

**SALI DI DERIVATI DI 2-AMMINO-1-IDROSSIETIL-8-  
IDROSSICHINOLIN-2(1H)-ONE AVENTI ATTIVITÀ SIA AGONISTA  
DEL RECETTORE 2 ADRENERGICO SIA ANTAGONISTA DEL  
RECETTORE MUSCARINICO M3**

AMBITO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione è diretta a sali di addizione cristallini farmaceuticamente accettabili specifici di (i) derivati di 2-ammino-1-idrossietil-8-idrochinolin-2(1H)-one e (ii) un acido idrossicarbossilico, un acido solfonico o un derivato della solfimmide, o un solvato farmaceuticamente accettabile di questi. L'invenzione è anche diretta a composizioni farmaceutiche comprendenti i sali, ai sali per l'uso nel trattamento di malattie respiratorie associate alle doppie attività agonista del recettore  $\beta_2$  adrenergico e di antagonista del recettore muscarinico M3, e ai processi e alle sostanze intermedie utili per la preparazione di tali sali.

STATO DELL'ARTE

WO 2011/141180 A1 divulga composti che sono noti per avere una doppia attività agonista del recettore  $\beta_2$  adrenergico e antagonista del recettore muscarinico M3. Tuttavia, molti di questi composti non possono essere formulati per una somministrazione efficace mediante inalazione come polvere secca. La somministrazione mediante inalazione come polvere secca è ardua. Necessita di un attento controllo della granulometria della polvere che deve essere inalata e di un attento controllo della distribuzione granulometrica. Inoltre, è importante evitare l'agglomerazione o l'aggregazione delle particelle. In aggiunta, quando sono preparate composizioni e formulazioni farmaceutiche per l'uso in tali dispositivi, è altamente desiderabile che abbiano una forma

cristallina di un agente terapeutico che non è né igroscopico né deliquescente e che ha un punto di fusione relativamente alto (vale a dire, superiore a circa 150 °C), consentendo in tal modo al materiale di essere micronizzato senza una significativa decomposizione o perdita di cristallinità.

Sebbene i derivati di 2-ammino-1-idrossietil-8-idrossichinolin-2(1H)-one divulgati in WO 2011/141180 A1 abbiano mostrato un comportamento farmacologico adeguato, si è rilevato difficile ottenerli sotto forma di un sale che è cristallino, né igroscopico né deliquescente e che ha un punto di fusione relativamente alto per consentire la micronizzazione.

Ad oggi, non è stato riportato alcun sale cristallino di nessuno dei composti divulgati in WO 2011/141180 avente le proprietà desiderate.

Di conseguenza, sussiste l'esigenza di forme saline stabili, non deliquescenti di almeno alcuni di questi composti aventi livelli accettabili di igroscopicità e punti di fusione relativamente alti.

#### RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione fornisce un sale di addizione cristallino farmaceuticamente accettabile che è uno tra

*trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)-cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato,

*trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)-metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)-cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato, e

*trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)-metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato L-tartrato,

e solvati farmaceuticamente accettabili di questi.

L'invenzione fornisce anche una composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace di un sale dell'invenzione e un veicolo farmaceuticamente accettabile.

L'invenzione fornisce inoltre una combinazione comprendente un sale dell'invenzione e uno o più altri agenti terapeutici.

L'invenzione fornisce anche un sale dell'invenzione, una composizione farmaceutica dell'invenzione o una combinazione dell'invenzione, per l'uso nel trattamento di una condizione patologica o malattia associata all'attività sia agonista del recettore  $\beta_2$  adrenergico sia antagonista del recettore muscarinico M3, in cui la condizione patologica o malattia è asma, bronchite acuta o cronica, enfisema o broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD).

#### BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

La Figura 1 mostra lo spettro infrarosso in trasformata di Fourier (FTIR) per *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato.

La Figura 2 mostra il diagramma di diffrazione di raggi X della polvere (PXRD) per *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato.

La Figura 3 mostra il  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) per *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato.

La Figura 4 mostra l'analisi calorimetrica a scansione differenziale (DSC) di *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato.

La Figura 5 mostra l'analisi termogravimetrica (TG) di *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato.

La Figura 6 mostra lo spettro infrarosso in trasformata di Fourier (FTIR) per *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino) cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato.

La Figura 7 mostra lo spettro infrarosso in trasformata di Fourier (FTIR) per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato.

La Figura 8 il mostra il diagramma di diffrazione di raggi X della polvere (PXRD) per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-

metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato.

La Figura 9 è lo spettro  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, *d4*-metanolo) per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato.

La Figura 10 mostra l'analisi DSC per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato.

La Figura 11 mostra l'analisi TG per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato.

La Figura 12 mostra lo spettro FTIR per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato.

La Figura 13 mostra il diagramma di diffrazione di raggi X della polvere (PXRD) per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato L-tartrato.

La Figura 14 è lo spettro  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, *d6*-DMSO) di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-

il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato L-tartrato.

La Figura 15 mostra l'analisi DSC per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato L-tartrato.

La Figura 16 mostra l'analisi TG per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato L-tartrato.

La Figura 17 mostra lo spettro FTIR per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato L-tartrato.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Quando sono descritti i sali, le composizioni e i metodi dell'invenzione, i seguenti termini hanno i seguenti significati, salvo diversamente indicato.

L'espressione "quantità terapeuticamente efficace" si riferisce a una quantità sufficiente per effettuare il trattamento quando somministrata a un paziente che necessita di trattamento.

Il termine "trattamento" come qui usato si riferisce al trattamento di una malattia o condizione medica in un paziente umano che include:

- (a) prevenire che la malattia o condizione medica si manifesti, vale a dire, trattamento profilattico di un paziente;

(b) migliorare la malattia o condizione medica, vale a dire, determinare la regressione della malattia o condizione medica in un paziente;

(c) sopprimere la malattia o condizione medica, vale a dire, rallentare lo sviluppo della malattia o condizione medica in un paziente; o

(d) alleviare i sintomi della malattia o condizione medica in un paziente.

L'espressione "malattia o condizione associata alle attività agonista del recettore  $\beta_2$  adrenergico e antagonista del recettore muscarinico M3" include tutti gli stati di malattia e/o condizioni che sono riconosciuti ora, o che sono riscontrati in futuro, come associati all'attività sia agonista del recettore  $\beta_2$  adrenergico sia antagonista del recettore muscarinico M3. Tali stati di malattia includono, tuttavia senza limitazione, broncopneumopatie come, per esempio, asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (incluse bronchite cronica ed enfisema), nonché disturbi neurologici e disturbi cardiaci. È anche noto che l'attività agonista del recettore  $\beta_2$  adrenergico è associata a travaglio pretermine (si veda la pubblicazione della domanda di brevetto internazionale numero WO 98/09632), glaucoma e alcuni tipi di infiammazione (si veda la pubblicazione della domanda di brevetto internazionale numero WO 99/30703 e la pubblicazione della domanda di brevetto numero EP 1 078 629).

D'altro canto, l'attività antagonista del recettore M3 è associata a disturbi del tratto gastrointestinale come, per esempio, sindrome dell'intestino irritabile (IBS) (si veda, per es., US5397800), ulcere GI, colite spastica (si veda, per es., US 4556643); disturbi del tratto urinario come, per esempio, incontinenza urinaria (si veda, per es., J.Med.Chem., 2005, 48, pagg. da 6597 a 6606), pollachiuria; chinetosi e bradicardia sinusale indotta vagalmente.

Il termine “solvato” si riferisce a un complesso o aggregato formato da una o più molecole di un soluto, vale a dire, un sale dell’invenzione o un sale farmaceuticamente accettabile di questo, e una o più molecole di un solvente. Tali solvati sono tipicamente solidi cristallini aventi un rapporto molare sostanzialmente fisso di soluto e solvente. Solventi rappresentativi includono a titolo esemplificativo acqua, etanolo, isopropanolo e simili. Il solvato preferito è un idrato.

### **Procedure generali di sintesi**

I sali dell’invenzione possono essere preparati usando i metodi e le procedure qui descritte, o usando metodi e procedure simili. Sarà compreso che laddove sono fornite condizioni di processo tipiche o preferite (vale a dire, temperature di reazione, tempi, rapporti molari dei reagenti, solventi, pressioni e così via), anche altre condizioni di processo possono essere usate, salvo diversamente indicato. Le condizioni di reazione ottimali possono variare con i particolari reagenti o solventi usati, ma tali condizioni possono essere determinate da un esperto della tecnica mediante procedure di ottimizzazione di routine.

I processi per la preparazione di sali dell’invenzione sono forniti come ulteriori forme di realizzazione dell’invenzione e sono illustrati dalle procedure di seguito.

I sali dell’invenzione possono essere sintetizzati da composti qui descritti e dall’acido idrocarbossilico, acido solfonico o derivati della solfimmide appropriati, che saranno generalmente disponibili in commercio, per esempio, da Aldrich.

I solventi idonei per eseguire la reazione possono essere scelti da un chimico esperto e possono dipendere dal sale specifico da formare. Possono essere usate miscele di solventi appropriati contenenti facoltativamente acqua. Per esempio, i solventi appropriati possono essere scelti tra metanolo, etanolo, diclorometano, tetraidrofurano, acqua o una miscela di questi.

In seguito al completamento di una qualsiasi delle precedenti reazioni, il sale può essere isolato dalla miscela di reazione mediante un qualsiasi mezzo convenzionale come, per esempio, precipitazione, concentrazione, centrifugazione e simili.

