



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I643853 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 11 日

(21) 申請案號：103106585

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 26 日

(51) Int. Cl. : C07D409/14 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P11/08 (2006.01)

(30) 優先權：2013/02/27

歐洲專利局

13382060.5

(71) 申請人：阿爾米雷爾有限公司 (西班牙) ALMIRALL, S. A. (ES)

西班牙

(72) 發明人：茱麗葉簡 蒙特塞拉特 JULIA JANE, MONTSERRAT (ES)；卡雷拉卡雷拉 弗朗切斯科 CARRERA CARRERA, FRANCESC (ES)；普雷特奎諾尼斯 瑪麗亞 PRAT QUIÑONES, MARIA (ES)；皮格杜蘭 卡洛斯 PUIG DURAN, CARLOS (ES)；帕傑洛洛倫佐 弗朗切斯卡 PAJUELO LORENZO, FRANCESCA (ES)；佩雷茲安德列斯 胡安安東尼奧 PEREZ ANDRES, JUAN ANTONIO (ES)

(74) 代理人：楊長峯

(56) 參考文獻：

WO 2011/141180A1

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：17 共 58 頁

(54) 名稱

同時具有 β_2 腎上腺素受體促效劑和 M3 毒蕈鹼受體拮抗劑活性之 2-氨基-1-羥乙基-8-羥基喹啉-2(1H)-酮衍生物之鹽類

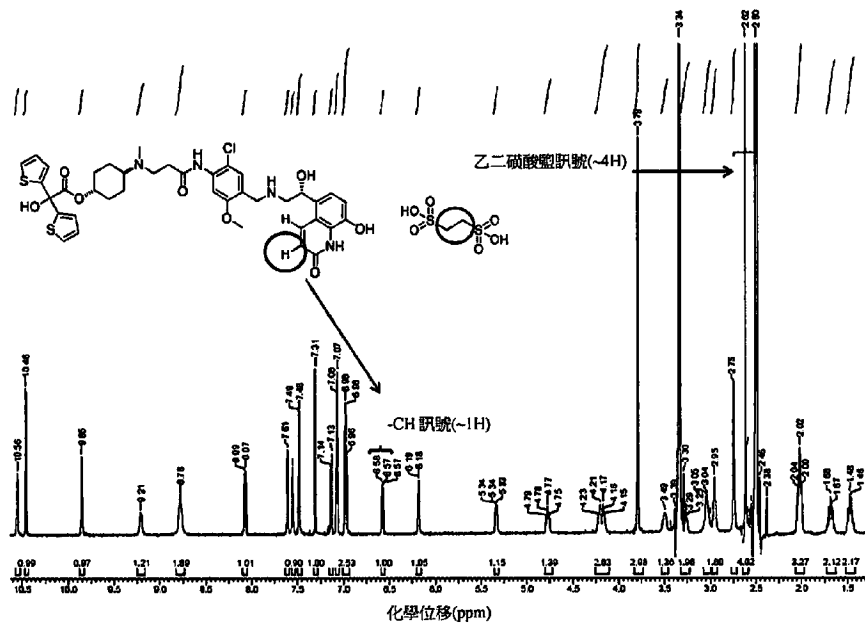
SALTS OF 2-AMINO-1-HYDROXYETHYL-8-HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONE DERIVATIVES HAVING BOTH β_2 ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST AND M3 MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITIES

(57) 摘要

本發明針對(i)8-羥基喹啉-2(1H)-酮衍生物和(ii)羥基羧酸、磺酸或磺醯亞胺之結晶加成鹽類，或其醫藥上可接受之溶劑化物。

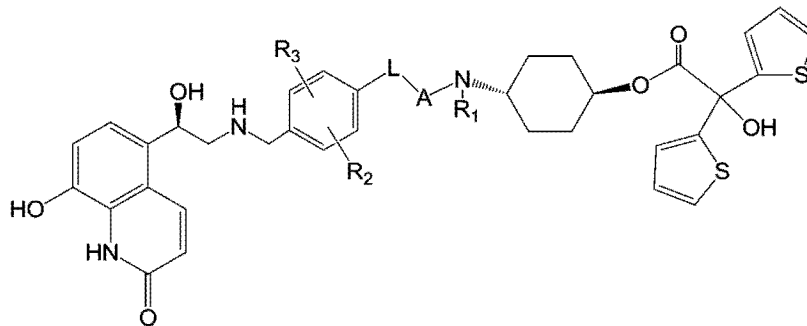
The present invention is directed to crystalline addition salts of (i) 8-hydroxyquinolin-2(1H)-one derivatives and (ii) a hydroxycarboxylic acid, a sulfonic acid or a sulfimide, or a pharmaceutically acceptable solvates thereof.

指定代表圖：



第3圖

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】同時具有 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑和M3毒蕈鹼受體拮抗劑活性之2-氨基-1-羥乙基-8-羥基喹啉-2(1H)-酮衍生物之鹽類

【英文發明名稱】 SALTS OF
2-AMINO-1-HYDROXYETHYL-8-HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONE
DERIVATIVES HAVING BOTH $\beta 2$ ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST AND
M3 MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITIES

【技術領域】

【0001】 本發明針對(i)2-氨基-1-羥乙基-8-羥基喹啉-2(1H)-酮以及(ii)羥基羧酸、磺酸或磺醯亞胺衍生物之醫藥上可接受的結晶加成鹽類或其醫藥上可接受的溶劑化物。本發明同時針對包含鹽類之醫藥組成物、用以治療與雙重 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑和M3毒蕈鹼受體拮抗劑的活性相關之呼吸系統疾病的方法、以及製備這些鹽類的流程和中間產物。

【先前技術】

【0002】 專利號 WO2011/141180 A1 公開具有雙 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑和M3毒蕈鹼受體拮抗劑活性而為人所知之化合物。然而，許多這一類的化合物無法以乾粉末的形式配製以藉由吸入有效地遞送。以乾粉末藉由吸入遞送是具有挑戰性的。其需要小心控制被吸入的粉末的顆粒尺寸，也要小心控制粒徑分佈。更甚者，避免顆粒凝聚和聚合也相當重要。另外，當製備用於這些設備的醫藥組成物和製劑時，非常講求具有不吸濕也不潮解且其具有相對高的熔點(即

大於約攝氏150度)的治療劑之結晶形式，從而允許材料被微粉化而無顯著結晶性分解或損失。

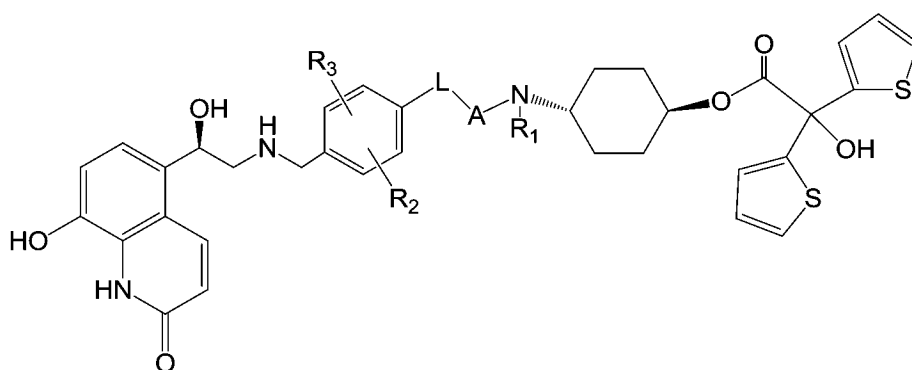
【0003】雖然在專利號WO 2011/141180 A1公開的2-氨基-1-羥乙基-8-羥基喹啉-2-(1H)-酮衍生物已展現出適當(adequate)的藥理特性，它已被證明很難獲得為結晶的、不吸濕也不潮解並具有相對高的熔點以使其能夠微粒化的鹽的形式。

【0004】目前為止無任何專利號WO 2011/141180所公開的化合物結晶鹽有匯報之所需特質。

【0005】因此，存在有至少一些具有可接受程度之吸濕性及相對高熔點之此些化合物的穩定的、非吸濕性的鹽的形式的需求。

【發明內容】

【0006】本發明提供 (i) 2-氨基-1-羥乙基-8-羥基喹啉-2-(1H)-酮衍生物和(ii) 羥基羧酸、磺酸或磺醯亞胺衍生物之醫藥上可接受結晶加成鹽類或其醫藥上可接受的溶劑化物，其中2-氨基-1-羥乙基-8-羥基喹啉-2-(1H)-酮衍生物有下列化學式(I)：



其中，

R₁代表氫原子或C₁₋₄烷基；

R₂和R₃分別代表氫原子、鹵素原子、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和氰基；

A表示經一或多個C₁₋₂烷基選擇性地取代之C₁₋₄伸烷基；

L，表示直接鍵結、-NH(CO)-、-(CO)NH-或-NH(CO)O-基團，其中在-NH(CO)O-的狀況下，氮原子和伸苯基取代基鍵結且氧原子和A取代基鍵結。

以及其醫藥上可接受的溶劑化物。

【0007】本發明還提供了一種醫藥組成物，其包含本發明的治療有效量的本發明的鹽和醫藥上可接受的載體。

【0008】本發明還提供了包含本發明的鹽與一種或多種其它治療劑的組合物。

【0009】本發明還提供了本發明的鹽、本發明的藥物組成物或本發明的組合物，與 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑和M3毒蕈鹼受體拮抗劑活性皆相關的病理狀態或疾病的治療中使用。

【0010】本發明進一步提供了本發明的鹽、本發明的醫藥組成物或本發明的組合物，於製備用以治療與 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑和M3毒蕈鹼受體拮抗劑活性皆相關的病理狀態或疾病之藥物的用途。

【0011】本發明還提供了用於治療患有與 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑和M3毒蕈鹼受體拮抗劑活性皆相關的病理狀態或疾病之主體的方法，該方法包括對所述主體施用有效量的本發明的鹽、本發明的醫藥組成物或本發明的組合物。

【圖式簡單說明】

【0012】第1圖展現反-4-((3-(2-氯-4-((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺基)-環己基羥基(雙-2-噻吩)醋酸

(trans-4-((3-(2-chloro-4-(((2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5

-yl)ethylamino)methyl)-5-methoxyphenylamino)-3-oxopropyl)(methyl)amino)cyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)acetate)的傅立葉轉換紅外光(Fourier Transform Infrared (FTIR))光譜圖。

【0013】 第2圖展現反-4-((3-(2-氯-4-(((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺基)-環己烷基羥基(雙-2-噻吩)醋酸乙二磺酸鹽
(trans-4-((3-(2-chloro-4-(((2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-methoxyphenylamino)-3-oxopropyl)(methyl)amino)cyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)acetate ethanedisulfonate)的粉末X射線繞射(Powder X-Ray Diffraction(PXRD))圖案。

【0014】 第3圖顯示反-4-((3-(2-氯-4-(((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺基)環己烷基羥基(雙-2-噻吩)醋酸乙二磺酸鹽的¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆)。

【0015】 第4圖顯示反-4-((3-(2-氯-4-(((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺基)-環己烷基羥基(雙-2-噻吩)醋酸乙二磺酸鹽的微差掃描熱量法(DSC)分析。

【0016】 第5圖顯示反-4-((3-(2-氯-4-(((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺基)-環己烷基羥基(雙-2-噻吩)醋酸乙二磺酸鹽的熱重(TG)分析。

【0017】 第6圖顯示反-4-((3-(2-氯-4-(((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺基)-環己烷基羥基(雙-2-噻吩)醋酸乙二磺酸鹽的傅立葉轉換紅外光光譜圖。

【0018】 第7圖顯示反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸
(trans-4-((2-(2-chloro-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-methoxyphenylcarbamoyloxy)ethyl)(methyl)amino)cyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetate)的傅立葉轉換紅外光光譜圖。

【0019】 第8圖顯示反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸雙糖精
(trans-4-((2-(2-chloro-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-methoxyphenylcarbamoyloxy)ethyl)(methyl)amino)cyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetate disaccharinate)的粉末X射線繞射圖案。

【0020】 第9圖顯示反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸雙糖精的¹H-NMR圖譜 (500 MHz, 氘代甲醇)。

【0021】 第10圖顯示反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸雙糖精的微差掃描熱量法分析。

【0022】 第11圖顯示反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸雙糖精的熱重分析。

【0023】 第12圖顯示反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸雙糖精的傅立葉轉換紅外光光譜圖。

【0024】 第13圖顯示反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸L-酒石酸鹽
(trans-4-((2-(2-chloro-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-methoxyphenylcarbamoyloxy)ethyl)(methyl)amino)cyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetate L-tartrate)的粉末X射線繞射(PXRD)圖案。

【0025】 第14圖顯示反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸L-酒石酸鹽的¹H-NMR圖譜 (500 MHz,DMSO-d6)。

【0026】 第15圖顯示反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸L-酒石酸鹽的微差掃描熱量法分析。

【0027】 第16圖顯示反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸L-酒石酸鹽的熱重分析。

【0028】 第17圖顯示反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸L-酒石酸鹽的傅立葉轉換紅外光光譜圖。

【實施方式】

【0029】 當描述本發明的鹽類、組成、方法時，下列術語具有下列意思，除非另外指出。

【0030】 術語「有效治療量」指稱當施用於需要治療的病患時足以有效治療的量。

【0031】 術語「治療」在這裡用以指稱治療人類病患的疾病或醫學狀況，其包括：

- (a) 防止疾病或醫學狀況發生，例如對病患做預防性治療；
- (b) 舒緩疾病或醫學狀況，例如使病患的疾病或醫學狀況造成復原；
- (c) 壓抑疾病或醫學狀況，例如減緩病患的疾病或醫學狀況發展；或
- (d) 緩解病患的疾病或醫學狀況的症狀。

