって、

溶媒または溶媒の混合物中で、アクリジニウム臭化物の溶液を乾燥させる乾燥工程を含み、

前記乾燥工程は、好ましくは噴霧乾燥によって乾燥させる製造方法。

**【請求項 2 4】**

前記溶媒または前記溶媒の混合物が、スルホキシドの群から選択される請求項 2 3 に記載の製造方法。

**【請求項 2 5】**

前記溶媒の混合物が、スルホキシドの群から選択された少なくとも 1 つの溶媒を含む請求項 2 3 または 2 4 に記載の製造方法。

**【請求項 2 6】**

前記溶媒の混合物が、D M S O を含む請求項 2 3 , 2 4 または 2 5 に記載の製造方法。

**【請求項 2 7】**

前記溶媒の混合物が、D M S O である請求項 2 3 , 2 4 , 2 5 または 2 6 に記載の製造方法。

**【請求項 2 8】**

請求項 1 7 乃至 1 9 、または、請求項 2 1 乃至 2 2 のいずれか 1 項に記載のアクリジニウム臭化物、または、請求項 1 乃至 1 6 、または、請求項 2 3 乃至 2 7 のいずれか 1 項に記載の製造方法によって得られたアクリジニウム臭化物と、医薬上許容される医薬品添加物とを含む医薬組成物。

**【請求項 2 9】**

乾燥粉末、溶液または懸濁液の形態での吸入のための請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 0】**

医薬上許容される医薬品添加物が、乾燥粉末担体であり、乾燥粉末製剤の形態の請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 1】**

前記アクリジニウム臭化物が、他の医薬上許容される塩形態のアクリジニウムで置き換えられている請求項 2 8 乃至 3 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 2】**

前記医薬上許容される担体が、ラクトースまたは - ラクトース・一水和物である請求項 3 0 または 3 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 3】**

請求項 1 7 乃至 1 9 、または、請求項 2 1 乃至 2 2 のいずれか 1 項に記載のアクリジニウム臭化物、請求項 1 乃至 1 6 、または、請求項 2 3 乃至 2 7 のいずれか 1 項に記載の製造方法によって得られたアクリジニウム臭化物、または、請求項 2 8 乃至 3 2 のいずれか 1 項に記載の医薬に使用される医薬組成物であり、好ましくは、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D ) の治療に使用するもの。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2016/050888

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D453/02 A61K31/4748 A61P11/00  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2015/062560 A1 (ZENTIVA K S [CZ]) 7 May 2015 (2015-05-07) the whole document in particular schemes 2, 4, 7 and Table 2, examples 5-7 and figures 1-5 ----- WO 2015/071824 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD ; GLENMARK GENERICS LTD [IN]) 21 May 2015 (2015-05-21) the whole document in particular examples 5-13, figures 1-3 and claims 10-15 ----- -/-	1-33
X, P		1-33

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

27 June 2016

05/07/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Papathoma, Sofia

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2016/050888

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/009397 A1 (ALMIRALL LAB [ES]; BUSQUETS BAQUE NURIA [ES]; PAJUELO LORENZO FRANCESC) 24 January 2008 (2008-01-24) cited in the application the whole document in particular examples 2-8, Table I and claims 1-12 -----	1-33
X	WO 2014/027045 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]) 20 February 2014 (2014-02-20) the whole document in particular page 2, line 24 to page 3, line 16 and claims 1 and 3 -----	1-33
X	MARÍA PRAT ET AL: "Discovery of Novel Quaternary Ammonium Derivatives of (3 R )-Quinuclidinol Esters as Potent and Long-Acting Muscarinic Antagonists with Potential for Minimal Systemic Exposure after Inhaled Administration: Identification of (3 R )-3-{[Hydroxy(di-2-thienyl)acetyl]oxy}-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclic", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 52, no. 16, 27 August 2009 (2009-08-27), pages 5076-5092, XP055024812, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm900132z page 5090; compound 56 -----	1-33
X	WO 2005/014044 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MEADE) 17 February 2005 (2005-02-17) abstract; claim 1 page 6, line 22 - line 31 page 12, line 14 - page 16, line 10 page 23 - page 24 -----	1-33
3		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/GB2016/050888