Sarà compreso che mentre sono fornite condizioni di processo specifiche (vale a dire, temperature di reazione, tempi, rapporti molari dei reagenti, solventi, pressioni e così via), anche altre condizioni di processo possono essere usate, salvo diversamente indicato.

Per preparare i sali della presente invenzione, la base libera è tipicamente disciolta in un solvente appropriato che, in alcuni esempi, è riscaldato approssimativamente da 60 a 80 °C. In seguito, una soluzione dell'acido idrocarbossilico o dell'acido solfonico o di una solfimmide appropriata in un solvente idoneo, preferibilmente il solvente uguale a quello in cui è disciolta la base libera, è tipicamente aggiunta alla soluzione riscaldata. La miscela è in seguito facoltativamente agitata da 15 a 300 minuti da 60 a 80 °C o a temperatura ambiente. La miscela è in seguito tipicamente raffreddata, per esempio, fino a 20-25 °C o 0-5 °C. Il precipitato formato è isolato mediante filtrazione, lavato con un solvente appropriato ed essiccato, per esempio, sotto vuoto.

### **Composizioni farmaceutiche**

L'invenzione comprende anche composizioni farmaceutiche comprendenti una quantità terapeuticamente efficace di un sale dell'invenzione o un enantiomero o un solvato farmaceuticamente accettabile di questo e un veicolo farmaceuticamente accettabile. La composizione farmaceutica è tipicamente formulata per la somministrazione mediante inalazione, preferibilmente come polvere secca.

La composizione farmaceutica comprende inoltre tipicamente una quantità terapeuticamente efficace di uno o più agenti terapeutici.

Le formulazioni farmaceutiche possono essere presentate in modo conveniente in forma di dosaggio singolo e possono essere preparate mediante uno qualsiasi dei metodi ben noti nella tecnica della farmacia. Tutti i metodi includono la fase di portare l'uno o i più principi attivi in associazione con il veicolo. In generale, le formulazioni sono preparate portando in modo uniforme e intimo il principio attivo in associazione con veicoli liquidi o veicoli solidi finemente divisi o entrambi e in seguito, se necessario, trasformando il prodotto nella formulazione desiderata.

Composizioni in polvere secca per la somministrazione topica al polmone mediante inalazione, per esempio, possono essere presentate in capsule e cartucce, per esempio, in gelatina, o in blister, per esempio, in foglio di alluminio laminato, per l'uso in un inalatore o insufflatore. Le formulazioni comprendono generalmente una miscela di polveri per l'inalazione del sale dell'invenzione e una base in polvere idonea (sostanza veicolante) come, per esempio, lattosio o amido. L'uso del lattosio è preferito. La base in polvere può includere componenti aggiuntivi come, per esempio, conservanti, agenti stabilizzanti, potenziatori dell'assorbimento o un modificatore aerodinamico.

Ciascuna capsula o cartuccia può generalmente contenere tra 0,1 µg e 9000 µg di ciascun principio terapeuticamente attivo. In alternativa, l'uno o i più principi attivi possono essere presentati senza eccipienti.

Il confezionamento della formulazione può essere idoneo per la somministrazione a dose singola o a dose multipla. Nel caso della somministrazione a dose multipla, la formulazione può essere pre-dosata o dosata durante l'uso. Gli inalatori di polvere secca sono pertanto classificati in tre gruppi: dispositivi (a) a dose singola, (b) a più dosi singole e (c) a dose multipla.

Relativamente agli inalatori del primo tipo, dosi singole sono state pesate dal produttore in contenitori piccoli, che sono perlopiù cartucce o capsule in gelatina rigida. Nel caso di una cartuccia, l'inalatore a dose singola è pertanto composto da una cartuccia contenente la polvere inalabile e il misuratore dei singoli dosaggi. La polvere per l'inalazione è situata in modo permanente nel fondo della cartuccia, in un serbatoio con un cassetto per la misurazione alla base e un coperchio alla sommità. Quando una capsula è usata come contenitore, la capsula deve essere presa da una scatola o contenitore separato e inserita in un'area ricettacolo dell'inalatore. Successivamente, la capsula deve essere aperta o perforata con aghi o lame da taglio al fine di consentire a parte del flusso d'aria inspiratoria di passare attraverso la capsula per il trasporto della polvere o per scaricare la polvere dalla capsula attraverso queste perforazioni per mezzo di forza centrifuga durante l'inalazione. Dopo l'inalazione, la capsula svuotata deve essere nuovamente rimossa dall'inalatore. Il disassemblaggio dell'inalatore è perlopiù necessario per

l'inserimento e la rimozione della capsula, che è un'operazione che può essere difficoltosa e gravosa per alcuni pazienti.

Altri difetti correlati all'uso di capsule in gelatina rigida per polveri inalabili sono (a) scarsa protezione contro l'assorbimento di umidità dall'aria ambiente, (b) problemi con l'apertura o la perforazione dopo che le capsule sono state esposte in precedenza a umidità relativa estrema, che causa frammentazione o intaccature, e (c) possibile inalazione di frammenti di capsula. Inoltre, per svariati inalatori con capsule, è stata riportata l'espulsione incompleta (per es., Nielsen et al, 1997).

Alcuni inalatori con capsule hanno un caricatore dal quale capsule singole possono essere trasferite a una camera di ricezione, in cui ha luogo la perforazione e lo svuotamento, come descritto in WO 92/03175. Altri inalatori con capsule hanno caricatori girevoli con camere per le capsule che possono essere portate in linea con il condotto d'aria per lo scarico della dose (per es., WO91/02558 e GB 2242134). Essi comprendono il tipo di inalatori a più dosi singole insieme a inalatori con blister, che hanno un numero limitato di dosi singole di scorta su un disco o su una striscia.

Gli inalatori con blister forniscono una migliore protezione dall'umidità del medicinale rispetto agli inalatori con capsule. L'accesso alla polvere è ottenuto perforando la copertura, nonché il foglio del blister, o rimuovendo il foglio di copertura. Quando è usata una striscia del blister anziché un disco, il numero di dosi può essere aumentato, ma non è conveniente per il paziente sostituire una striscia vuota. Pertanto, tali dispositivi sono spesso monouso insieme al sistema di dosaggio incorporato, inclusa la tecnica usata per trasportare la striscia e aprire gli alveoli del blister.

Gli inalatori multi-dose non contengono quantità premisurate di formulazione in polvere. Essi sono costituiti da un contenitore relativamente ampio e un principio di misurazione delle dosi che deve essere azionato dal paziente. Il contenitore supporta dose multiple che sono isolate individualmente dalla massa di polvere mediante spostamento volumetrico. Esistono vari principi di misurazione delle dosi, incluse membrane girevoli (per es., EP0069715) o dischi (per es., GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 ed EP 0674533), cilindri girevoli (per es., EP 0166294; GB 2165159 e WO 92/09322) e tronchi girevoli (per es., WO 92/00771), tutti aventi cavità che devono essere riempite con la polvere dal contenitore. Altri dispositivi multi-dose hanno stantuffi di dosaggio con una cavità locale o circonferenziale per dislocare un determinato volume di polvere dal contenitore a una camera di somministrazione o un condotto d'aria (per es., EP 0505321, WO 92/04068 e WO 92/04928), o cassette per la misurazione come, per esempio, il dispositivo Genuair<sup>®</sup> (noto in precedenza come Novolizer SD2FL) che è descritto nelle seguenti domande di brevetto: WO 97/000703, WO 03/000325 e WO2006/008027.

### **Agenti terapeutici aggiuntivi**

I sali della presente invenzione possono anche essere usati in combinazione con altri farmaci noti per la loro efficacia nel trattamento delle malattie o dei disturbi sopra indicati. Per esempio, i sali della presente invenzione possono essere combinati con (a) corticosteroidi o glucocorticoidi, (b) antistaminici, (c) antagonisti del recettore per le chemochine come, per esempio, maraviroc o enfuvirtide, (e) antagonisti di CRth2, (f) antagonisti del recettore per i leucotrieni, (g) inibitori JAK come, per esempio, tofacitinib o

INCB018424, (h) inibitori di Syk, (i) inibitori della fosfodiesterasi IV, (j) inibitori di p38 come, per esempio, ARRY-797, (k) inibitori di PKC come, per esempio, NVP-AEB071, (l) inibitori della proteina attivante la 5-lipossigenasi come, per esempio, veliflapon, (m) inibitori della 5-lipossigenasi, (n) antagonisti di CYSLTR1, (o) antagonisti di CYSLTR2, (p) antagonisti di BLT1, (q) antagonisti di BLT2, (r) antagonisti del trombossano A2 come, per esempio, ramatrobano, (s) antagonisti del recettore DP1 come, per esempio, laropiprant, (t) agonisti del recettore DP1 come, per esempio, BW-245C, (u) agonisti del recettore IP come, per esempio, RO-1138452, (v) anti-IgE come, per esempio, omalizumab, (w) anticorpo IL5 come, per esempio, mepolizumab, (x) inibitori della formazione di leucotrieni, (y) decongestionanti come, per esempio, efedrina, levo-metanfetamina, nafazolina, ossimetazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, propilesedrina, pseudoefedrina, sinefrina o tetraidrozolina, (z) mucolitici come, per esempio, acetilcisteina, ambroxolo, bromexina, carbocisteina, domiodolo, eprazinone, erdoseina, letosteina, nelteneina, sobrerolo, stepronina o tiopronina; (aa) antitussivi come, per esempio, destrometorfano, (bb) analgesici come, per esempio, aspirina, paracetamolo, rofecoxib, celecoxib, morfina, codeina, ossicodone, idrocodone, diidromorfina o flupirtina; e (cc) espettoranti come, per esempio, pentasolfuro di antimonio, guaiacolsolfonato, guaifenesina, ioduro di potassio o tiloxapolo.