【0032】 片語「和 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑和M3毒蕈鹼受體拮抗劑活性相關的疾病或狀況」包含所有現在已知或未來可能發現，和 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑及M3毒蕈鹼受體拮抗劑活性相關的疾病狀態且/或狀況。這類的疾病狀態包含，但不限於，肺部疾病，如哮喘和慢性阻塞性肺病(包括慢性支氣管炎和肺氣腫)、以及神經系統疾病和心臟疾病。 $\beta 2$ 腎上腺素受體活性也已知與早產相關(參見國際專利申請公開號WO 98/09632)、青光眼和某些類型的發炎(參見國際專利申請公開號 WO 99/30703和專利申請公開號EP 1 078 629)。

【0033】 另一方面M3受體活性和胃腸道疾病，如腸道激躁症(IBS)(參見，例如專利號US 5397800)、胃腸道潰瘍、痙攣性結腸炎(參見如專利號US4556653)、泌尿道疾病如尿失禁(參見例如 J.Med.Chem., 2005, 48, 6597-6606)、尿頻、暈車和迷走神經引起的竇性心動過緩相關聯。

【0034】術語「溶劑化物」指稱藉由溶質的一或多個分子形成的複合體或集合，即本發明的鹽或是其醫藥上可接受的鹽、以及溶劑的一或多個分子。這樣的溶劑化物通常為具有實質上固定的溶質和溶劑的分子比之結晶固體。代表性的溶劑藉由例示包含水、乙醇、異丙醇等。較佳的溶劑化物是水合物。

【0035】在這裡所使用的名詞C₁₋₄烷基包含具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈自由基。範例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

【0036】在這裡所使用的名詞C₁₋₄伸烷基包含通常含有1至4個碳原子之二價烷基基團。C₁₋₄伸烷基的範例包含伸甲基、伸乙基、伸丙基和伸丁基的自由基。

【0037】在這裡所使用的名詞C₁₋₄烷氧基(alkoxy)(或烷氧基(alkyloxy))包含各具有1至4個碳原子的烷基部分之選擇性地經取代、直鏈或支鏈含氧自由基。C₁₋₄烷氧基自由基的範例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

【0038】在這裡所使用的名詞鹵素原子涵蓋氯、氟、溴或碘原子，通常為氟、氯或溴原子。名詞鹵作為前綴使用時具有相同的含義。

【0039】典型地，在化學式(I)的化合物中，R₁表示氫原子或甲基，較佳的為甲基。

【0040】典型地，在化學式(I)的化合物中，R₂和R₃獨立地表示鹵素原子或C₁₋₄烷氧基，較佳的為C₁₋₂烷氧基。更佳地，R₂和R₃獨立表示氯原子或甲氧基，且最佳地為，R₂表示甲氧基而R₃表示氯原子。

【0041】典型地，在化學式(I)的化合物中，A表示選擇性地被一或兩個甲基取代的C₁₋₂伸烷基，較佳地A代表選擇性地被甲基取代的伸乙基，且最佳地為未被取代的伸乙基。

【0042】 典型地，在化學式(I)的化合物中，L表示-NH(CO)-, -(CO)NH- 或-NH(CO)O-基團，較佳地，L代表-NH(CO)-或-NH(CO)O-基團。

【0043】 優選地，在化學式(I)的化合物中，R₁表示甲基，R₂表示甲氧基，R₃表示氯原子，A代表伸乙基，且L表示-NH(CO)-或-NH(CO)O-基團。

【0044】 典型地，羥基羧酸係選自於由檸檬酸、乳酸、粘酸、酒石酸、泛酸、葡萄糖醛酸、乳糖酸、葡萄糖酸、1-羥基-2-萘酸、扁桃酸及蘋果酸所組成之群組。

【0045】 典型地，磺酸係選自於由甲磺酸、乙二磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸和(1S)-樟腦-10-磺酸所組成之群組。

【0046】 典型地，磺醯亞胺衍生物係選自於由苯甲醯磺醯亞胺(又以糖精為人所知悉)、噻吩並[2,3-D]異噻唑-3(2H)-酮 1,1-二氧化物 and 異噻唑-3(2H)-酮 1,1-二氧化物所組成之群組。

【0047】 本發明的特定個別鹽化合物包含：

反-4-((3-(2-氯-4-(((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺基)-環己烷基羥基(雙-2-噻吩)醋酸乙二磺酸鹽、

反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸雙糖精以及

反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸的L-酒石酸鹽，

一般合成步驟

【0048】本發明的鹽類可透過利用在這裡描述的方法及步驟，或利用類似的方法及步驟來製備。可以被理解的是其中提供典型或優選的處理條件(即反應溫度、時間、反應物的莫耳比例、溶劑、壓力等等)，也可以使用其他的處理條件，除非另有說明。最佳反應條件可隨所用之特定的反應物或溶劑而變化，但這種條件可以由本領域技術人員通過常規優化程序來決定。

【0049】提供製備本發明的鹽類的製程以作為本發明進一步實施例，且其藉由以下步驟描述。

【0050】本發明的鹽可從化學式(I)的化合物和從適合的羧基羧酸、磺酸或磺醯亞胺衍生物來合成，其為通常市售可得，可購自例如Aldrich。

【0051】適合進行反應的合適溶劑可以由熟練的化學家並可根據要被形成的特定鹽類挑選。可使用選擇性地包含水之合適溶劑的混合物。例如，合適的溶劑可以從甲醇、乙醇、二氯甲烷、四氫呋喃、水或其混合物中選擇。

【0052】在任何前述反應完成後，該鹽可通過如沉澱、濃縮、離心等任何常規方法從反應混合物中分離出來。

【0053】可被理解的是儘管給定特定的處理條件(即反應溫度、時間、反應物的莫耳比、溶劑、壓力等)，也可使用其它處理條件，除非另有說明。

【0054】為了製備本發明的鹽類，游離鹼通常會溶解在於某些例子裡面要加熱至約攝氏60至80度的合適的溶劑。接著合適的羧基羧酸或是磺酸溶液，或是在合適溶劑，較佳化地為和游離鹼溶解於其中的相同溶劑裡的磺醯亞胺，通常被加在加熱的溶液裡。接著視情況地在攝氏60至80度或室溫下攪拌15-300分鐘。此混合物接著通常會被冷卻，至攝氏20至25度，或攝氏0至5度。所形成的沉澱物通過過濾分離，以合適的溶劑洗滌，並如在真空下乾燥。

醫藥組成物

【0055】本發明還包括醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之本發明的鹽或對映體或其醫藥上可接受的溶劑化物以及醫藥上可接受的載體。通常將醫藥組成物被製成為藉由吸入給藥，較佳地為乾燥粉末。

【0056】典型地，所述醫藥組成物進一步包含治療有效量的一或多種其它治療劑。

【0057】醫藥製劑可以方便地以單位劑量形式表示，並且可以透過任何醫藥領域中熟知的方法來製備。所有方法包括將活性成分與載體結合的步驟。通常製劑是透過將活性成分與液體載體或細碎的固體載體或兩者均勻且緊密地結合在一起而製備，然後，如果必要，將產物塑形為所需的製劑。

【0058】對於透過吸入局部遞送至肺的乾粉組成物可以，例如，可以由用於在吸入器或吹入器中的膠囊和例如層壓鋁箔之例如明膠或泡囊的藥匣呈現。製劑通常含有用於吸入本發明的鹽和合適的粉末基質(載體物質)，例如乳糖或澱粉之粉末混合物。使用乳糖是較佳的。其粉末基質可包括如防腐劑、穩定劑、吸收促進劑或氣動改良劑之添加成分。

【0059】每個膠囊或藥匣可大致含有介於0.1微克和9000微克的各治療活性成分。另外，活性成分可以在無賦形劑的情況下呈現。

【0060】製劑的包裝可以適合於單位劑量或多劑量輸送。在多劑量輸送的情況下，製劑可以預先計量或於使用中計量。乾粉吸入器因此被分為三組：(a)單劑量，(b)多單位劑量以及(c)多劑量裝置。

【0061】對於第一種類型的吸入器，單劑量已由製造業者稱重進多是藥匣或硬明膠膠囊之小的容器。在藥匣的情況下，單劑量吸入器因而由具有吸入粉

末的藥匣和計量之個體劑量所組成。在具有計量片於基底和蓋子於頂部的貯器中，用於吸入的粉末是永久地位於藥匣的底部。當膠囊被用作為一個容器，膠囊必須從單獨的盒子或容器被拿取並插入到吸入器的插孔區域。接著，膠囊必須用大頭針或切割刀片打開或穿孔，以於吸入期間藉由離心力之方法使吸氣氣流的一部分穿過膠囊，以透過這些穿孔從膠囊夾帶粉末或排出粉末。吸入後，空膠囊必須從吸入器被再次除去。大多數情況下，當插入和移除膠囊需要拆卸吸入器，而這樣的操作對某些病人可能是困難和繁重的。

【0062】 關於使用用於吸入粉劑的硬質明膠膠囊之其它缺點是：(a)防止從環境空氣中吸收水分的保護作用差(b)在膠囊已經先暴露在導致碎裂或凹痕之極端的相對濕度後的開啟或穿孔問題，以及(c)可能吸入膠囊碎片。此外，已有對於一些膠囊吸入器不完整排出的報導(例如，Nielsen等人，1997年)。

【0063】 某些膠囊吸入器具有其中個別膠囊可以自其被轉移到接收腔室之暗盒，其中發生穿孔和排空，如在專利號 WO 92/03175中所描述。其他膠囊吸入器具有包含被與用於劑量排出之空氣導管對齊之膠囊腔室的旋轉暗盒，如專利號 WO91/02558和GB 2242134)。它們包括多個單位劑量吸入器類型連同泡囊吸入器，其在磁盤上或線帶具有有限數量的供應單位劑量。

【0064】 泡囊吸入器提供比膠囊吸入器更好的藥物防潮保護。藉由通過對蓋子以及泡囊箔穿孔，或者通過剝離覆蓋箔獲得粉末的出入口。當泡罩帶被用來代替盤時，可以增加劑量數目，但它對患者而言不方便更換空帶。因此，這種裝置通常是一次性的與包括用於運輸帶和打開泡囊袋的技術之劑量系統結合。

【0065】 多劑量吸入器不包含預先測量之粉末製劑量。它們由相對較大的容器和一個由患者操作的劑量測量原理所組成。容器承載從散裝粉末透過體積

排量單獨隔離之多個劑量。存在不同劑量測量的原理，包括可旋轉膜(如專利號 EP 0069715)或盤(如專利號 GB 2041763、EP 0424790、DE 4239402和EP 0674533)、旋轉氣缸(如EP 0166294、GB 2165159和WO 92/09322)和可旋轉的平截頭台(如專利號WO 92/00771)，皆具有需被來自容器中的粉末填充的模腔。其他多劑量裝置有包含局部或週邊凹槽以從容器置換一定體積的粉末到輸送腔室或空氣導管之測量活塞(例如專利號EP 0505321、WO 92/04068和WO 92/04928)，或在以下專利申請中描述：專利號WO 97/000703、WO 03/000325和WO 2006/008027，如Genuair®設計(以Novolizer SD2FL為人所習知)之測量片。

添加治療劑

【0066】本發的鹽類也可以用於和其他已知的藥組合以有效率的對上述所說的疾病或病理病況做治療。例如本發明的鹽類可以和(a)皮質類固醇或糖皮質激素；(b)抗組織胺劑；(c)趨化因子受體拮抗劑，像是馬拉維若(maraviroc)或是恩夫韋地(enfuvirtide)；(e) CRth₂拮抗劑；(f)白三烯受體拮抗劑；(g)JAK抑制劑如托法替泥(tofacitinib)或INCB018424；(h)Syk抑制劑；(i)磷酸二酯酶IV抑制劑；(j)p38抑制劑像是ARRY-797；(k)PKC抑制劑像是NVP-AEB071；(l)5-脂氧合酶活性蛋白抑制劑，像是維夫拉朋(veliflapon)；(m)5-脂氧合酶抑制劑；(n)CYSLTR1拮抗劑；(o)CYSLTR2拮抗劑；(p)BLT1拮抗劑；(q)BLT2拮抗劑；(r)凝血脂素A2拮抗劑像是雷馬曲班(ramatroban)；(s)DP1受體拮抗劑，像是拉羅皮蘭(laropiprant)；(t)DP1促效劑，像是BW-245C；(u)IP受體促效劑，像是RO-1138452；(v)抗IgE，像是奧馬珠單株抗體(omalizumab)；(w)IL5，像是美泊利單抗體(mepolizumab)；(x)白三烯形成抑制劑；(y)解充血劑，如麻黃素(ephedrine)、左旋甲苯丙胺(levo-methamphetamine)、萘甲唑啉(naphazoline)、經