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2015062560	A1 07-05-2015	NONE		
WO 2015071824	A1 21-05-2015	NONE		
WO 2008009397	A1 24-01-2008	AR 061933 A1 AT 449096 T AU 2007276395 A1 BR PI0711500 A2 CA 2657679 A1 CL 2007002078 A1 CN 101490048 A CO 6460740 A2 CY 1109792 T1 DK 2044067 T3 EC SP099033 A EG 25727 A EP 2044067 A1 ES 2298049 A1 ES 2336045 T3 HK 1124051 A1 HR P20090652 T1 IL 196324 A JP 5279708 B2 JP 2009544591 A KR 20090031578 A MY 145285 A NZ 573170 A PE 13072008 A1 PT 2044067 E RU 2009105827 A SI 2044067 T1 TW 200821307 A UA 96453 C2 US 2009299042 A1 UY 30475 A1 WO 2008009397 A1 ZA 200810051 A	01-10-2008 15-12-2009 24-01-2008 01-11-2011 24-01-2008 25-01-2008 22-07-2009 15-06-2012 10-09-2014 01-02-2010 27-02-2009 11-06-2012 08-04-2009 01-05-2008 07-04-2010 23-04-2010 31-01-2010 31-12-2012 04-09-2013 17-12-2009 26-03-2009 13-01-2012 24-12-2010 17-09-2008 21-12-2009 27-08-2010 31-03-2010 16-05-2008 10-11-2011 03-12-2009 02-01-2008 24-01-2008 25-11-2009	01-10-2015 20-02-2014 13-05-2015 24-06-2015 27-08-2015 22-04-2015 20-08-2015 09-06-2016 20-02-2014
WO 2014027045	A1 20-02-2014	AU 2013304102 A1 CA 2881935 A1 CN 104619706 A EP 2885298 A1 JP 2015524832 A KR 20150043465 A US 2015232423 A1 US 2016159786 A1 WO 2014027045 A1	26-02-2015 20-02-2014 13-05-2015 24-06-2015 27-08-2015 22-04-2015 20-08-2015 09-06-2016 20-02-2014	
WO 2005014044	A1 17-02-2005	AT 357258 T AU 2004262902 A1 BR PI0413129 A CA 2534132 A1 CN 1829534 A DE 602004005462 T2 DK 1651270 T3 EP 1651270 A1 EP 1803469 A2 ES 2284025 T3	15-04-2007 17-02-2005 03-10-2006 17-02-2005 06-09-2006 05-07-2007 16-07-2007 03-05-2006 04-07-2007 01-11-2007	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/GB2016/050888

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
	JP 2007500151 A		11-01-2007
	KR 20060052911 A		19-05-2006
	MX PA06001047 A		24-04-2006
	NZ 545442 A		28-05-2010
	PT 1651270 E		30-04-2007
	RU 2375059 C2		10-12-2009
	SI 1651270 T1		31-08-2007
	WO 2005014044 A1		17-02-2005

## フロントページの続き

(51) Int.CI. F I テーマコード(参考)  
**A 6 1 K 47/26 (2006.01)** A 6 1 K 47/26

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72) 発明者 カセラ, コンスタンサ  
 ポルトガル国, 1400-191 リスボン, ルア ゴンサルヴェス ザルコ 18.5° デ  
 (72) 発明者 コンスタンティノ, アナ カリナ  
 ポルトガル国, 2840-470 シャルネカ ディ カバリカ, ヴァーレフェタル, トラヴェッサ マリア ラマス エニ。4  
 (72) 発明者 サントス, ブルノ  
 ポルトガル国, 2675-671 オディヴェーラス, ルア プリド ヴァレンテ エニ。23, 3° エスク  
 F ターム(参考) 4C064 AA06 CC02 DD01 EE03 FF06 GG03 GG06 HH04  
 4C076 AA11 AA22 AA29 AA93 CC15 CC44 DD67 FF02 FF68  
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB17 GA13 GA15 MA02 MA05 MA13  
 MA17 MA23 MA43 NA10 NA20 ZA59