Di conseguenza, un'altra forma di realizzazione dell'invenzione è un prodotto di combinazione comprendente (i) almeno un composto salino come definito in precedenza, e (ii) uno o più principi attivi come sopra descritti, per l'uso simultaneo, separato o sequenziale nel trattamento del corpo umano o animale.

Una forma di realizzazione preferita dell'invenzione è un prodotto di combinazione come sopra definito per il trattamento o la prevenzione di condizioni patologiche, malattie e disturbi associate all'attività sia agonista del recettore  $\beta_2$  adrenergico sia antimuscarinica di M3, in cui la condizione patologica o malattia è scelta tra asma, bronchite acuta o cronica, enfisema o broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD), preferibilmente asma e COPD.

Come sopra indicato, i sali secondo l'invenzione possono anche essere per l'uso in combinazione con un altro principio terapeuticamente attivo come sopra definito.

La quantità di ciascun principio attivo che è necessaria per conseguire un effetto terapeutico varierà ovviamente con il particolare principio attivo, la via di somministrazione, il soggetto sotto trattamento e il particolare disturbo o malattia trattata.

I principi attivi possono essere somministrati da 1 a 6 volte al giorno, sufficienti per manifestare l'attività desiderata. Preferibilmente, i principi attivi sono somministrati una o due volte al giorno.

Esempi di inibitori di PDE4 idonei che possono essere combinati con composti salini della presente invenzione sono benafentrina dimaleato, etazolato, denbufillina, rolipram, cipamfillina, zardaverina, arofillina, filaminast, tipelukast, tofimidilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, drotaverina cloridrato, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, tetomilast, filaminast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentilossi-4-metossifenil)-2-fenilettil]piridina (CDP-840), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-idrossi-1H-indol-3-il]-2-ossoacetammide (GSK-842470), 9-(2-fluorobenzil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-

metossichinolin-5-carbossammide (D-4418), 3-[3-(ciclopentilossi)-4-metossibenzil]-6-(etilammino)-8-isopropil-3H-purina cloridrato (V-11294A), 6-[3-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsolfonil]-4-(3-metossifenilammino)-8-metilchinolin-3-carbossammide cloridrato (GSK-256066), 4-[6,7-dietossi-2,3-bis(idrossimetil)naftalen-1-il]-1-(2-metossietil)piridin-2(1H)-one (T-440), acido (-)-trans-2-[3'-[3-(N-ciclopropilcarbamoil)-4-osso-1,4-diidro-1,8-naftiridin-1-il]-3-fluorobifenil-4-il]ciclopropancarbossilico (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-carbometossi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetossi-4-difluorometossifenil)cicloesan-1-one, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetossi-4-difluorometossifenil)cicloesan-1-olo, CDC-801 e 5(S)-[3-(ciclopentilossi)-4-metossifenil]-3(S)-(3-metilbenzil)piperidin-2-one (IPL-455903).

Esempi di corticosteroidi e glucocorticoidi idonei che possono essere combinati con il composto salino della presente invenzione sono prednisolone, metilprednisolone, desametasone, desametasone cipeccilato, naflocort, deflazacort, alopredone acetato, budesonide, beclometasone dipropionato, idrocortisone, triamcinolone acetone, fluocinolone acetone, fluocinonide, clocortolone pivalato, metilprednisolone aceponato, desametasone palmitoato, tipredano, idrocortisone aceponato, prednicarbato, alclometasone dipropionato, alometasone, metilprednisolone suleptanato, mometasone, mometasone furoato, rimexolone, prednisolone farnesilato, ciclesonide, butixocort propionato, RPR-106541, deprodone propionato, fluticasone, fluticasone propionato, fluticasone furoato, alobetasolo propionato, loteprednolo etabonato, betametasone butirato propionato, flunisolide, prednisone, desametasone sodio fosfato, triamcinolone, betametasone 17-valerato, betametasone, betametasone dipropionato, 21-cloro-11beta-idrossi-17alfa-[2-

(metilsolfanil)acetossi]-4-pregnene-3,20-dione, desisobutirilciclesonide, idrocortisone acetato, idrocortisone sodio succinato, NS-126, prednisolone sodio fosfato e idrocortisone probutato, prednisolone sodio metasolfobenzoato e clobetasolo propionato.

Esempi di antistaminici idonei che possono essere combinati con i sali dell'invenzione sono metapirilene, mequitazina, azelastina cloridrato, acrivastina, emedastina difumarato, emedastina fumarato, loratadina, ciproeptadina cloridrato, difenidramina cloridrato, doxepina cloridrato, prometazina cloridrato, levocabastina cloridrato, desloratadina, cinnarizina, setastina cloridrato, mizolastina, ebastina, cetirizina cloridrato, epinastina cloridrato, olopatadina cloridrato, bepotastina besilata, triprolidina cloridrato, rupatadina fumarato, fexofenadina cloridrato, levocetirizina diidrocloreuro, chetotifene, azatadina maleato, dimetindene maleato, clemastina fumarato, alcaftadina, bilastina, vapitadina cloridrato, AZD-1744, GSK-1004723D, GSK-835726 o SUN-1334H.

Esempi di antagonisti dei leucotrieni idonei che possono essere combinati con i sali della presente invenzione sono antagonisti di CYSLTR1 come, per esempio, montelukast, pranlukast o zafirlukast; o antagonisti di CYSLTR2 come, per esempio, pranlukast, zafirlukast o tipilukast.

Esempi di antagonisti di CRTH<sub>2</sub> idonei che possono essere combinati con i sali della presente invenzione sono ramatrobano, AMG-009, OC-000459.

Esempi di inibitori della Syk chinasi idonei che possono essere combinati con i sali della presente invenzione sono fosfaminib (da Rigel), R-348 (da Rigel), R-343 (da Rigel), R-112 (da Rigel), piceatannolo, 2-(2-amminoetilammino)-4-[3-(trifluorometil)fenilammino] pirimidin-5-

carbossammide, R-091 (da Rigel), 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossifenilammino)pirimidin-4-ilammino]-2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-3-one benzensolfonato (R-406 da Rigel), 1-(2,4,6-triidrossifenil)-2-(4-metossifenil)etan-1-one, N-[4-[6-(ciclobutilammino)-9H-purin-2-ilammino]fenil]-N-metilacetammide (QAB-205 da Novartis), CI-1002 (da Pfizer), VRT-750018 (da Vertex), PRT-062607, 2-[7-(3,4-dimetossifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ilammino]piridin-3-carbossammide diidrocloruro (BAY-61-3606 da Bayer) e AVE-0950 (da Sanofi-Aventis).

**Trattamento di condizioni patologiche o malattie associate all'attività sia agonista del recettore  $\beta$ 2 adrenergico e antimuscarinica di M3**

I sali dell'invenzione, le composizioni farmaceutiche e le combinazioni dell'invenzione possono essere per l'uso nel trattamento di condizioni patologiche o malattie associate con l'attività sia agonista del recettore  $\beta$ 2 adrenergico sia antimuscarinica di M3, tipicamente malattie respiratorie. La malattia respiratoria è asma, bronchite acuta o cronica, enfisema o broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD). Asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva sono più preferite.

I principi attivi nella combinazione e il secondo agente terapeutico come sopra definiti possono essere somministrati insieme nella stessa composizione farmaceutica o in composizioni differenti intese per la somministrazione separata, simultanea, concomitante o sequenziale tramite la stessa via o una differente.

Si contempla che tutti i principi attivi siano somministrati allo stesso momento o a momenti ravvicinati nel tempo. In alternativa, uno o due principi attivi possono essere assunti la mattina e l'altro (o gli altri) più tardi durante la

giornata. O, in un altro scenario, uno o due principi attivi possono essere presi due volte al giorno e l'altro (o gli altri) una volta al giorno, allo stesso momento e l'altro (o gli altri) una volta al giorno, allo stesso momento come uno del dosaggio di due volte al giorno avvenuto, o separatamente. Preferibilmente almeno due, e più preferibilmente tutti i principi attivi sarebbero assunti insieme allo stesso momento. Preferibilmente, almeno due, e più preferibilmente tutti i principi attivi sarebbero somministrati come miscela.

Le composizioni delle sostanze attive secondo l'invenzione sono preferibilmente somministrate sotto forma di composizioni per l'inalazione somministrate con l'aiuto di inalatori, in particolare inalatori di polvere secca, tuttavia, una qualsiasi altra forma di applicazione parenterale o orale è possibile. Qui, l'applicazione di composizioni inalabili rappresenta la forma di applicazione preferita, in particolare nella terapia di broncopneumopatie ostruttive o per il trattamento di asma.