甲唑啉(oxymetazoline)、苯福林(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、環己丙甲胺(propylhexedrine)、偽麻黃鹼(pseudoephedrine)、辛弗林(synephrine)或四氫唑啉(tetrahydrozoline)；(z)黏液溶解劑，如乙醯半胱胺酸(acetylcysteine)、安嗽錠(ambroxol)、溴己新(bromhexine)、羧甲司坦(carbocisteine)、多米奧醇(domiodol)、依普拉酮(eprazinone)、厄多司坦(erdosteine)、萊托司坦(letosteine)、奈替克新(neltenexine)、索布瑞醇(sobrerol)、司替羅寧(stepronin)或硫普羅寧(tiopronin)；(aa)鎮咳藥，像是右美沙芬(dextromethorphan)，(bb)止咳藥，像是阿斯匹靈(aspirin)、對乙醯氨基酚(paracetamol)、硫普羅寧(rofecoxid)、塞來昔布(celecoxib)、嗎啡(morphine)、可待因(codeine)、氧可待因酮(oxycodone)、氫可待因酮(hydrocodone)、二氫嗎啡(dihydromorphine)或氟吡汀(flupirtine)；以及(cc)祛痰藥如五硫化二銻(antimony pentasulfide)、愈創木酚(guaiacolsulfonate)、愈創甘油醚(guaifenesin)、碘化鉀(potassium iodide)或四丁酚醛(tyloxapol)等組合。

【0067】 因此，本發明的另一實施例是一種組合產品，其包含(i)至少一種如前面所述的鹽化合物，以及(ii)如上所述的一種或多種活性成分，於同時、單獨或依序使用於治療人或動物體。

【0068】 本發明的一個優選實施例為一種如前所述之組合產品，其係用於治療或預防和 $\beta 2$ 腎上腺素受體和M3毒蕈鹼活性皆相關的病理狀態、疾病和病症，特別是其中所述病理狀態或疾病係選自哮喘、急性或慢性支氣管炎、肺氣腫或慢性阻塞性肺病(COPD)，較佳地為哮喘和慢性阻塞性肺病，以及用於治療患有與 $\beta 2$ 腎上腺素受體和M3毒蕈鹼活性皆相關的病理狀態或疾病的主體之方法，特別是，其中病理狀態或疾病是如上所述；方法包括對所述主體施用有效量的如前所述的組合產品。

【0069】如上所示，根據本發明的鹽也可以與其他如上所述的治療活性劑組合使用。

【0070】每個活性劑實現治療效果所需的量將會，當然，隨特定的活性、給藥途徑、接受治療的主體和被治療之特定病症或疾病而有所變化。

【0071】其中的有效成分可以一天給藥1至6次，足以使其呈現所期望的活性。佳化地，所述活性成分被一天一次或兩次地給藥。

【0072】可和本發明的鹽類化合物組合的合適PDE4抑制劑的範例為苯芬群二馬來酸酯(benafentrine dimaleate)、依他唑酯(etazolate)、登布茶鹼(denbufylline)、咯利普蘭(rolipram)、西潘茶鹼(cipamfylline)、扎達維林(zardaverine)、阿羅茶鹼(arofylline)、非明司特(filaminast)、泰魯司特(tipelukast)、妥菲司特(tofimilast)、吡拉米司特(piclamilast)、托拉芬群(tolafentrine)、蘇帕瑪(mesopram)、鹽酸屈他維林(drotaverine hydrochloride)、利米司特(lirimilast)、羅氟司特(roflumilast)、西洛斯特(cilomilast)、歐格米拉(oglemilast)、阿普斯特(apremilast)、替托司特(tetomilast)、非明司特(filaminast)、(R)-(+)-4-[2-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)-2-苯基乙基]吡啶((R)-(+)-4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl]pyridine (CDP-840))、N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[1-(4-氟苄基)-5-羥基-1H-吲哚-3-基]-2-氧代乙醯胺(N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide (GSK-842470))、9-(2-氟苄基)-N6-甲基-2-(三氟甲基)腺嘌呤(9-(2-Fluorobenzyl)-N6-methyl-2-(trifluoromethyl)adenine (NCS-613))、N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-8-甲氧基喹啉-5-甲醯胺(N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-8-methoxyquinoline-5-carboxamide (D-4418))、

3-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苄基]-6-(乙基氨基)-8-異丙基-3H-嘌呤鹽酸鹽
(3-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxybenzyl]-6-(ethylamino)-8-isopropyl-3H-purine hydrochloride (V-11294A))、6-[3-(N,N-二甲基氨基甲醯)苯基磺醯基]-4-(3-甲氧基氨基)-8-甲基喹啉-3-甲醯胺鹽酸鹽
(6-[3-(N,N-Dimethylcarbamoyl)phenylsulfonyl]-4-(3-methoxyphenylamino)-8-methylquinoline-3-carboxamide hydrochloride (GSK-256066))、4-[6,7-二乙氧基-2,3-雙(羥甲基)萘-1-基]-1-(2-甲氧基乙基)吡啶-2(1H)-酮
(4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalen-1-yl]-1-(2-methoxyethyl)pyridin-2(1H)-one (T-440))、(-)-反-2[3'-[3(N-環丙基胺甲醯)-4-氧代-1,4-二氫-1,8-萘啶-1-基]-3-氟聯苯-4-基]環丙烷羧酸
((-)-trans-2-[3'-[3-(N-Cyclopropylcarbamoyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1-yl]-3-fluorobiphenyl-4-yl]cyclopropanecarboxylic acid (MK-0873))、CDC-801、UK-500001、BLX-914、2-甲酯基-4-氰基-4-(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧基)環己-1-酮
(2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-one)、順式[4-氰基-4-(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧基)環己-1-醇(cis [4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol)、CDC-801以及5(S)-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基]-3(S)-(3-甲基苄基)哌啶-2-酮
(5(S)-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-3(S)-(3-methylbenzyl)piperidin-2-one (IPL-455903))。

【0073】可與本發明鹽化合物組合的適合的皮質類固醇或糖皮質激素的例子為潑尼松龍(prednisolone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松培酯(dexamethasone cipeccilate)、蔡菲可特(naflocort)、

地夫可特(deflazacort)、鹵潑尼松醋酸酯(halopredone acetate)、布地奈德(budesonide)、丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、氫化可的松(hydrocortisone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、氟輕鬆醋酸酯(flucinolone acetonide)、氟輕鬆(flucinonide)、氯可托龍新戊酸酯(clocortolone pivalate)、醋丙甲潑尼龍(methylprednisolone aceponate)、地塞米松棕櫚酸鹽(dexamethasone palmitoate)、替潑尼旦(tipredane)、醋丙氫可的松(hydrocortisone aceponate)、潑尼卡酯(prednicarbate)、阿氯米松二丙酸酯(alclometasone dipropionate)、鹵米松(halometasone)、磺庚甲潑尼龍(methylprednisolone suleptanate)、艾洛松(mometasone)、糠酸艾洛松(mometasone furoate)、利美索龍(rimexolone)、法呢酸潑尼松龍(prednisolone farnesylate)、環索奈德(ciclesonide)、布替可特丙酸酯(butixocort propionate)、RPR-106541、地潑羅酮丙酸酯(deprodone propionate)、氟替卡松(fluticasone)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、氟替卡松糠酸酯(fluticasone furoate)、鹵倍他索丙酸酯(halobetasol propionate)、氯替潑諾碳酸乙酯(loteprednol etabonate)、倍他米松丁酸丙酸酯(betamethasone butyrate propionate)、氟尼縮松(flunisolide)、強的松(prednisone)、地塞米松磷酸鈉(dexamethasone sodium phosphate,)、曲安西龍(triamcinolone)、倍他米松17-戊酸酯(betamethasone 17-valerate)、倍他米松(betamethasone)、倍他米松二丙酸酯(betamethasone dipropionate)、21-氯-11β-羥基-17α-[2-(甲硫基)乙醯氧基]-4-孕烯-3,20-二酮(21-Chloro-11beta-hydroxy-17alpha-[2-(methylsulfanyl)acetoxy]-4-pregnene-3,20-dione)、去異丁基環索奈德(Desisobutyrylciclesonide)、醋酸氫化可的松(hydrocortisone acetate)、氫化可的松琥珀酸鈉(hydrocortisone sodium succinate)、NS-126、潑尼松龍磷酸鈉(prednisolone sodium phosphate)和丙丁氫化可的松

(hydrocortisone probutate)、潑尼松龍元鈉磺基苯甲酸(Prednisolone sodium metasulfobenzoate)和氯倍他索丙酸酯(clobetasol propionate)。

【0074】可與本發明的鹽類組合的適合的抗組織胺類的例子為美沙吡林(methapyrilene)、美喹他嗪(mequitazine)、鹽酸氮卓斯汀(azelastine hydrochloride)、阿伐斯汀(acrivastine)、富馬酸依美斯汀(emedastine difumarate)、依美斯汀富馬酸鹽(emedastine fumarate)、氯雷他定(loratadine)、鹽酸賽庚啉(cyproheptadine hydrochloride)、鹽酸苯海拉明(diphenhydramine hydrochloride)、鹽酸多塞平(doxepin hydrochloride)、鹽酸異丙嗪(promethazine hydrochloride)、鹽酸左卡巴斯汀(levocabastine hydrochloride)、氯雷他定(desloratadine)、桂利嗪(cinnarizine)、鹽酸司他斯汀(setastine hydrochloride)、咪唑斯汀(mizolastine)、依巴斯汀(ebastine)、西替利嗪鹽酸鹽(cetirizine hydrochloride)、鹽酸依匹斯汀(epinastine hydrochloride)、奧洛他定鹽酸鹽(olopatadine hydrochloride)、苯磺酸貝他斯汀(bepotastine besilate)、鹽酸曲普利啉(triprolidine hydrochloride)、富馬酸盧帕他定(rupatadine fumarate)、鹽酸非索非那定(fexofenadine hydrochloride)、左旋西替利二鹽酸鹽(levocetirizine dihydrochloride)、酮替芬(ketotifen)、馬來酸阿扎他定(azatadine maleate)、馬來酸二甲茛(dimethindene maleate)、富馬酸氯馬斯汀(clemastine fumarate)、阿卡他定(alcaftadine)、比拉斯汀(bilastine)、發皮他定鹽酸(vapitadine hydrochloride)、AZD-1744、GSK-1004723D、GSK-835726或SUN-1334H。

【0075】可與本發明的鹽類組合的適合的白三烯拮抗劑的例子為CYSLTR1拮抗劑，像是孟魯司特(montelukast)、普崙司特(pranlukast)和扎魯司特(zafirlukast)；或CYSLTR2拮抗劑，如普崙司特(pranlukast)、扎魯司特(zafirlukast)或提普魯斯特(tipilukast)。

【0076】可與本發明的鹽類組合的適合的CRth₂拮抗劑的例子是雷馬曲班 (ramatroban)、AMG-009、OC-000459。

【0077】可與本發明的鹽類組合的適合的Syk抑制劑為有福斯發馬替寧 (fosfaminib, 來自Rigel公司)、R-348 (來自Rigel公司)、R-343 (來自Rigel公司)、R-112 (來自Rigel公司)、白皮杉醇(piceatannol)、2-(2-氨基乙基胺基)-4-[3-(三氟甲基)苯基氨基]嘧啶-5-甲醯胺
(2-(2-Aminoethylamino)-4-[3-(trifluoromethyl)phenylamino]pyrimidine-5-carboxamide)、R-901 (來自Rigel公司)、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-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-B][1,4]惡嗪-3-酮苯磺酸鹽
(6-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one benzenesulfonate) (R-406, 來自Rigel公司)、1-(2,4,6-三羥基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮
(1-(2,4,6-Trihydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one)、N-[4-[6-(環丁基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]苯基]-N-甲基乙醯胺
(N-[4-[6-(Cyclobutylamino)-9H-purin-2-ylamino]phenyl]-N-methylacetamide) (QAB-205, 來自諾華製藥)、CI-1002 (來自輝瑞)、VRT-750018 (來自Vertex公司)、PRT-062607、2-[7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑並[1,2-C]嘧啶-5-基氨基]吡啶-3-甲醯胺二鹽酸鹽
(2-[7-(3,4-Dimethoxyphenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-ylamino]pyridine-3-carboxamide dihydrochloride) (BAY-61-3606, 來自拜耳)以及AVE-0950 (來自賽諾菲)。

治療和 β 2腎上腺素受體及M3毒蕈鹼活性皆相關的病理狀態或疾病

【0078】本發明的鹽、醫藥組成物和本發明的組合物可以在與 $\beta 2$ 腎上腺素受體和M3毒蕈鹼活性相關的病理狀態或疾病的治療中使用，通常為呼吸系統疾病。呼吸系統疾病則較佳地為在其中使用支氣管擴張劑會預期具有益效果的疾病，例如哮喘、急性或慢性支氣管炎、肺氣腫、或慢性阻塞性肺病。哮喘或慢性阻塞性肺病為更佳。

【0079】在如上所述的組合物和第二治療劑裡的活性化合物可以於同一醫藥組成物中一起施用或於不同組成物中意圖透過相同或不同途徑分別同時、並行或依序給藥。

【0080】可以設到的是，所有的活性劑將會在同一時間給藥，或在非常接近的時間給藥。可以替換地，一個或兩個活性物可在早上服用而另一活性物可在當天晚些時候服用。或在另一種情況下，一個或兩個活性物可每日服用兩次，而另一活性物則每天一次，且在每天用藥兩次的劑量中的其中之一的同一時間中的一次施用，或者分別在不同時間施用。較佳地至少兩個，更佳的是全部活性物質將在同一時間被一起服用。較佳地至少兩個，更佳的是所有活性劑將作為混合物而被施用。

【0081】根據本發明的活性物質的組成物較佳地係以用於在吸入器，特別是乾粉吸入器的幫助下以吸入的形式遞送之組成物的給藥形式，然而，任何其他形式或腸胃或口服應用是可行的。這裡，吸入組成物的應用體現了較優選的應用形式，特別是在用於治療阻塞性肺部疾病或用於治療哮喘時。