Le formulazioni dell'uno o più composti attivi contiene generalmente un veicolo idoneo che può essere un propellente per la somministrazione MDI o acqua per la somministrazione attraverso un nebulizzatore. La formulazione può comprendere componenti aggiuntivi come, per esempio, conservanti (per esempio, cloruro di benzalconio, sorbato di potassio, alcol benzilico), stabilizzatori del pH (per esempio, agenti acidi, agenti alcalini, sistemi tampone); stabilizzatori isotonici (per esempio, cloruro di sodio); tensioattivi e agenti umettanti (per esempio, polisorbati, esteri del sorbitano); e/o potenziatori dell'assorbimento (per esempio, chitosano, acido ialuronico, tensioattivi). La formulazione può anche contenere additivi per migliorare la solubilità di altri composti attivi quando miscelata con il sale dell'invenzione. I

potenziatori della solubilità possono comprendere componenti come, per esempio, ciclodestrine, liposomi o co-solventi come, per esempio, etanolo, glicerolo e propilenglicole.

Veicoli idonei aggiuntivi per le formulazioni dei sali attivi della presente invenzione possono essere ritrovati in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> edizione, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, 2000.

Il veicolo per una composizione farmaceutica sotto forma di una polvere secca è tipicamente scelto tra amido o uno zucchero farmaceuticamente accettabile come, per esempio, lattosio o glucosio. La quantità di principio attivo rispetto al veicolo varierà generalmente dallo 0,001% al 99%.

#### ESEMPI

Reagenti, materiali di base e solventi sono stati acquistati da fornitori commerciali e usati non appena ricevuti.

Sono stati intrapresi test di cristallizzazione di sali dei composti qui descritti con un'ampia gamma di acidi farmaceuticamente accettabili (comprendenti, tra gli altri, gli acidi fumarico, succinico, solforico, 1-idrossi-2-naftoico, L-tartarico, bromidrico, 4-acetammidobenzoico, sorbico, cloridrico, ossalico, trifenilacetico, metansolfonico, etandisolfonico, p-toluensolfonico, naftalen-2-solfonico, saccarinico, L-mandelico, maleico, 1S-canfor-10-solfonico, L-malico, L-piroglutammico e naftalen-1,5-disolfonico) in una gamma di solventi farmaceuticamente accettabili differenti (inclusi, tra gli altri, acetone, etilacetato, isopropanolo, 2-butanolo, etanolo, cloroformio, metanolo, tetraidrofurano e acqua o miscele di questi).

I sali da acido 4-acetamidobenzoico e acido sorbico hanno reso oli o solidi amorfi. Il sale da acido solforico è stato ottenuto come solido ma con una cristallinità molto bassa. D'altro canto, i sali da acido cloridrico e acido bromidrico sono instabili.

Solo i sali dell'invenzione erano molto cristallini. In aggiunta, questi sali cristallini non erano né igroscopici né deliquescenti e avevano un punto di fusione relativamente alto, consentendo loro di essere micronizzati e di avere una stabilità a lungo termine.

Metodi particolarmente validi per preparare i sali di addizione dell'invenzione sono illustrati nei seguenti esempi.

Gli spettri FTIR sono stati registrati usando un spettrometro Bruker Alpha, dotato di un sistema ATR a singolo riflesso Bruker Diamond, una sorgente di medio infrarosso come sorgente di eccitazione e un rivelatore DTGS, o usando uno spettrometro Spectrum one, Perkin Elmer, dotato di un sistema ATR a singolo riflesso Diamond, una sorgente di medio infrarosso come sorgente di eccitazione e un rivelatore DTGS. Gli spettri sono stati acquisiti in 32 scansioni a una risoluzione di  $4\text{ cm}^{-1}$  nell'intervallo da  $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ .

Le analisi DSC sono state registrate in un Mettler Toledo DSC822e o usando un DSC-821 Mettler-Toledo, numero di serie 5117423874. Nel caso di un'apparecchiatura Mettler Toledo DSC822e, sono stati pesati campioni da 1 a 3 mg (usando una microbilancia MX5, Mettler) in crogioli in alluminio da 40  $\mu\text{l}$  con un coperchio forato, e sono stati riscaldati, sotto flusso di azoto (50 ml/min), da 30 a 300 °C a una velocità di riscaldamento di 10 °C/min. La raccolta e la valutazione dei dati è stata effettuata con il programma STARE.

Nel caso di un DSC-821 Mettler-Toledo, apparecchiatura con numero di serie 5117423874, sono stati pesanti campioni in una padella in alluminio, un coperchio forato in alluminio posto sulla sommità del campione e compresso con un'asta in ottone. I campioni sono stati equilibrati a 25 °C e riscaldati a 10 °C/min fino a 300 °C. Lo strumento è stato calibrato usando standard dell'indio e dello zinco.

Le analisi termogravimetriche sono state registrate in un Mettler Toledo SDTA851e. Sono stati pesati campioni da 1 a 3 mg (usando una microbilancia MX5, Mettler) in crogioli in alluminio da 40 µl con un coperchio forato e sono stati riscaldati a 10 °C/min tra 30 e 300 °C sotto flusso di azoto (50 ml/min). La raccolta e la valutazione dei dati è stata effettuata con il programma STARe.

Le analisi di risonanza magnetica nucleare protonica sono state registrate in dimetilsolfossido deuterato (DMSO-D6) in uno spettrometro NMR Bruker Avance 500 Ultrashield e in un Varian VNMRS a 600 MHz con una sonda fredda. Gli spettri sono stati acquisiti disciogliendo da 8 a 10 mg di campione di 0,5 ml di solvente deuterato.

Al fine di acquisire un diagramma di diffrazione della polvere del solido ottenuto, sono stati preparati approssimativamente 20 mg dei campioni non manipolati in portacampioni standard usando fogli di poliacetato.

I diagrammi di diffrazione della polvere sono stati acquisiti su un sistema di diffrazione della polvere Bruker D8 Advance serie 2Theta/Theta usando radiazione  $\text{CuK}\alpha 1$  (1,54060 Å) in geometria di trasmissione. Il sistema è dotato di un PSD per il conteggio di un singolo fotone VANTEC-1, un monocromatore in germanio, una piattaforma portacampione con dispositivo di cambio automatico a novanta posizioni, fenditure di divergenza fisse e soller

radiale. Programmi usati: raccolta dati con DIFFRAC plus XRD Commander V.2.4.1 e valutazione con EVA V.12.0.

I diagrammi di diffrazione della polvere sono stati eseguiti anche su un diffrattometro della polvere a raggi X Brucker, modello D2 Phaser con una sorgente di raggi X Cu. Il metodo funziona con 2-Theta da 5 a 40 gradi con dimensione di fase 2-Theta di 0,01 gradi e un tempo di raccolta di 0,4 secondi a ciascuna fase usando un rilevatore Lynxeye.

**Esempio 1 – Preparazione di *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)-cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato.**

**1.1 Preparazione della base libera di *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidro-chinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)-ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato da sale di idrofluoruro di questo.**

A una sospensione di 1,15 g di *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)-(metil)ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato idrofluoruro (Esempio 9 di WO 2011/141180) in 50 ml di CHCl<sub>3</sub>, è stato aggiunto eccesso di soluzione acquosa di NaHCO<sub>3</sub> satura. La miscela è stata agitata per cinque minuti a temperatura ambiente. Il solido è diventato un olio ed è stata aggiunta la soluzione CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1) fino a quando è stata osservata la dissoluzione. Le fasi sono state separate e la fase acquosa è stata nuovamente estratta con 30 ml di soluzione di CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1). Le fasi organiche sono state combinate, essiccate sotto MgSO<sub>4</sub>, filtrate e i solventi

sono stati concentrati sotto pressione ridotta per ottenere 1,09 g di base libera come schiuma secca di colore giallo. (Rese: 97,17%).

La Figura 1 mostra lo spettro FTIR per la base libera di *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato. Un segnale significativo per il composto di base libera appare a: 2939, 1728, 1652, 1588, 1524, 1448, 1397, 1224, 1163, 1042, 833 e 700 cm<sup>-1</sup>.

**1.2 Preparazione diretta di sale di etandisolfonato cristallino dalla base libera di *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)-cicloesil idrossil(di-2-tienil)acetato.**

1.2.1 Uso di metanolo come solvente.

105 mg della base libera (0,132 mmoli) sono stati disciolti in 14 ml di metanolo sotto agitazione magnetica e usando sonicazione occasionale. La soluzione è stata filtrata attraverso un filtro per siringhe da 0,45 µm per eliminare un po' di lieve torbidezza di colore giallo e in seguito mantenendo un'agitazione moderata, una soluzione di 27,6 mg (0,145 mmoli) di acido etandisolfonico in 1 ml di metanolo è stata aggiunta goccia a goccia. Una soluzione limpida è stata ottenuta dopo l'aggiunta. La formazione di una torbidezza bianca è iniziata diversi minuti dopo e, in seguito, la quantità di precipitato è aumentata gradualmente. L'agitazione è stata continuata per 1 ora e, in seguito, è stato consentito alla miscela di riposare a temperatura ambiente per 24 ore. Il solido bianco è stato filtrato, lavato una volta con una soluzione

di metanolo/isopropiletere (1:1) e tre volte con etiletere per fornire, dopo l'essiccazione, 76 mg di sale del titolo. (Rese: 58,5%).

### 1.2.2 Uso di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH come solvente

Sotto agitazione magnetica, 105 mg di base libera (0,132 mmoli) sono stati disciolti in 3 ml di diclorometano e sono stati aggiunti 3 ml di etanolo. La soluzione è stata filtrata attraverso un filtro per siringhe da 0,45 µm per eliminare la torbidezza molto lieve di colore giallo e in seguito, mantenendo un'agitazione moderata, una soluzione di 27,6 mg (0,145 mmoli) di acido etandisolfonico in 1 ml di metanolo è stata aggiunta goccia a goccia. La formazione di una torbidezza bianca è iniziata immediatamente dopo l'aggiunta delle prime gocce di soluzione acida e, in seguito, il precipitato è aumentato gradualmente. L'agitazione è stata proseguita per 1 ora e, in seguito, è stato consentito alla miscela di riposare a temperatura ambiente per 24 ore. Il solido bianco è stato filtrato, lavato una volta con una soluzione di etanolo/isopropiletere (3:1) e tre volte con etiletere per fornire, dopo l'essiccazione, 99 mg di sale del titolo. (Rese: 76,1%).

La Figura 2 mostra il diagramma di diffrazione a raggi X della polvere (PXRD) per il sale di etandisolfonato. Un grande numero di picchi è stato osservato, confermando pertanto la cristallinità del sale. Il riassunto degli angli XRPD e le intensità relative sono forniti nella **Tabella 1**.

### **Tabella 1**

Angolo di diffrazione (°2θ)	Valore d (Å)	Intensità relativa (%)
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
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

Come può essere osservato dalla Tabella 1, il sale di etandisolfonato di *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)-metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)-cicloesil idrossil-(di-2-tienil)acetato è caratterizzato da un diagramma di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) avente un picco significativo a valori 2θ di 19,95 ± 0,2, preferibilmente picchi significativi a valori 2θ di 14,53 ± 0,2, 19,83 ± 0,2 e 19,95 ± 0,2.

La Figura 3 corrisponde allo spettro  $^1\text{H-NMR}$  del sale di etandisolfonato. Esso mostra chiaramente un rapporto stechiometrico base libera / acido etandisolfonico di **1:1**, come desumibile dal confronto tra i valori integrali dei protoni corrispondenti al gruppo etilenico dell'acido e quello di un singolo protone della frazione di chinolone della struttura progenitrice.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm 1,42 – 1,51 (m, 2H), 1,59 – 1,79 (m, 2H), 1,99 – 2,07 (m, 4H), 2,61 (s, 4H), 2,74 (d, 3H), 2,93 – 2,98 (m, 2H), 3,00 – 3,08 (m, 2H), 3,22 – 3,33 (m, 2H), 3,46 – 3,53 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,12 – 4,25 (m, 2H), 4,74 – 4,81 (m, 1H), 5,31 – 5,36 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,57 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 6,95 – 7,00 (m, 3H), 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).

La Figura 4 mostra l'analisi DSC per il sale di etandisolfonato che mostra solo un'intensa curva endotermica con un massimo a 206 °C, indicando una possibile fusione / decomposizione del sale.

La Figura 5 mostra l'analisi TG per il sale di etandisolfonato. Lo spettro mostra una lieve perdita di massa tra 40 e 90 °C. Non è osservata alcuna variazione significativa fino a circa 250 °C, in cui il sale si decompone.

La Figura 6 mostra lo spettro FTIR per il sale di etandisolfonato. Un segnale significativo per il sale di etandisolfonato appare a: 3046, 1738, 1689, 1652, 1607, 1526, 1450, 1409, 1332, 1293, 1221, 1164, 1103, 1051, 1024, 994, 908, 841, 768 e 708  $\text{cm}^{-1}$ .

**Esempio 2 – Preparazione di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-**

**metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato**

**2.1 Preparazione della base libera di *trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato da idrofluoruro.***

A una sospensione di 1,26 g di *trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato idrofluoruro* (Esempio 12 di WO 2011/141180) in 58 ml di CHCl<sub>3</sub>, è stato aggiunto eccesso di soluzione acquosa di NaHCO<sub>3</sub> satura. La miscela è stata agitata per 1 ora a temperatura ambiente. Lo strato acquoso è stato estratto due volte con cloroformio. Le fasi organiche combinate sono state essiccate sotto Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate e i solventi sono stati concentrati sotto pressione ridotta per ottenere 1,2 g di base libera come schiuma secca di colore giallo. (Rese: 97,58%)

La Figura 7 mostra lo spettro infrarosso in trasformata di Fourier (FTIR) per la base libera di *trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato*. Un segnale significativo per il composto della base libera appare a: 2939, 1729, 1651, 1589, 1520, 1448, 1402, 1206, 1040, 985, 891, 833, 699, 624, 533 e 452 cm<sup>-1</sup>.

**2.2 Preparazione della forma amorfa di *trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-***

**metossifenilcarbamoilossi)-etil)(metil)-ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato.**

Una soluzione di saccarina (18 mg, 0,1 mmoli) in THF (2 ml) è aggiunta su una soluzione di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)-ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato (40 mg, 0,5 mmoli) in THF (2 ml) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata per 1 ora e il precipitato ottenuto è stato filtrato ed essiccato sotto vuoto fornendo 95 mg di prodotto del titolo (Resa 75%).

**2.3 Preparazione del sale cristallino di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)-ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato dalla forma amorfa.**

Il sale di disaccarinato non cristallino di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)-ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato (25 mg, 0,031 mmoli) è stato sospeso in etanolo (0,5 ml) e agitato a 70 °C per 2 ore. È stato consentito alla sospensione di raffreddarsi a temperatura ambiente e la polvere di colore bianco sporco ottenuta è stata filtrata ed essiccata durante la notte sotto vuoto a 60 °C. Resa 10 mg (40%).

**2.4 Preparazione diretta del sale cristallino di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)-ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato.**

225 mg di saccarina sono aggiunti direttamente su una soluzione etanolica calda (70 °C) di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)-ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato (500 mg in 3,7 ml di etanolo). La soluzione è stata agitata vigorosamente per 1 ora, diventando una sospensione di colore bianco sporco densa. Le pareti della beuta sono state raschiate con una spatola e la sospensione è stata agitata per 15 ulteriori minuti. Il solido è stato in seguito filtrato e lavato due volte con etanolo (2 x 2 ml), fornendo 500 mg (resa del 70%) di un solido di colore giallognolo. Questo sale di saccarinato è facoltativamente posto in sospensione per 30 minuti in 6 ml di acqua.

La Figura 8 mostra il diagramma di diffrazione a raggi X della polvere (PXRD) per il sale di disaccarinato. Un grande numero di picchi è stato osservato, confermando pertanto la cristallinità del sale. Il riassunto degli angoli XRPD e le intensità relative sono forniti nella Tabella 2.

**Tabella 2.**

Angolo di diffrazione (°2θ)	Valore d (Å)	Intensità relativa (%)
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
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

Come può essere osservato dalla Tabella 2, il sale di disaccarinato di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)-ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato è caratterizzato da un diagramma di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) avente un picco significativo ai

valori  $2\theta$  di  $16,94 \pm 0,2$ , preferibilmente picchi significativi a valori  $2\theta$  di  $16,41 \pm 0,2$ ,  $16,94 \pm 0,2$  e  $23,89 \pm 0,2$ .

La Figura 9 corrisponde allo spettro  $^1\text{H-NMR}$  del sale di disaccarinato. Esso mostra chiaramente un rapporto stechiometrico base libera / saccarina di **1:2**, come desumibile dal confronto tra i valori integrali dei protoni corrispondenti all'anello aromatico della molecola di saccarina e quello di un singolo protone del radicale idrossilico della struttura progenitrice.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, MeOD-*d*4)  $\delta$  □□ 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).

La Figura 10 mostra l'analisi DSC per il sale di disaccarinato che mostra solo un'intensa curva endotermica con un massimo a  $197\text{ }^\circ\text{C}$ , indicando una possibile fusione / decomposizione del sale.

La Figura 11 mostra l'analisi TG per il sale di disaccarinato. Lo spettro mostra una perdita molto lieve di massa tra  $40$  e  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . Non è osservata alcuna variazione significativa fino a circa  $160\text{ }^\circ\text{C}$ , in cui il sale si decompone.

La Figura 12 mostra lo spettro FTIR per il sale di disaccarinato. Quando confrontato con il composto di base libera, lo spettro infrarosso del disaccarinato ha differenze significative. Un confronto tra entrambi gli spettri è anch'esso incluso nella Figura 12. Un segnale significativo per il disaccarinato appare a: 3106, 2954, 1742, 1636, 1600, 1530, 1456, 1328, 1259, 1210, 1136, 1117, 946, 831, 770, 751, 631, 603 e  $527\text{ cm}^{-1}$ .

**Esempio 3- Preparazione di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2 idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato L-tartrato**

A una soluzione di 115 mg di acido L-tartarico in 15 ml di metanolo è stata aggiunta una soluzione di 600 mg di base libera di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2 idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato (si veda la preparazione 2.1 di cui sopra) in 20 ml di metanolo. La miscela è stata agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Il precipitato risultante è stato filtrato ed essiccato sotto vuoto a 40 °C durante la notte. Resa 80%.

La Figura 13 mostra il diagramma di diffrazione a raggi X della polvere (PXRD) per il sale di L-tartrato. Un grande numero di picchi è stato osservato, confermando pertanto la cristallinità del sale. Il sommario degli angoli XRPD e le intensità relative sono forniti nella **Tabella 3**.

**Tabella 3.**

Angolo di diffrazione ( $^{\circ}2\theta$ )	Valore d (Å)	Intensità relativa (%)
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
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

Angolo di diffrazione ( $^{\circ}2\theta$ )	Valore d (Å)	Intensità relativa (%)
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

Come può essere osservato dalla Tabella 3, il sale di L-tartrato di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-

il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)-ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato è caratterizzato da un diagramma di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) avente un picco significativo a valori  $2\theta$  di  $11,10 \pm 0,2$ , preferibilmente picchi significativi a valori  $2\theta$  di  $11,10 \pm 0,2$  e  $24,01 \pm 0,2$ .