【0082】活性化合物製劑通常含有合適的載體，它可以是用於MDI給藥之推進劑或透過水給藥之噴霧器。該製劑可包含添加成份，例如防腐劑(例如，苯扎氯銨(benzalkonium chloride)、山梨酸鉀(potassium sorbate)、苄醇(benzyl alcohol))；pH值穩定劑(例如，酸性劑、鹼性試劑、緩衝系統)；等滲穩定劑(例

如，氯化鈉)；表面活性劑和潤濕劑(例如，聚山梨醇酯(polysorbates)、山梨糖醇酯(sorbitan esters))；和/或吸收促進劑(例如，脫乙酰殼多醣(chitosan)、透明質酸(hyaluronic acid)、表面活性劑)。當與本發明的鹽混合時，製劑也可含有添加劑以提高其它活性化合物的溶解性。溶解度增強劑可以包括組件組合物像是環糊精(cyclodextrins)、脂質體(liposomes)或共溶劑，如乙醇、甘油和丙二醇之成分。

【0083】 其他本發明的鹽活性物製劑的合適載體可在《在雷明頓：藥學科學與實踐，第20版，威廉斯·立平柯特&威爾金斯，費城，賓夕法尼亞州，2000年》(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000)該書找到。

【0084】 乾燥粉末形式的醫藥組成物的載體，通常從澱粉或其醫藥上可接受的糖，如乳糖或葡萄糖中選擇。活性成分比載體的量一般從0.001%至99%。

【0085】 本發明還包括治療與 β 2腎上腺素受體和M3毒蕈鹼活性皆相關的疾病或病症，通常像是哺乳動物的呼吸系統疾病，如哮喘或慢性阻塞性肺疾病、方法包括給予所述哺乳動物治療有效量的本發明鹽、醫藥組成物或組合物。哺乳動物較佳的是人類。

實施例

【0086】 藥劑、起始材料、和溶劑化物直接購自商業供應商並直接使用。

【0087】 已進行化學式(I)的化合物鹽類與廣泛的藥物上可接受的酸(其中包括含有富馬酸(fumaric)、琥珀酸(succinic)、硫酸(sulphuric)、1-羥基-2-萘(1-hydroxy-2-naphthoic)、L-酒石酸(L-tartaric)、氫溴酸(hydrobromic)、4-乙醯氨基(4-acetamidobenzoic)、山梨酸(sorbic)、鹽酸(hydrochloric)、草酸(oxalic)、三苯基酸(triphenylacetic)、甲磺酸(methanesulfonic)、乙二磺酸(ethanedisulfonic)、對甲苯磺酸(p-toluensulfonic)、萘-2-磺酸(naphthalene-2-sulfonic)、糖精(saccharin)、

L-扁桃酸(L-mandelic)、馬來酸(maleic)、1S-樟腦-10-磺酸(1S-camphor-10-sulfonic)、L-蘋果酸(L-malic)、L-焦谷胺酸(L-pyroglutamic)和萘-1,5-二磺酸(naphthalene-1,5-disulfonic acids)在不同的醫藥上可接受的溶劑(其中包括丙酮、醋酸乙酯、異丙醇、2-丁醇、乙醇、氯仿、甲醇、四氫呋喃和水或其混合物)的一定範圍內的結晶試驗。

【0088】 由4-乙醯氨基苯甲酸和山梨酸得到的油或非晶形固體的鹽類。來自硫酸的鹽，得到為固體，但具有非常低的結晶度。另一方面，來自鹽酸和氫溴酸的鹽類是不穩定的。

【0089】 只有本發明的鹽類極具結晶性。此外，這類結晶鹽既不吸濕也不潮解性並具有相對高的熔點這允許它們可被微粉化並具有長期穩定性。

【0090】 以下的實施例描示特定的好方法來製備本發明的加成鹽。

【0091】 使用配備Bruker Diamond單反射ATR系統、中紅外光源作為激發源和DTGS檢測器之布魯克阿爾法光譜儀(Bruker Alpha)或者使用配備有鑽石單反射ATR系統、中紅外光源作為激發源和DTGS檢測器之Perking Elmer，Spectrum one光譜儀紀錄傅立葉轉換紅外光光譜。光譜經過32次掃描以4000-400 cm^{-1} 範圍內之4 cm^{-1} 的解析度獲得。

【0092】 微差掃描熱量法分析使用Mettler Toledo DSC822e或DSC-821 Mettler-Toledo，序列號5117423874紀錄。在Mettler Toledo DSC822e設備的情形下，1至3毫克的樣品(使用微尺度MX5，梅特勒製)秤重加入40微升的有帶針孔蓋的鋁製坩堝中，並進行加熱，在氮氣流(50毫升/分鐘)下，以每分鐘攝氏10度的加熱速度從攝氏30度加熱至攝氏300度。用軟體STARe收集數據和評定資料。在使用DSC-821 Mettler-Toledo，序列號5117423874的情況下，樣品稱重放入鋁盤

中，鋁針孔蓋放在樣品的頂部及用黃銅棒壓縮。樣品平衡在攝氏25度，並以每分鐘攝氏10度加熱至攝氏300度。儀器使用鈮和鋅標準物進行校準。

【0093】熱重分析是以Mettler Toledo SDTA851e紀錄。1至3毫克的樣品(使用微量MX5，梅特勒公司製)秤重加入40微升帶針孔蓋鋁製坩堝，並在攝氏30度攝氏300度，在氮氣流(50毫升/分鐘)中以加熱速度每分鐘攝氏10度加熱。用軟體STARe收集數據和評定資料。

【0094】質子核磁共振分析以Bruker Avance 500 Ultrashield NMR光譜儀裡的氘代二甲亞砷和配備冷探頭之Varian VNMRS 600 MHz來記錄。0.5毫升氘代溶劑中溶解8至10毫克的樣品來獲得光譜。

【0095】為了得到所獲得固體的粉末繞射圖案，大約20毫克的非操縱樣品會使用聚乙酸酯的金屬薄片準備在標準樣品架。

【0096】在使用CuK α 1輻射(1.54060Å)的Bruker D8 Advance Series 2Theta/Theta粉末繞射系統以透射幾何獲得粉末衍射圖。系統配備VANTEC-1單光子計數PSD、鎳單色儀、90位置自動轉換樣品台、固定發散狹縫和徑向索勒。使用程序：使用DIFFRAC加XRD Commander V.2.4.1收集數據並採用EVA V.12.0型評估資料。

【0097】粉末衍射圖還在帶有銅X射線源之BrukerX射線粉末衍射儀，型號D2 Phaser上執行。方法使用Lynxeye檢測器以0.01度2- θ 的步長且每個步0.4秒收集時間從5度運行到40度2- θ 。

實施例1- 製備反-4-((3-(2-氯-4-(((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺)-環己烷基羥基(雙-2-噻吩)醋酸乙二磺酸鹽

【0098】 1.1 從其氫氟酸鹽製備反-4-((3-(2-氯-4-(((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基]甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺)-環己烷基羥基(雙-2-噻吩)醋酸的游離鹼。

【0099】 向50毫升的氯仿中之1.15克的反-4-((3-(2-氯-4-(((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基]甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺)-環己烷基羥基(雙-2-噻吩)醋酸氫氟酸鹽(於專利號 WO2011/141180之實施例9)懸浮液，加入過量的飽和碳酸氫鈉水溶液。將混合物在室溫下攪拌五分鐘。固體成為油相且加入CHCl₃/MeOH (10:1)溶液中直至觀察到溶解現象。各相層會分開並將水相再次用30毫升的CHCl₃/MeOH (10:1)溶液萃取。將有機相合併，在硫酸鎂下乾燥、過濾且溶劑在減壓下濃縮以得到1.09克的黃色乾燥泡沫游離鹼。(產率：97.17%)。

【0100】 第1圖顯示反-4-((3-(2-氯-4-((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基]甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺基)-環己基羥基(雙-2-噻吩)醋酸游離鹼的傅立葉轉換紅外光光譜圖。顯著的游離鹼化合物訊號出現在2939、1728、1652、1588、1524、1448、1397、1224、1163、1042、833和700 cm⁻¹。

【0101】 1.2 從反-4-((3-(2-氯-4-((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基]甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺基)-環己基羥基(雙-2-噻吩)醋酸游離鹼直接製備結晶乙二磺酸鹽。

【0102】 1.2.1 使用甲醇為溶劑

在磁力攪拌下並使用間歇式超聲波(occasional sonication)將 105毫克游離鹼(0.132毫莫耳)溶解在14毫升甲醇中，並。將溶液通過0.45微米的針筒過濾器進行過濾，以消除一些輕微的黃色混濁物，然後，保持在適度攪拌下，將

於1毫升甲醇中之乙二磺酸27.6毫克(0.145毫莫耳)溶液逐滴加入。添加後會得到澄清溶液。當白色混濁物開始形成幾分鐘後，然後沉澱物的量逐漸增加。繼續攪拌一小時，然後使混合物在室溫下靜置24小時。將白色固體過濾，用甲醇/異丙醚(1:1)溶液洗滌一次並用乙醚洗滌三次，乾燥後得到76毫克的標題所示之鹽。(產率：58.5%)。

【0103】 1.2.2 使用CH₂Cl₂/EtOH作為溶劑

在磁力攪拌下105毫克(0.132毫莫耳)游離鹼溶解於3毫升二氯甲烷並加入3毫升乙醇溶液。將溶液通過0.45微米孔徑的針筒過濾器進行過濾，以消除輕微的黃色混濁物然後，保持適度攪拌，於1m毫升乙醇中之27.6毫克(0.145毫莫耳)的乙二磺酸溶逐滴加入。在加入第一滴酸溶液後立即開始形成白色混濁物，然後沉澱物的量逐漸增加。繼續攪拌1小時並使混合物在室溫下靜置24小時。將白色固體過濾，用乙醇/異丙醚(比例3比1)溶液和洗滌一次，用乙醚洗滌三次，乾燥後得到99毫克的標題所示之鹽。(產率：76.1%)。

【0104】 第2圖顯示乙二磺酸鹽粉末X射線繞射(PXRD)圖案。觀察到大量的波峰因此確定鹽的結晶性。PXRD角度和相對強度總結如表1所示。

表1

繞射角(°2θ)	d 值 (Å)	相對強度 (%)
9.22	9.58	49.3
11.53	7.67	70.5
13.46	6.57	36.3
14.46	6.12	87.6
14.53	6.09	93.4
15.10	5.86	51.3
15.12	5.85	54.9
15.70	5.64	50.0
16.30	5.43	28.6
16.67	5.31	30.7

繞射角(°2θ)	d 值 (Å)	相對強度 (%)
16.88	5.25	25.7
17.51	5.06	31.6
19.44	4.56	37.1
19.83	4.47	81.9
19.95	4.45	100
20.22	4.39	63.8
21.64	4.10	38.7
22.44	3.96	27.6
22.50	3.95	31.8
22.88	3.88	27.2
23.15	3.84	62.4
23.73	3.75	46.3
23.92	3.72	68.5
27.66	3.22	32.1
27.70	3.22	29.6

【0105】如表1所示，反-4-((3-(2-氯-4-((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基]甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基)(甲基)胺基)-環己基羥基(雙-2-噁吩)醋酸的乙二磺酸鹽，通過在 19.95 ± 0.22 之 2θ 值具有顯著波峰，較佳地為在 14.53 ± 0.2 、 19.83 ± 0.2 和 19.95 ± 0.2 之 2θ 值之顯著波峰之X-射線粉末繞射圖樣特徵化。

【0106】第3圖對應於乙二磺酸鹽的¹H-NMR圖譜。它清楚地示出了1比1的游離鹼/乙二磺酸之化學計量比，作為來自對應酸的伸乙基的質子積分值和親體結構的喹諾酮部分的一個單質子的質子積分值之間的比較之推斷。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42-1.51 (m, 2H), 1.59-1.79 (m, 2H), 1.99 - 2.07 (m, 4 H), 2.61 (s, 4 H), 2.74 (d, 3 H), 2.93-2.98 (m, 2 H), 3.00 - 3.08 (m, 2 H), 3.22 - 3.33 (m, 2 H), 3.46 - 3.53 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.12 - 4.25 (m, 2 H), 4.74 - 4.81 (m, 1 H), 5.31 - 5.36 (m, 1 H), 6.18 (d, 1 H), 6.57 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 6.95 - 7.00 (m, 3 H), 7.07 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.55 (s, 1H),

7.61 (s, 1H), 8.08 (d, J=10.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

【0107】 第4圖顯示僅展現具有最大值攝氏206度之強烈的吸熱曲線，顯示鹽融合或分解的可能之乙二磺酸鹽的微差掃描熱量法分析。

【0108】 第5圖顯示乙二磺酸鹽的熱重分析。圖譜顯示在攝氏40至90度時輕微的質量損失。直到鹽於其中分解之攝氏250度，沒有觀察到明顯改變。

【0109】 第6圖顯示乙二磺酸鹽的傅立葉轉換紅外光光譜圖。乙二磺酸鹽在3046、1738、1689、1652、1607、1526、1450、1409、1332、1293、1221、1164、1103、1051、1024、994、908、841、768和708 cm^{-1} 出現明顯的訊號。

實施例2-反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噁吩-2-基)醋酸雙糖精的製備

【0110】 2.1 從氟氰酸製備反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噁吩-2-基)醋酸游離鹼。