La Figura 14 corrisponde allo spettro  $^1\text{H-NMR}$  del sale di L-tartrato. Esso mostra chiaramente un rapporto stechiometrico base libera / acido L-tartarico di **1:1**, come desumibile dal confronto tra i valori integrali dei protoni corrispondenti al radicale idrossilico della molecola di acido L-tartarico e quello di un singolo protone del radicale idrossilico della struttura progenitrice.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (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).

La Figura 15 mostra l'analisi DSC per il sale di L-tartrato che mostra solo un'intensa curva endotermica con un massimo a 173 °C, indicando una possibile fusione / decomposizione del sale.

La Figura 16 mostra l'analisi TG per il sale di L-tartrato. Lo spettro mostra una lieve perdita di massa tra 37 e 90 °C probabilmente corrispondente a una molecola d'acqua. Non è osservata alcuna variazione significativa fino a circa 173 °C, in cui il sale si decompone.

La Figura 17 mostra lo spettro FTIR per il sale di L-tartrato. Un segnale significativo per il sale di L-tartrato appare a: 3213, 2949, 2868, 1729, 1658, 1592, 1530, 1338, 1292, 1212, 1171, 1068, 1041, 841, 702, 623 e 524 $\text{cm}^{-1}$ .

Le seguenti forme di preparazione sono citate come esempi di composizione (formulazione):

#### ESEMPIO DI COMPOSIZIONE 1

Esempio di formulazione 1 (formulazione per l'inalazione con un DPI)

Ingrediente	Quantità
Sale di L-tartrato di <i>trans</i> -4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)-metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato (micronizzato)	15 mg
Lattosio	3000 mg

Esempio di formulazione 2 (formulazione per l'inalazione con un DPI)

Ingrediente	Quantità
<i>trans</i> -4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)-metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato (micronizzato)	15 mg
Lattosio	3000 mg

Esempio di formulazione 3 (formulazione per l'inalazione con un DPI)

Ingrediente	Quantità
<i>trans</i> -4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)-cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato	15 mg
etandisolfonato (micronizzato)	
Lattosio	3000 mg

## Esempio di formulazione 4 (formulazione per un MDI)

Ingrediente	Quantità
Sale di L-tartrato di <i>trans</i> -4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)-metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato (micronizzato)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-eptafluoro-n-propano	q.s. a 200 ml

## Esempio di formulazione 5 (formulazione per un MDI)

Ingrediente	Quantità
<i>trans</i> -4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)-metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato (micronizzato)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-eptafluoro-n-propano	q.s. a 200 ml

## Esempio di formulazione 6 (formulazione per un MDI)

Ingrediente	Quantità
<i>trans</i> -4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)-cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato (micronizzato)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-eptafluoro-n-propano	q.s. a 200 ml

## RIVENDICAZIONI

1. Sale di addizione cristallino farmaceuticamente accettabile che è uno tra

*trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato etandisolfonato,

*trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)-metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato, e

*trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)-metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato L-tartrato,

o un solvato farmaceuticamente accettabile di questi.

2. Composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace di un sale come definito nella rivendicazione 1 e un veicolo farmaceuticamente accettabile.

3. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2, che è formulata per la somministrazione mediante inalazione come polvere secca.

4. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2 o 3, che comprende inoltre una quantità terapeuticamente efficace di uno o più agenti terapeutici.

5. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 4, in cui l'altro agente terapeutico è scelto tra:

- (a) corticosteroidi o glucocorticoidi,
- (b) antistaminici,
- (c) antagonisti del recettore per le chemochine come, per esempio, maraviroc o enfuvirtide,
- (e) antagonisti di CRth2,
- (f) antagonisti del recettore per i leucotrieni,
- (g) inibitori JAK come, per esempio, tofacitinib o INCB018424,
- (h) inibitori di Syk come, per esempio, R-343,
- (i) inibitori della fosfodiesterasi IV,
- (j) inibitori di p38 come, per esempio, ARRY-797,
- (k) inibitori di PKC come, per esempio, NVP-AEB071,
- (l) inibitori della proteina attivante la 5-lipossigenasi come, per esempio, veliflapon,
- (m) inibitori della 5-lipossigenasi,
- (n) antagonisti di CYSLTR1,
- (o) antagonisti di CYSLTR2,
- (p) antagonisti di BLT1,
- (q) antagonisti di BLT2,
- (r) antagonisti del trombossano A2 come, per esempio, ramatrobano,
- (s) antagonisti del recettore DP1 come, per esempio, laropiprant,
- (t) agonisti del recettore DP1 come, per esempio, BW-245C,
- (u) agonisti del recettore IP come, per esempio, RO-1138452,
- (v) anti-IgE come, per esempio, omalizumab,

- (w) anticorpo IL5 come, per esempio, mepolizumab,
- (x) inibitori della formazione di leucotrieni,
- (y) decongestionanti come, per esempio, efedrina, levo-metanfetamina, nafazolina, ossimetazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, propilesedrina, pseudoefedrina, sinefrina o tetraidrozolina;
- (z) mucolitici come, per esempio, acetilcisteina, ambroxolo, bromexina, carbocisteina, domiodolo, eprazinone, erdoseina, letosteina, nelteneina, sobrerolo, stepronina o tiopronina;
- (aa) antitussivi come, per esempio, destrometorfano,
- (bb) analgesici come, per esempio, aspirina, paracetamolo, rofecoxib, celecoxib, morfina, codeina, ossicodone, idrocodone, diidromorfina o flupirtina; e
- (cc) espettoranti come, per esempio, pentasolfuro di antimonio, guaiacolsolfonato, guaifenesina, ioduro di potassio o tiloxapolo.

6. Combinazione comprendente un sale come definito nella rivendicazione 1 e uno o più altri agenti terapeutici come definito nella rivendicazione 5.

7. Sale secondo la rivendicazione 1, composizione farmaceutica come definita in una qualsiasi delle rivendicazioni da 2 a 5 o combinazione come definita nella rivendicazione 6, per l'uso nel trattamento di una condizione patologica o malattia associata all'attività sia agonista del recettore  $\beta_2$  adrenergico sia antimuscarinica di M3, in cui la condizione patologica o malattia è asma, bronchite acuta o cronica, enfisema o broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD).

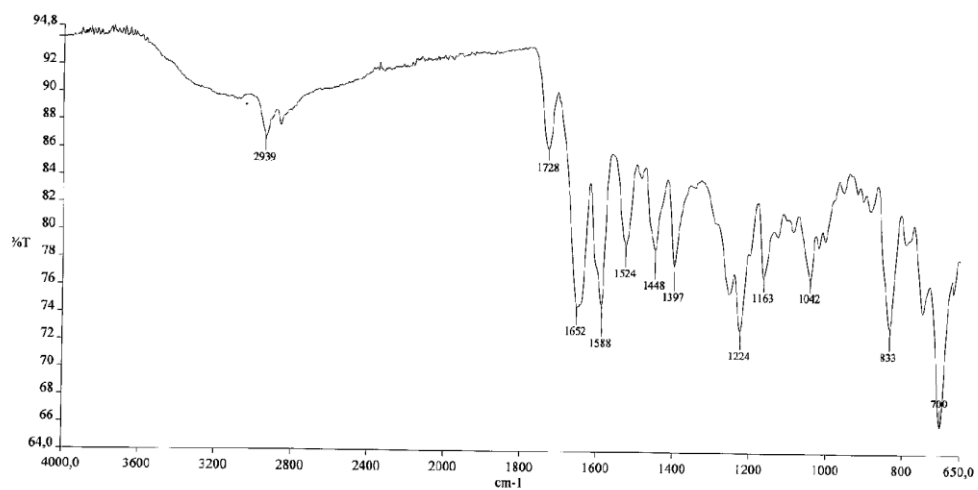
8. Sale, composizione farmaceutica o combinazione per l'uso come definito nella rivendicazione 7, in cui la condizione patologica o malattia è asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva.

## DISEGNI

1 / 17

**Figura 1**

Spettro FTIR per *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato.



**Figura 2**

Diagramma di diffrazione di raggi X (PXRD) per *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)-(metil)ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato.