【0111】 向於58毫升的氯仿中之1.26克的反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噁吩-2-基)醋酸氫氟酸鹽 (專利號WO 2011/141180的實施例12)，加入過量的飽和碳酸氫鈉水溶液。將混合物在室溫下攪拌1小時。將水層用氯仿萃取兩次。將合併的有機相用硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮溶劑以得到1.2克為黃色乾燥泡沫的游離鹼。(產率：97.58%)。

【0112】 第7圖顯示反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥

基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸游離鹼的傅立葉轉換紅外光光譜圖。游離鹼化合物的名顯訊號出現在2939、1729、1651、1589、1520、1448、1402、1206、1040、985、891、833、699、624、533和452 cm^{-1} 。

【0113】 2.2 製備反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸雙糖精的非晶形形式。

【0114】 於室溫下將四氫呋喃(2毫升)中之糖精(18毫克，0.1毫莫耳)溶液於四氫呋喃(2毫升)的溶液中加入四氫呋喃(2毫升)中之反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸溶液(40毫克，0.5毫莫耳)。混合物攪拌1小時，將得到的沉澱物濾出並在真空下乾燥，得到95毫克如標題所示之產物(產率75%)。

【0115】 2.3 從非晶形形式製備反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸雙糖精的結晶鹽。

【0116】 反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸的非結晶雙糖精鹽(25 毫克，0.031 毫莫耳)懸浮於乙醇(0.5毫升)中，並在攝氏70度下攪拌2小時。將懸浮液冷卻至室溫，將得到的灰白色粉末濾出並在攝氏60度通宵真空乾燥。產率為10毫克(40%)。

【0117】 2.4 直接製備反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸雙糖精的結晶鹽。

【0118】 225毫克糖精直接加入熱(攝氏70度)反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸之乙醇溶液(500毫克於3.7毫升乙醇)。將溶液劇烈攪拌1小時後，變成具有厚厚灰白色懸浮物之液體。以刮刀刮燒瓶壁並攪拌懸浮液15分鐘。然後將固體濾出，並用乙醇(2x2毫升)洗滌兩次，得到的淺黃色固體500毫克(產率70%)。此糖精鹽選擇性地於6毫升水中漿化30分鐘。

【0119】 第8圖顯示雙糖精鹽的粉末X射線繞射(PXRD)圖案。觀察到大量的波峰因此確定鹽的結晶性。PXRD角度和相對強度總結如表2所示。

表2

繞射角(°2 θ)	d 值 (Å)	相對強度 (%)
11.26	7.85	51.1
11.76	7.52	53.3
12.95	6.83	67.5
13.33	6.64	52.1
13.82	6.40	69.4
14.81	5.98	41.5
16.41	5.40	77.4
16.94	5.23	100
17.78	4.98	44.3
18.36	4.83	54.1
18.57	4.78	52.8
19.06	4.65	46.1
19.76	4.49	60.7
20.49	4.33	54.9
21.04	4.22	44.2
21.88	4.06	44.5
22.41	3.96	50.6
22.96	3.87	57.4
23.89	3.72	77.4

繞射角(2θ)	d 值 (\AA)	相對強度 (%)
24.27	3.66	75.6
24.82	3.58	66.2
25.41	3.50	56.5
26.19	3.40	56.2
26.74	3.33	42
27.38	3.25	35
28.23	3.16	27.4

【0120】 如表2所示，反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基-2-羥基-2,2-雙(噁吩-2-基)醋酸之雙糖精鹽通過於 16.94 ± 0.2 之 2θ 值具有明顯的波峰，較佳地明顯的波峰於 16.41 ± 0.2 、 16.94 ± 0.2 、 23.89 ± 0.2 之 2θ 值之X射線粉末繞射圖樣特徵化。

【0121】 第9圖對應雙糖精鹽的 $^1\text{H-NMR}$ 圖譜。它清楚地標示出1:2游離鹼與糖精的化學計量比，作為來自對應於糖精分子的芳香環上的質子積分值和親體結構的羥基自由基的單質子的質子積分值之間的比較之推斷。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD- d_4) δ ppm): 1.67 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.34 (dd, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.34 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 5.50 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.04 (dd, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.20 (dd, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.44 (dd, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.80-7.86 (m, 5H), 8.25 (d, 1H).

【0122】 第10圖顯示僅展現具有最大值攝氏197度之強烈的吸熱曲線，顯示鹽融合/分解的可能之雙糖精鹽的微差掃描熱量法分析。

【0123】 第11圖顯示雙糖精鹽的熱重分析。圖譜顯示在攝氏40和80度有非常輕微的質量虧損。直到鹽於其中分解之攝氏160度，沒有觀察到明顯改變。

【0124】 第12圖顯示雙糖精鹽的傅立葉轉換紅外光光譜圖。當和游離鹼化合物比較時，雙糖精鹽的遠紅外線光譜有顯著的不同。第12圖也包含了兩種光譜之間的比較。雙糖精在3106、2954、1742、1636、1600、1530、1456、1328、1259、1210、1136、1117、946、831、770、631、603和527 cm^{-1} 出現明顯的訊號。

【0125】 實施例3-製備反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸L-酒石酸鹽。

【0126】 向15毫升甲醇中115毫克的L-酒石酸溶液，加進溶有600毫克反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸游離鹼(見上述製備2.1)之20毫升甲醇的溶液中。混合物在室溫下攪拌4小時。過濾所得沉澱物，並在真空攝氏40度下通宵乾燥。產率80%。

【0127】 第13圖顯示L-酒石酸鹽的粉末X射線繞射(PXRD)圖案。觀察到大量的波峰因此確定鹽的結晶性。PXRD角度和相對強度總結如表3所示。。

表3

繞射角(2θ)	d 值 (\AA)	相對強度 (%)
5.96	14.83	64.3
7.08	12.48	51.9
8.10	10.90	54.7
10.08	8.77	32.7
10.64	8.31	43.8
11.10	7.96	100
11.95	7.40	37.5
12.65	6.99	37.6
13.20	6.70	35
14.40	6.15	61.9

繞射角(2θ)	d 值 (Å)	相對強度 (%)
16.32	5.43	56.9
17.22	5.14	55.9
17.92	4.95	55.6
18.91	4.69	57.2
19.87	4.46	42.8
20.34	4.36	48.9
20.52	4.33	50.9
21.56	4.12	44.9
22.35	3.97	54.1
22.73	3.91	48.3
24.01	3.70	78.3
24.68	3.60	57.5
25.41	3.50	57.4
26.52	3.36	32.7
27.48	3.24	29
28.41	3.14	31.7
31.09	2.87	26.9
31.88	2.80	29.2
32.58	2.75	25.9
33.80	2.65	25.4

【0128】如表3所示，反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噁吩-2-基)醋酸之L-酒石酸鹽，通過於 11.10 ± 0.2 之 2θ 值具有明顯的波峰，較佳地明顯的波峰於 11.10 ± 0.2 和 24.01 ± 0.2 之 2θ 值之X射線粉末繞射圖樣特徵化。

【0129】第14圖對應L-酒石酸鹽的 $^1\text{H-NMR}$ 圖譜。它非常清楚的標示1:1游離鹼與L-酒石酸鹽的化學計量比，作為來自對應於L-酒石酸分子的羥基自由基上的質子積分值和親體結構的羥基自由基的單質子的質子積分值之間的比較之推斷。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.38 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.37 (q, 1H), 2.47 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.64 (q, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.90 (bs, 2H), 4.04 (bs, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.18 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.98 (dd, 2H), 7.08 (dd, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.43 (bs, 1H), 7.47 (dd, 2H), 8.11 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.40 (bs, 1H)

【0130】 第15圖顯示僅展現具有最大值攝氏173度之強烈的吸熱曲線，顯示鹽融合/分解的可能之L-酒石酸鹽僅的微差掃描熱量法分析。

【0131】 第16圖顯示L-酒石酸鹽的熱重分析。頻譜顯示可能是和水分子有關之在攝氏37度和90度有輕微的質量虧損。直到鹽於其中分解之攝氏173度，沒有觀察到明顯改變。

【0132】 第17圖為L-酒石酸鹽的傅立葉轉換紅外光光譜圖。L-酒石酸鹽在3213、2949、2868、1729、1658、1592、1530、1338、1292、1212、1171、1068、1041、841、702、623和524 cm⁻¹出現顯著訊號。

【0133】 以下準備形式引為組成物(製劑)的例子：

【0134】 製劑例1 (用於具有DPI吸入之製劑)

成分	量
反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸之L-酒石酸鹽 (微粉化)	15 毫克
乳糖	3000 毫克

【0135】 製劑例2(用於具有DPI吸入之製劑)

成分	量

反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸雙糖精 (微粉化)	15 毫克
乳糖	3000 毫克

【0136】 製劑例3 (用於具有DPI吸入之製劑)

成分	量
反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸乙二磺酸鹽 (微粉化)	15 毫克
乳糖	3000 毫克

【0137】 製劑例4 (用於MDI之製劑)

成分	量
反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸之L-酒石酸鹽 (微粉化)	10克
1,1,1,2,3,3,3 - 七氟正丙烷	加至總量200毫升

【0138】 製劑例5 (用於MDI之製劑)

成分	量
反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸雙糖精鹽 (微粉化)	10克
1,1,1,2,3,3,3 - 七氟正丙烷	加至總量200毫升

【0139】 製劑例6 (用於MDI之製劑)

成分	量
反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己基 2-羥基-2,2-雙(噻吩-2-基)醋酸乙二磺酸鹽 (微粉化)	10克
1,1,1,2,3,3,3 - 七氟正丙烷	加至總量200毫升

【符號說明】**【0140】 無**



I643853

【發明摘要】

【中文發明名稱】同時具有 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑和 M3 毒蕈鹼受體拮抗劑活性之 2-氨基-1-羥乙基-8-羥基喹啉-2(1H)-酮衍生物之鹽類

【英文發明名稱】 SALTS OF

2-AMINO-1-HYDROXYETHYL-8-HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONE

DERIVATIVES HAVING BOTH $\beta 2$ ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST AND M3 MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITIES

【中文】本發明針對 (i) 8-羥基喹啉-2(1H)-酮衍生物和 (ii) 羥基羧酸、磺酸或磺醯亞胺之結晶加成鹽類，或其醫藥上可接受之溶劑化物。

【英文】The present invention is directed to crystalline addition salts of (i) 8-hydroxyquinolin-2(1H)-one derivatives and (ii) a hydroxycarboxylic acid, a sulfonic acid or a sulfimide, or a pharmaceutically acceptable solvates thereof.

【指定代表圖】 第(3)圖

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

【發明申請專利範圍】

- 【第1項】 一種藥醫上可接受的結晶加成鹽，其為
反-4-((3-(2-氯-4-(((2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)甲基)-5-甲氧苯胺基)-3-氧代丙基) (甲基)胺基)-環己烷
基羥基(雙-2-噁吩)醋酸乙二磺酸鹽、
反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-環己
基 2-羥基-2,2-雙(噁吩-2-基)醋酸雙糖精、以及
反-4-((2-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙胺基)-甲基)-5-甲氧苯胺甲醯氧基)乙基)-(甲基)胺基)環己基
2-羥基-2,2-雙(噁吩-2-基)醋酸的L-酒石酸鹽。
- 【第2項】 一種醫藥組成物，包含有效治療量的如專利申請範圍第1項所述
的鹽和醫藥上可接受的載體。
- 【第3項】 如申請專利範圍第2項所述之醫藥組成物，其被製造成乾粉以藉
由吸入給藥。
- 【第4項】 如申請專利範圍第2項或第3項所述之醫藥組成物，其係還包含有
效治療量的一或多種其它治療劑。
- 【第5項】 如申請專利範圍第4項所述之醫藥組成物，其中該一或多種其他
治療劑由下列中選擇：
- (a)皮質類固醇或糖皮質激素，
 - (b)抗組織胺劑，

- (c)趨化因子受體拮抗劑，
- (e)CRth₂拮抗劑，
- (f)白三烯受體拮抗劑，
- (g)JAK抑制劑，
- (h)Syk抑制劑，
- (i)磷酸二酯酶IV抑制劑，
- (j)p38抑制劑，
- (k)PKC抑制劑，
- (l)5-脂氧合酶活性蛋白抑制劑，
- (m)5-脂氧合酶抑制劑，
- (n)CYSLTR1拮抗劑
- (o)CYSLTR2拮抗劑
- (p)BLT1拮抗劑，
- (q)BLT2拮抗劑，
- (r)凝血脂素A2受體拮抗劑，
- (s)DP1受體拮抗劑，
- (t)DP1受體促效劑，
- (u)IP受體促效劑，
- (v)抗IgE抗體，
- (w)IL5抗體，
- (x)白三烯形成抑制劑，

(y)解充血劑；

(z)黏液溶解劑；

(aa)鎮咳藥，

(bb)止咳藥；以及

(cc)祛痰藥。

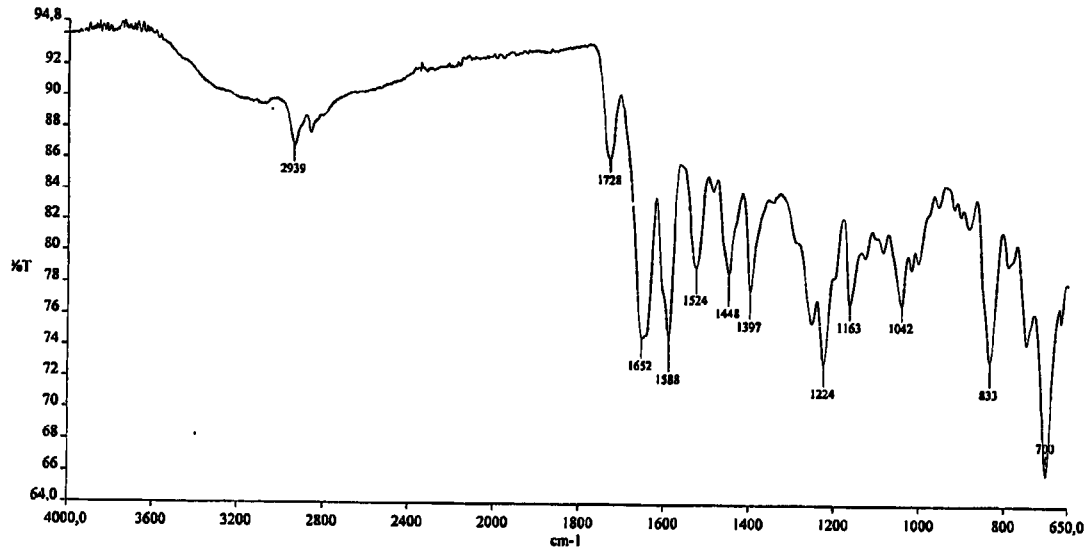
【第6項】 一種組合物，包含如申請專利範圍第1項所述的鹽和如申請專利範圍第5項所述之一或多種其他治療劑。

【第7項】 一種如申請專利範圍第1項所述之鹽、如申請專利範圍第2項至第5項之任一項所述的醫藥組成物或如申請專利範圍第6項所述之組合物在製備用於治療和 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑及M3抗毒蕈鹼活性皆相關的病理狀態或疾病的藥物之用途。