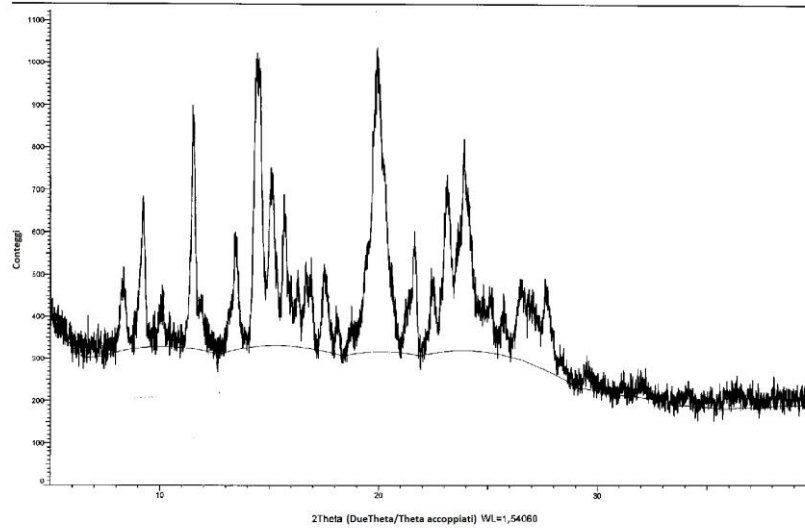
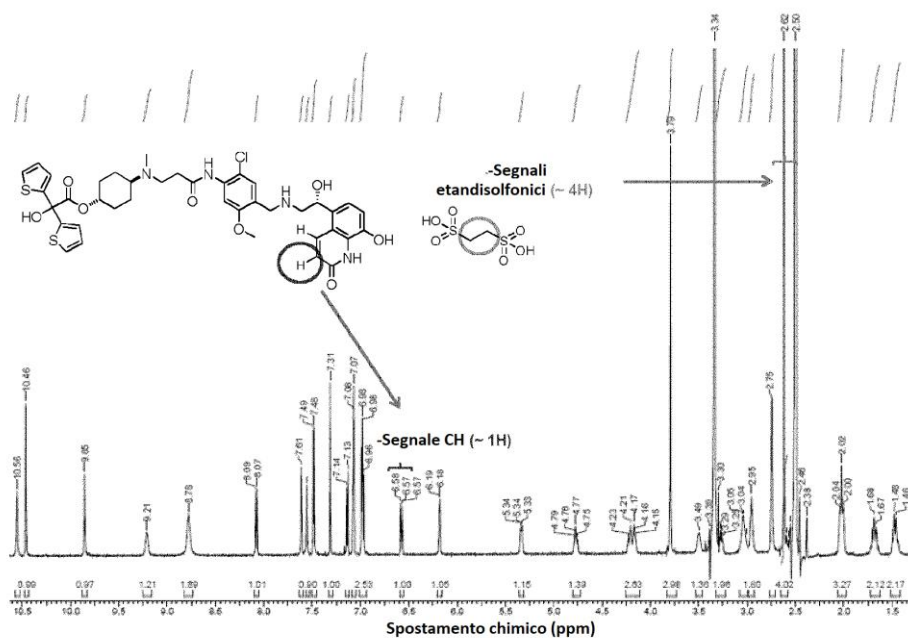


Figura 3

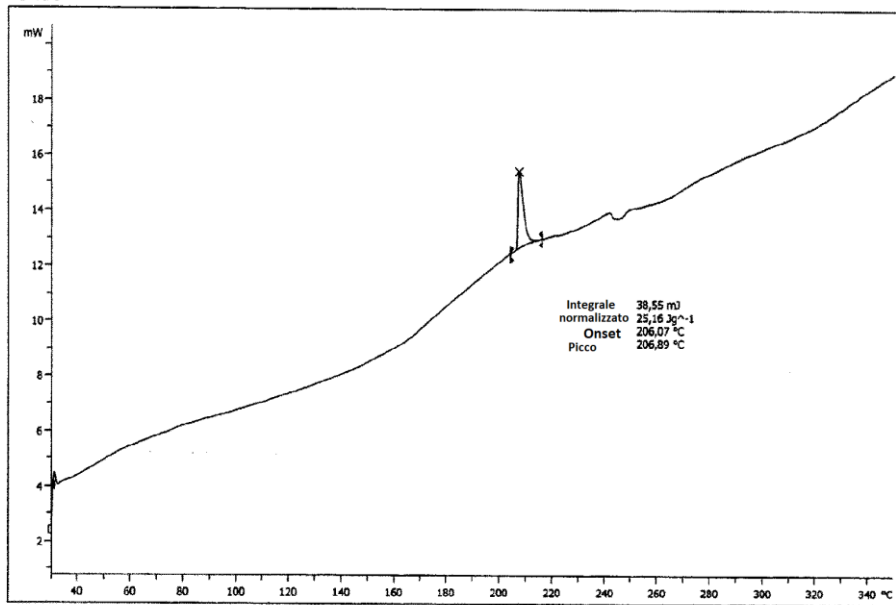
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) per *trans*-4-((3--(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato.



5

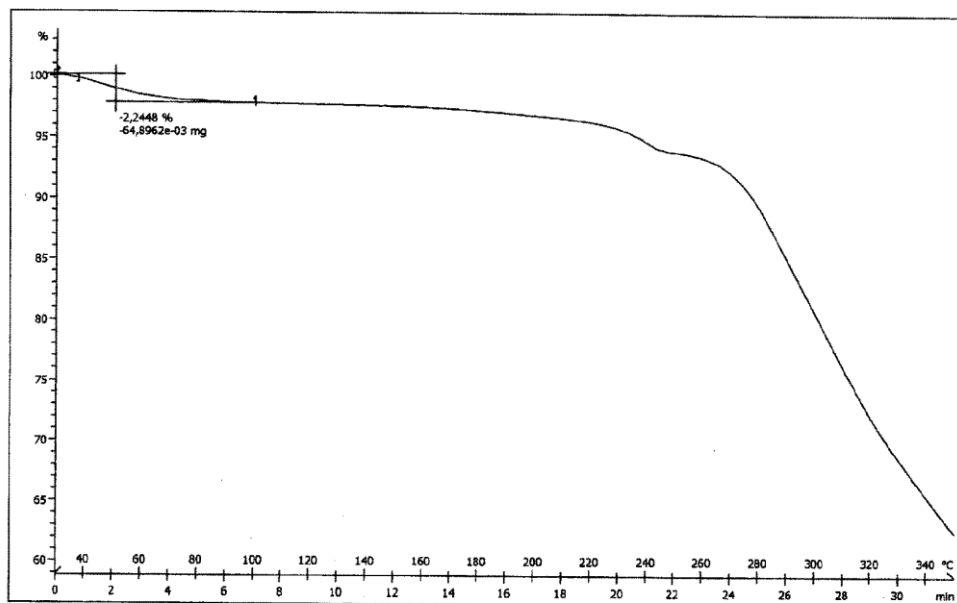
**Figura 4**

Analisi DSC di *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil) (metil)-ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato



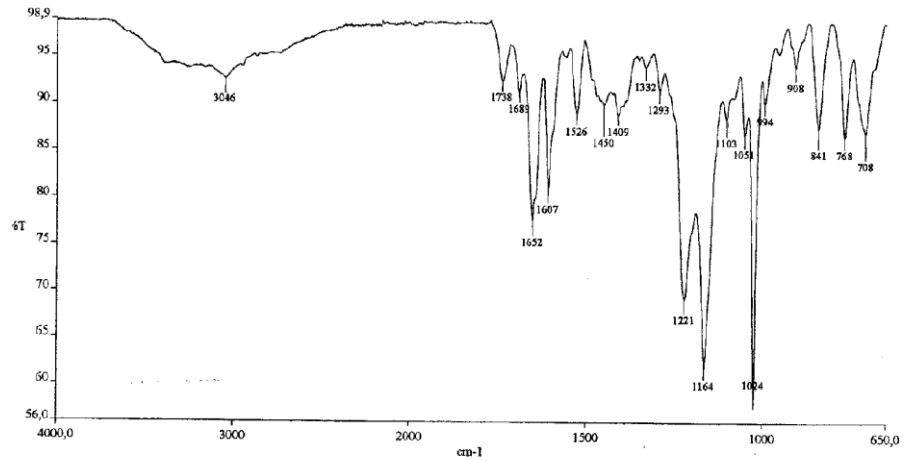
**Figura 5**

Analisi TGA di *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)-ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato



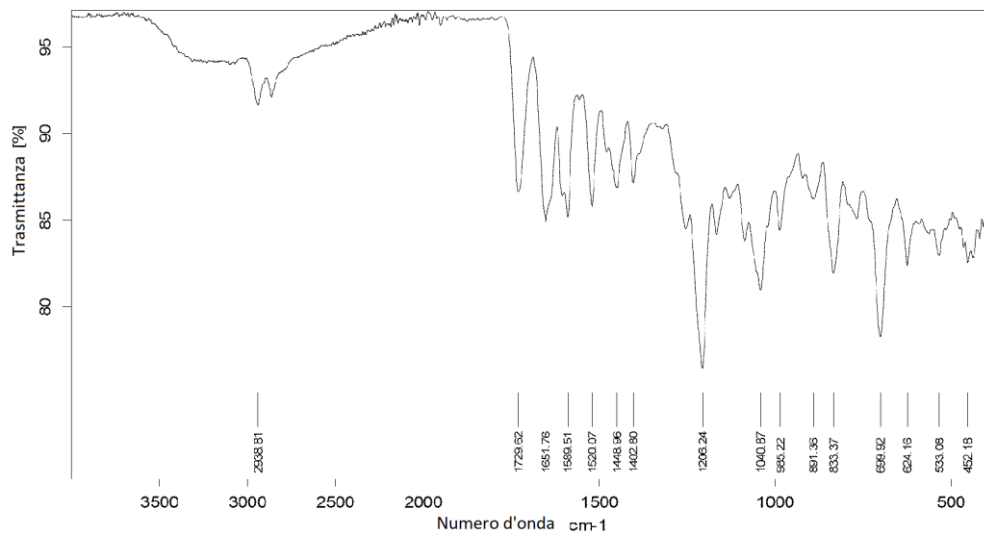
**Figura 6**

Spettro FTIR per *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilammino)-3-ossopropil)(metil)ammino)cicloesil idrossi(di-2-tienil)acetato etandisolfonato



**Figura 7**

Spettro FTIR per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)(metilammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato.



**Figura 8**

Diagramma di diffrazione di raggi X (PXRD) per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato.