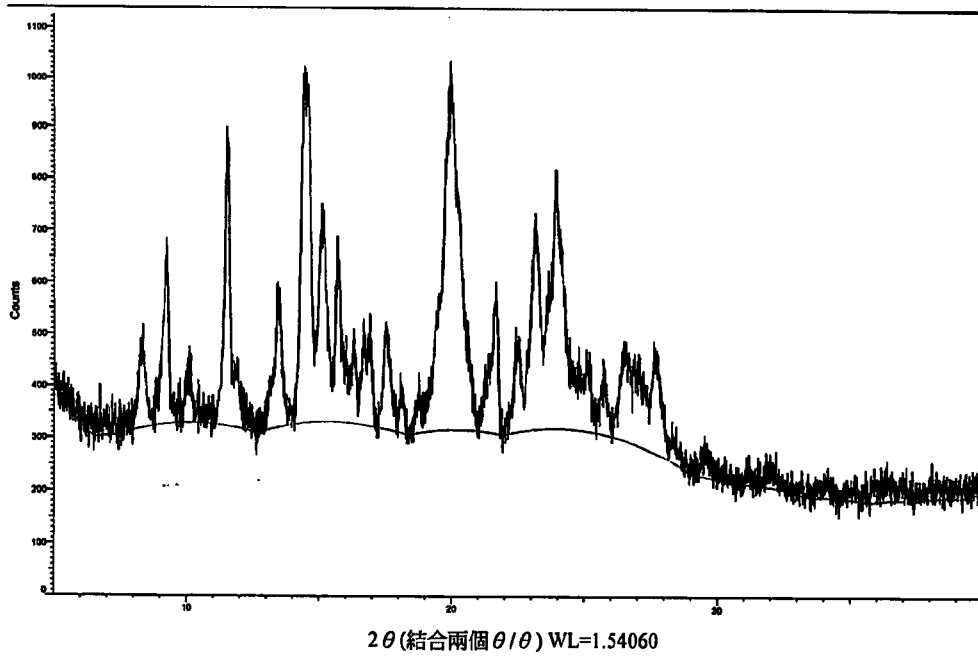
【第8項】 如申請專利範圍第7項所述之用途，其中病理狀態或疾病為呼吸系統疾病。

【第9項】 如申請專利範圍第8項所述之用途，其中病理狀態或疾病是哮喘或慢性阻塞性肺病。

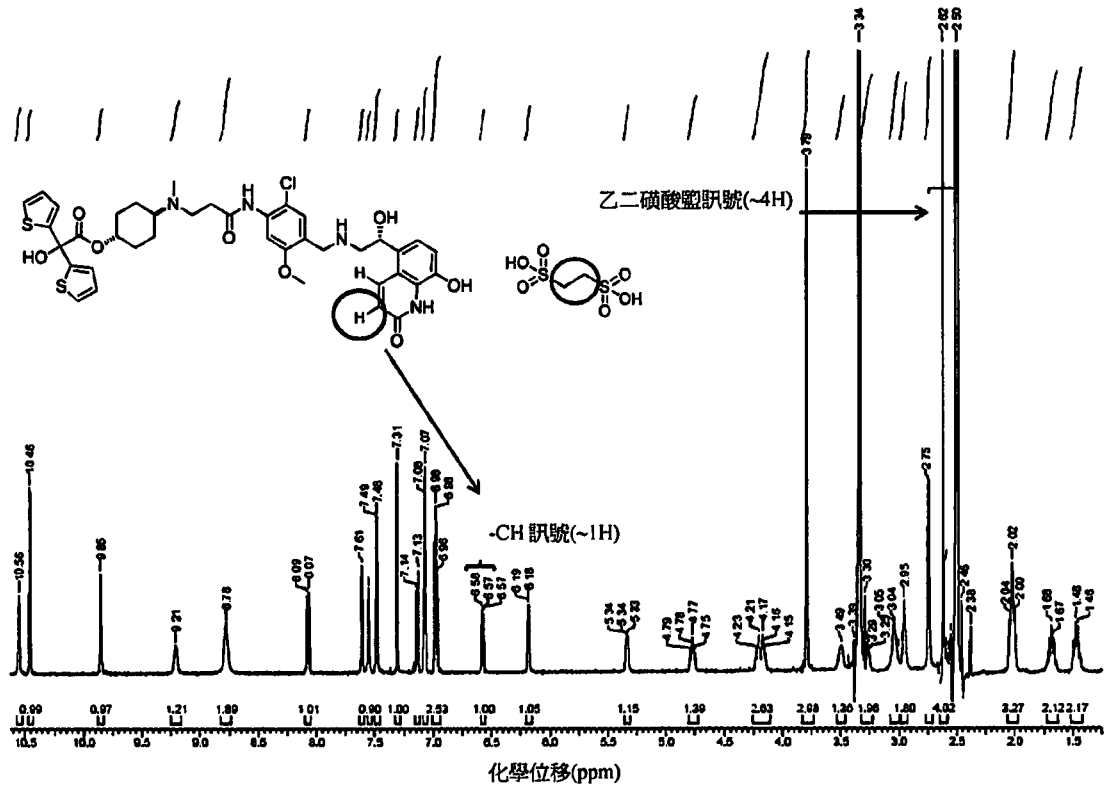
【發明圖式】



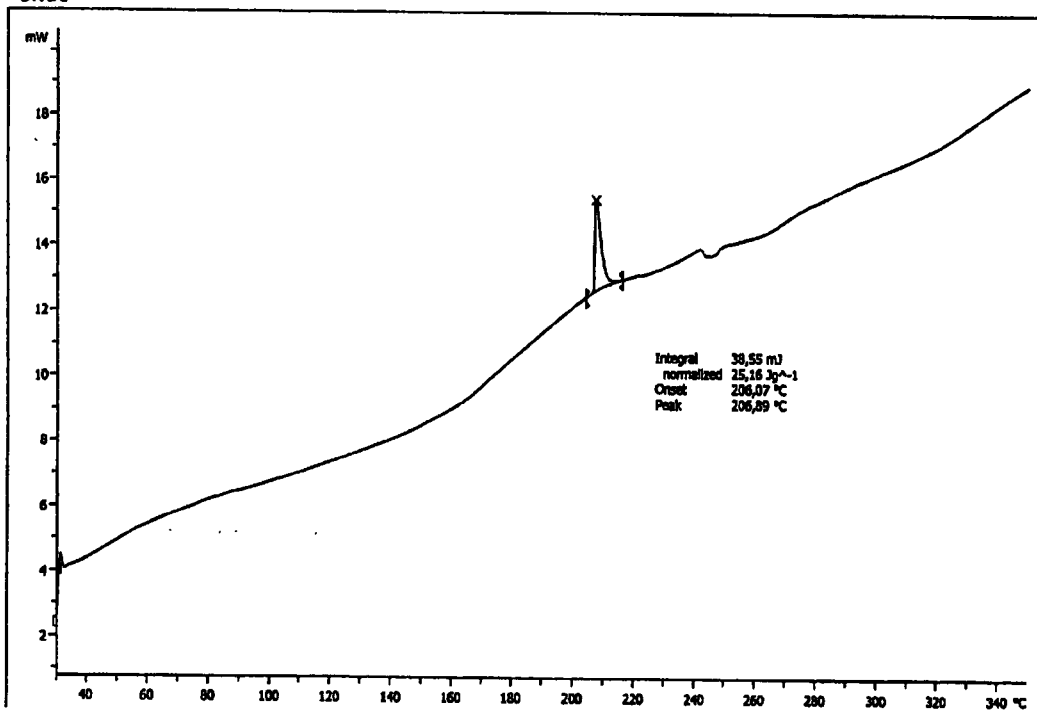
第1圖



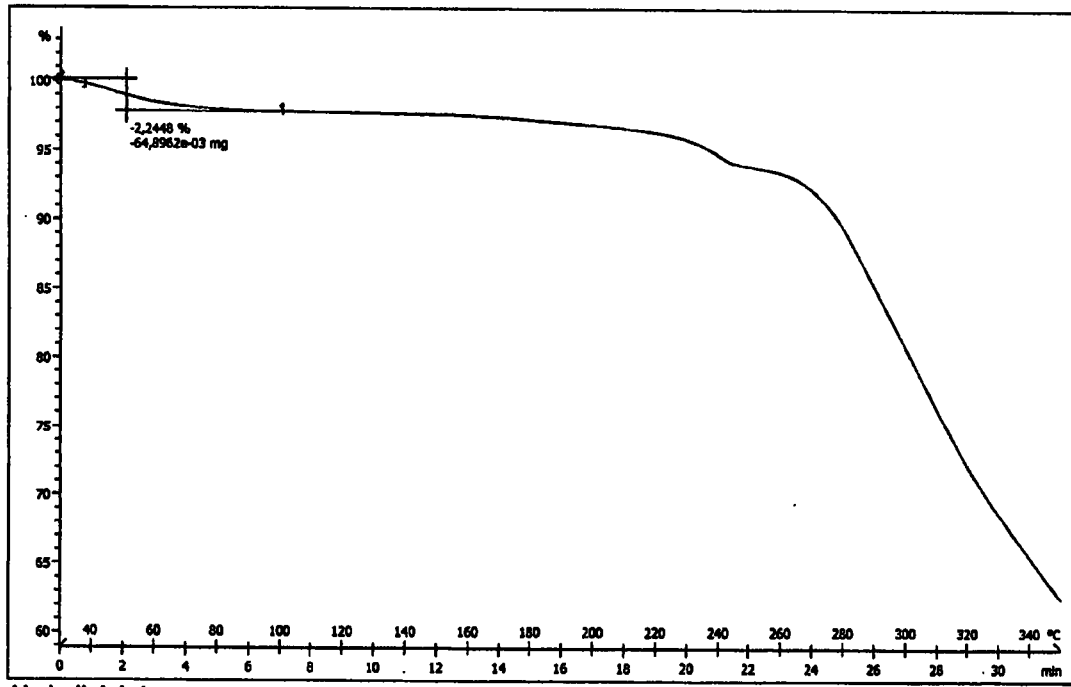
第2圖



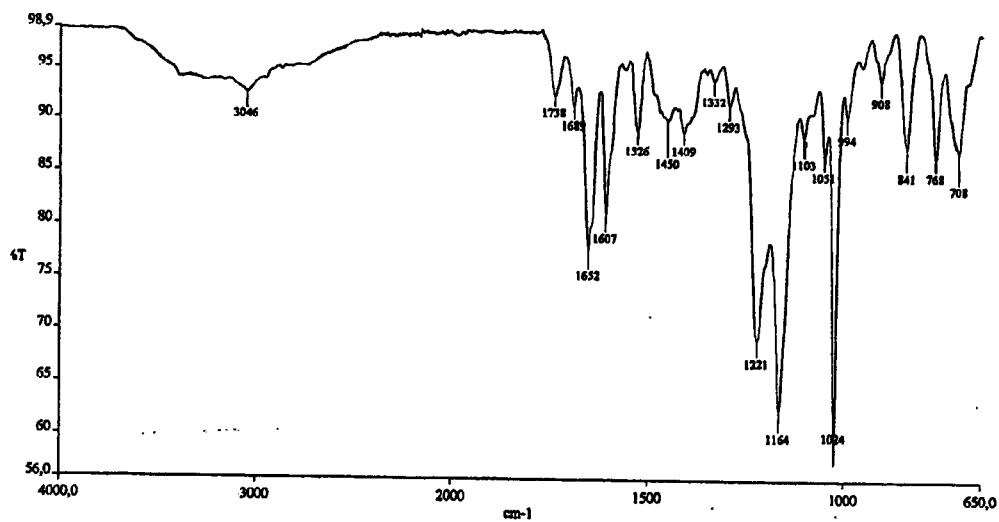
第3圖



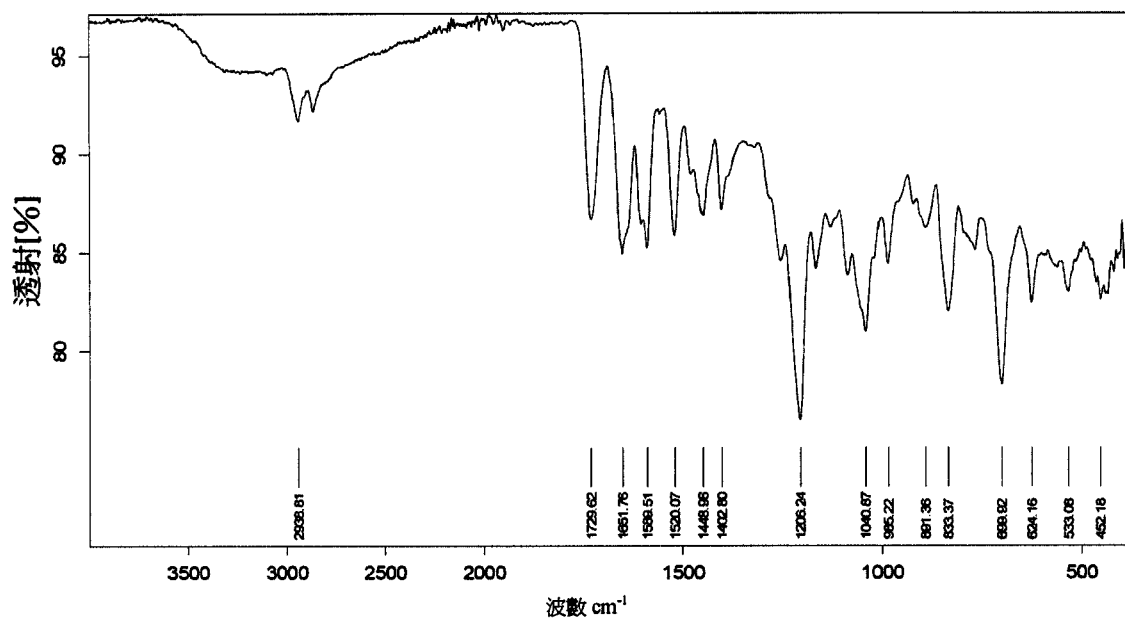
第4圖



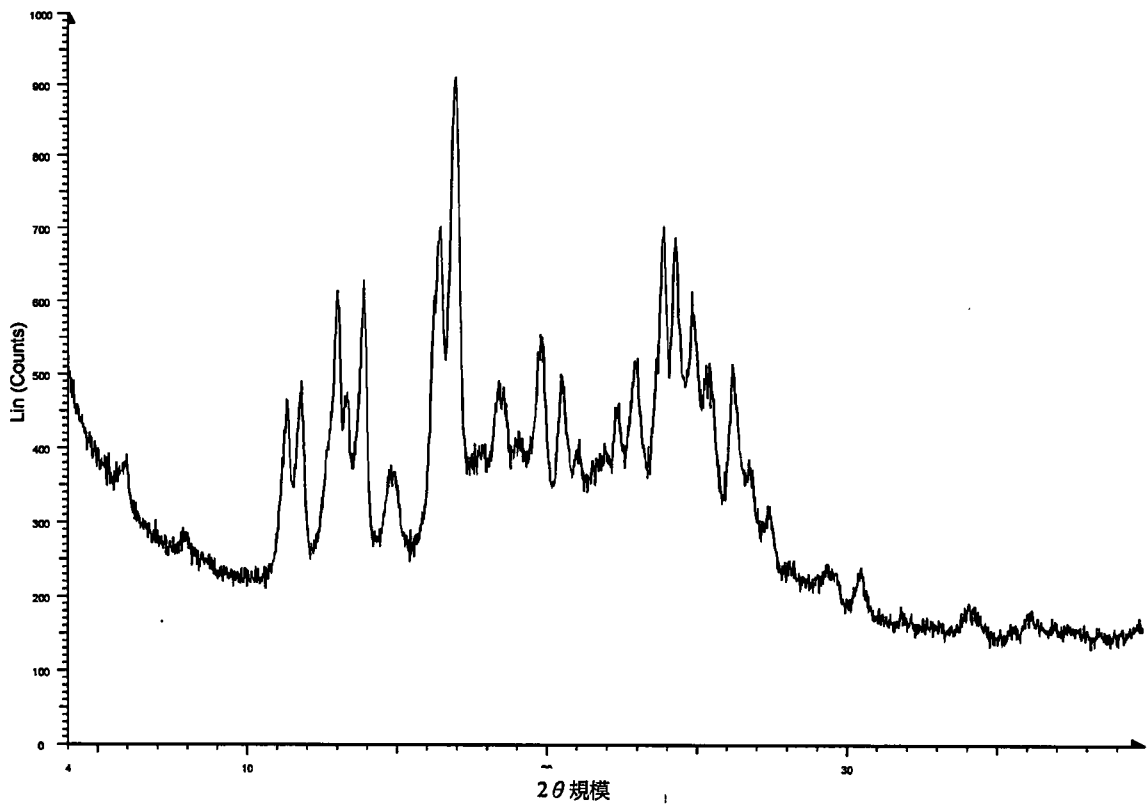
第5圖



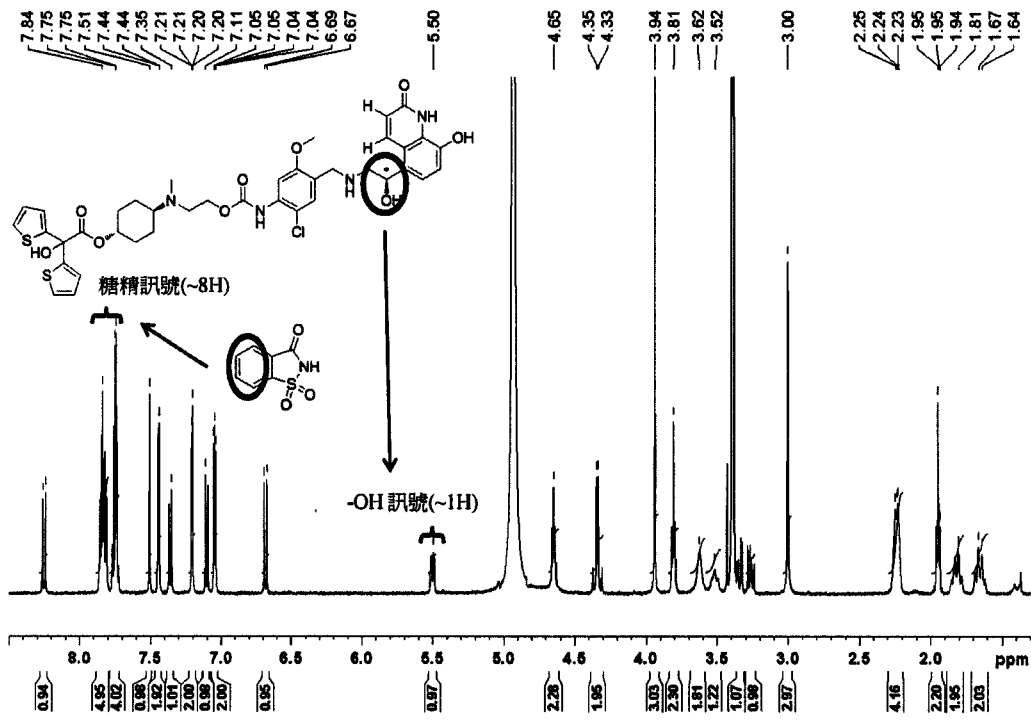
第6圖



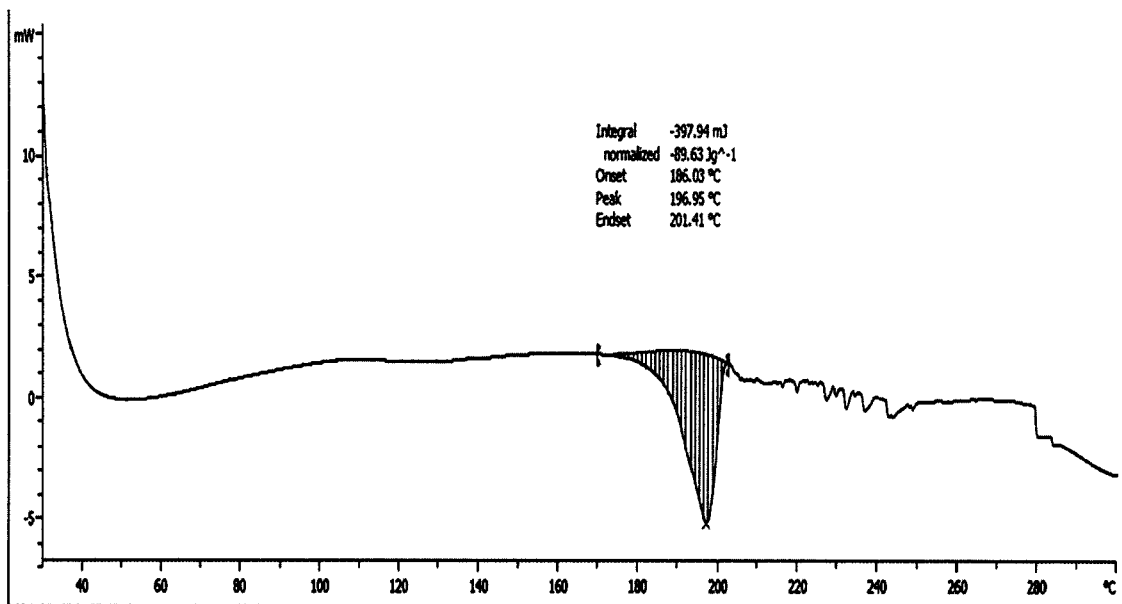
第7圖



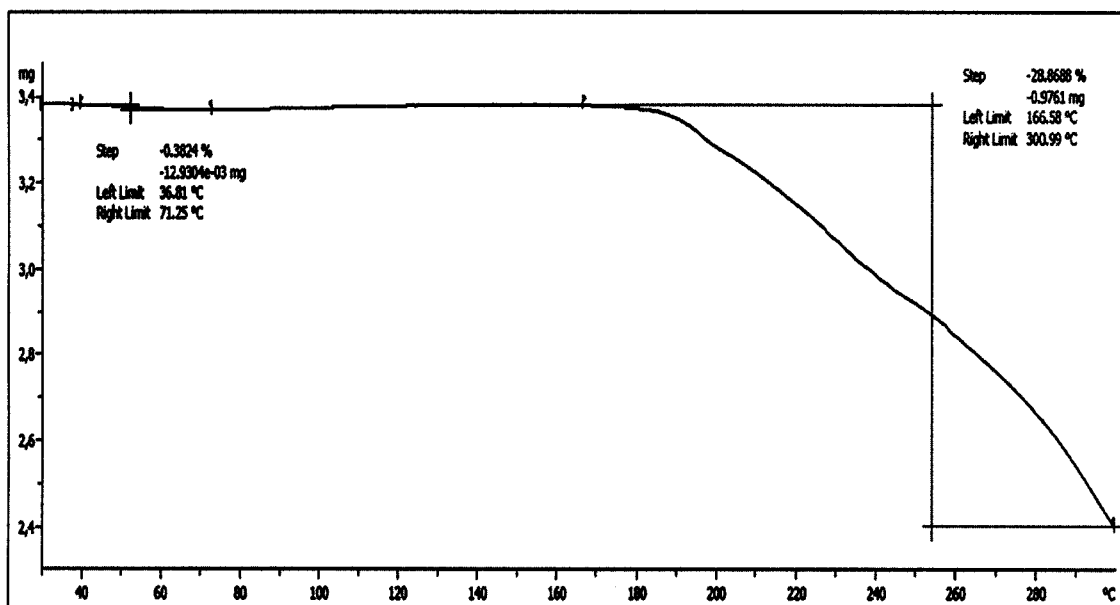
第8圖



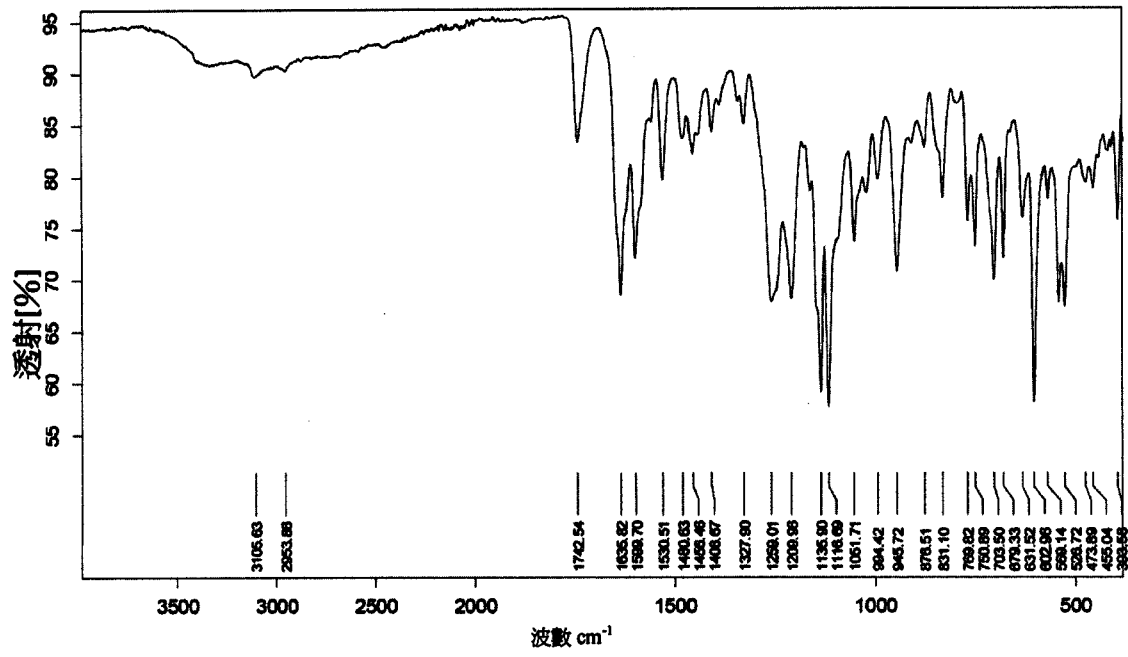
第9圖



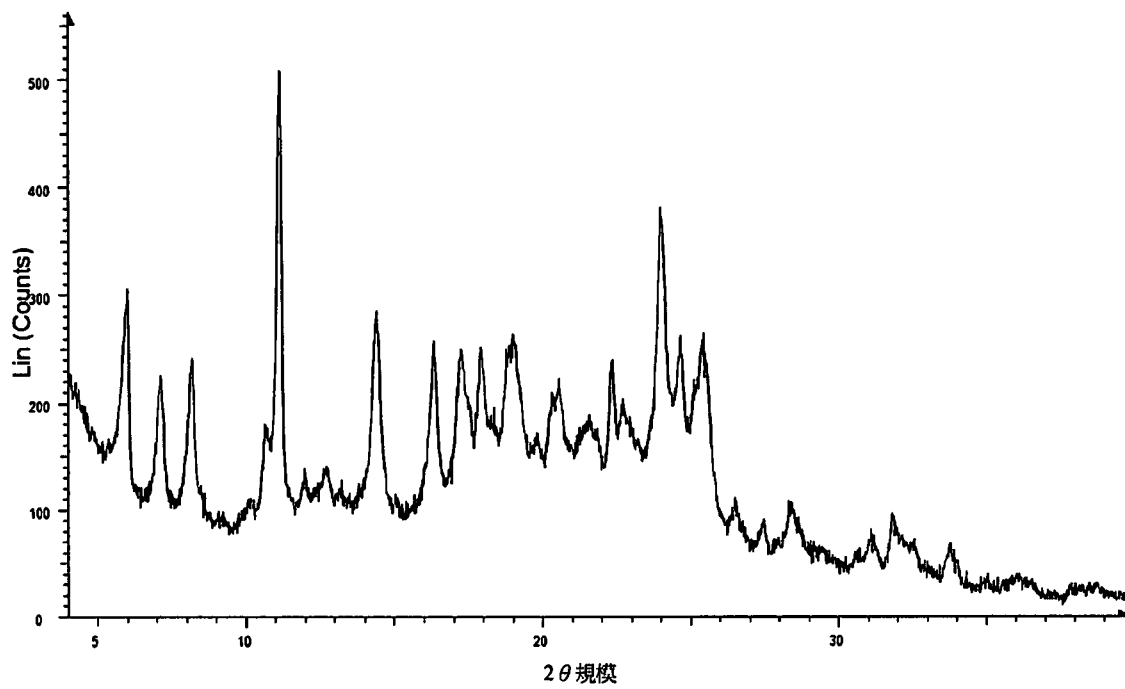
第10圖



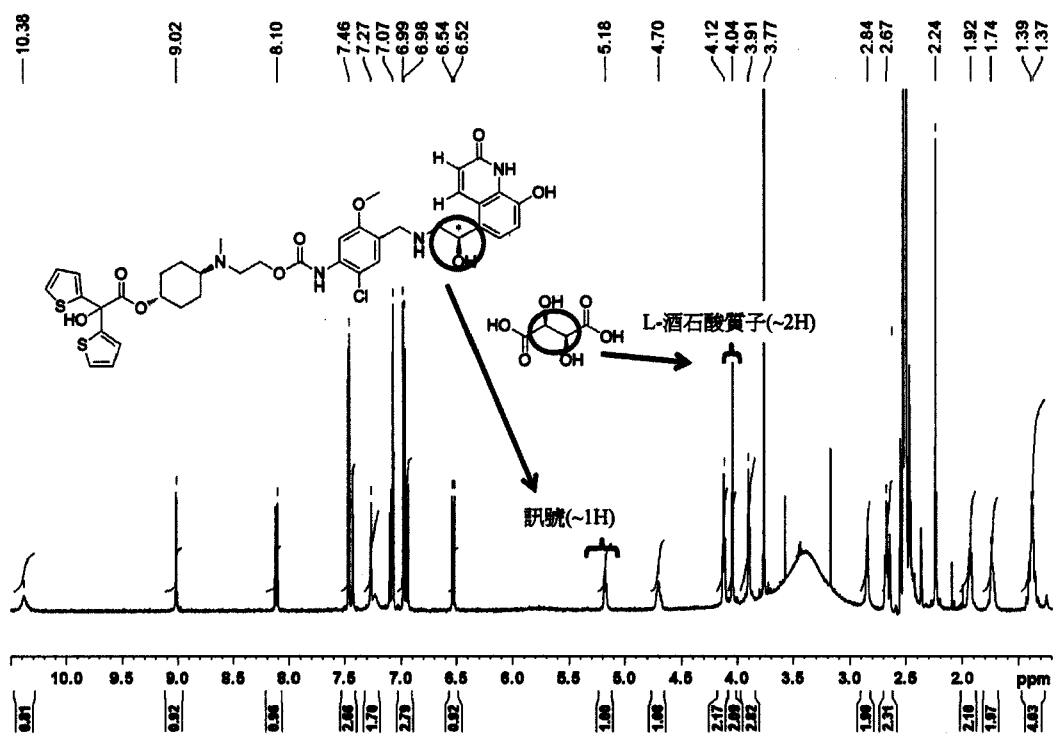
第11圖



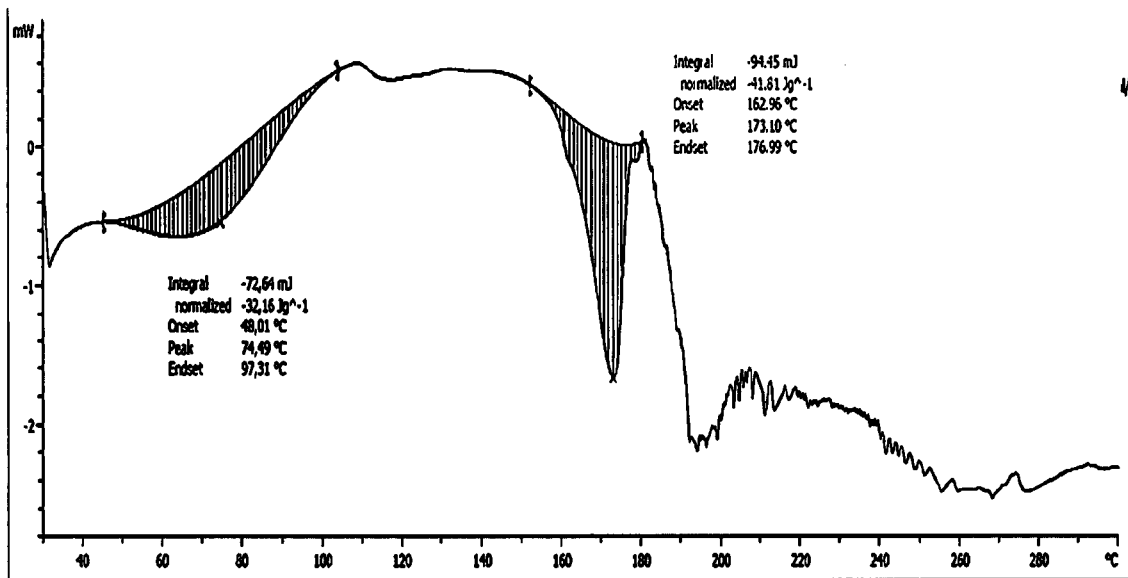
第12圖



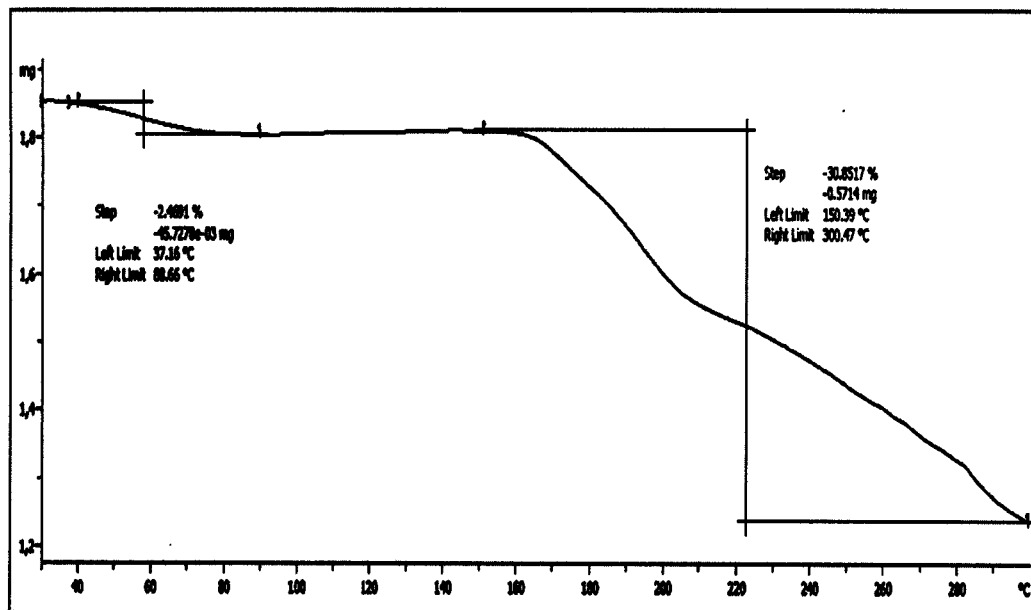
第13圖



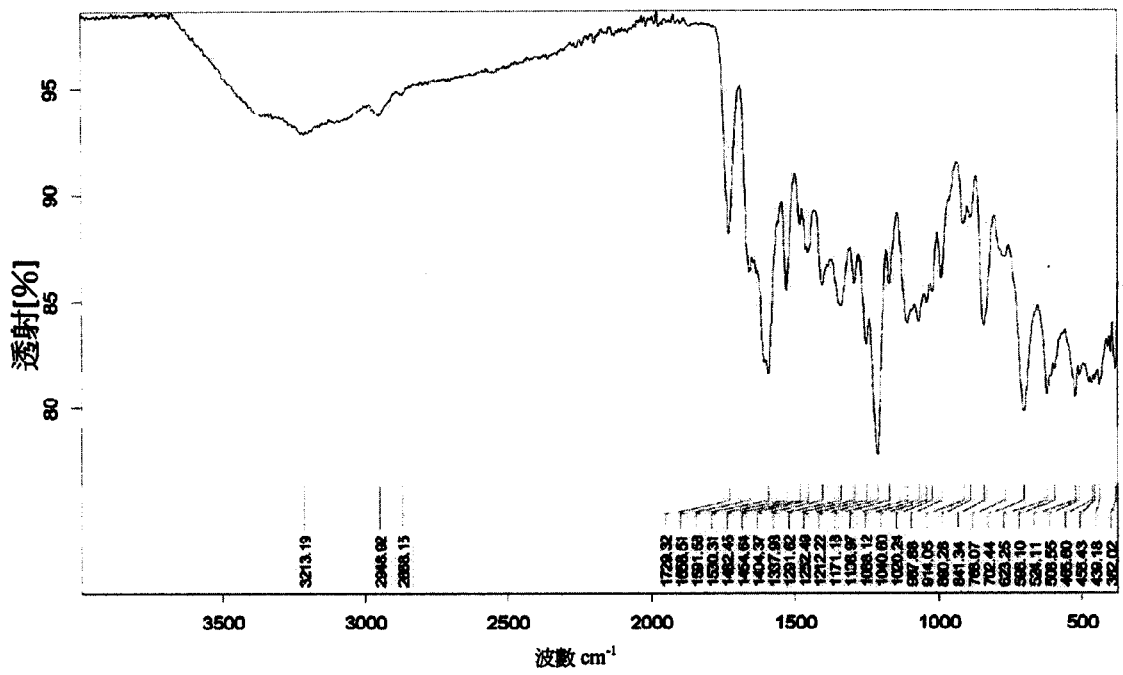
第14圖



第15圖



第16圖



第17圖



【發明摘要】

【中文發明名稱】同時具有 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑和 M3 毒蕈鹼受體拮抗劑活性之 2-氨基-1-羥乙基-8-羥基喹啉-2(1H)-酮衍生物之鹽類

【英文發明名稱】 SALTS OF

2-AMINO-1-HYDROXYETHYL-8-HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONE

DERIVATIVES HAVING BOTH $\beta 2$ ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST AND M3 MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITIES

【中文】本發明針對 (i) 8-羥基喹啉-2(1H)-酮衍生物和 (ii) 羥基羧酸、磺酸或磺醯亞胺之結晶加成鹽類，或其醫藥上可接受之溶劑化物。

【英文】The present invention is directed to crystalline addition salts of (i) 8-hydroxyquinolin-2(1H)-one derivatives and (ii) a hydroxycarboxylic acid, a sulfonic acid or a sulfimide, or a pharmaceutically acceptable solvates thereof.

【指定代表圖】 第(3)圖

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