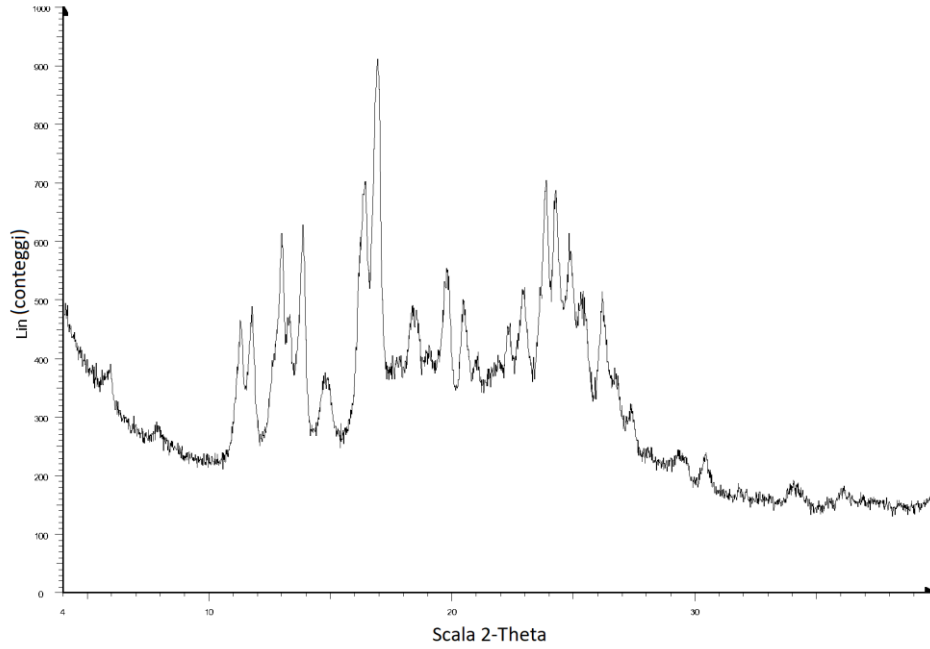
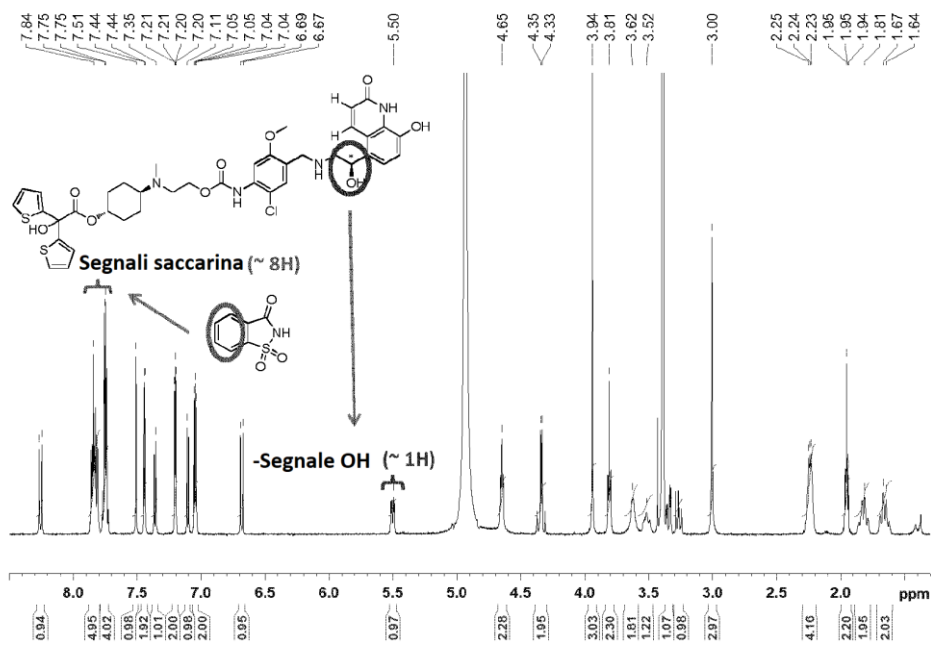


Figura 9

Spettro  $^1\text{H-NMR}$  di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metilammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato



**Figura 10**

Analisi DSC di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metilammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato

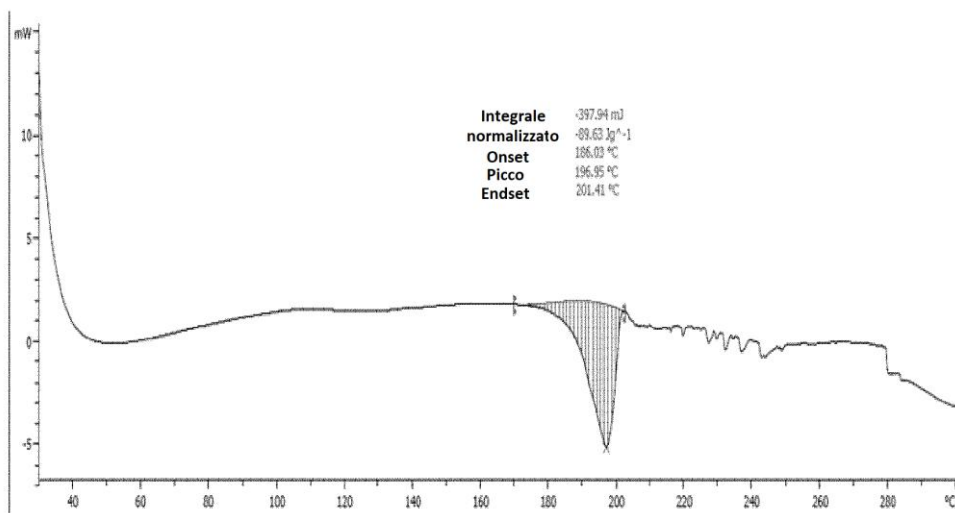
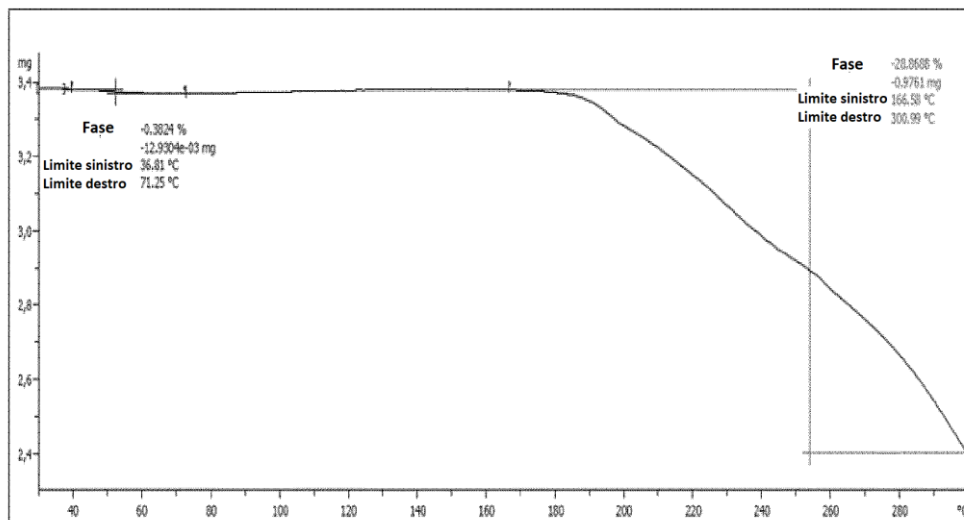


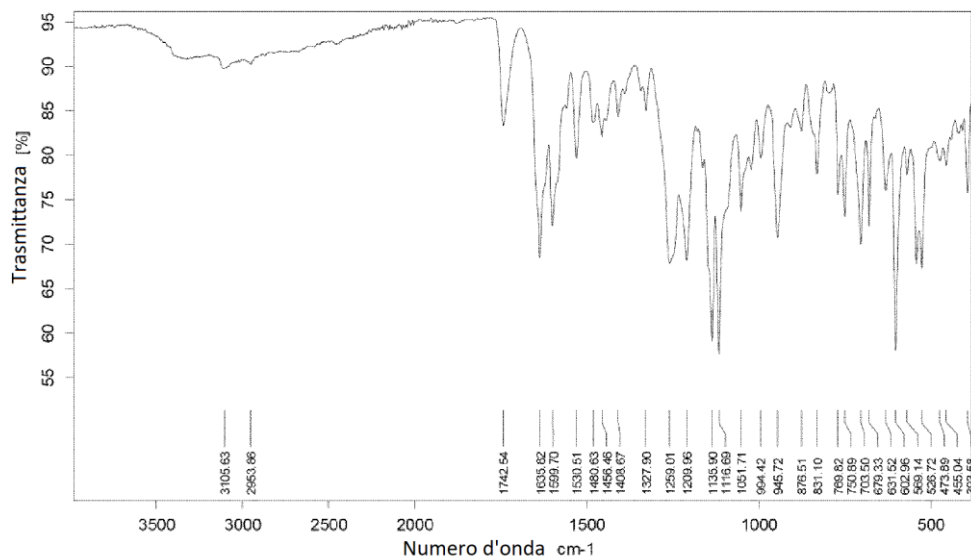
Figura 11

Analisi TG per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato.



**Figura 12**

Spettro FTIR per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoil-ossi)etil)(metil)-ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato disaccarinato



**Figura 13**

Diagramma di diffrazione di raggi X (PXRD) per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il) acetato L-tartrato

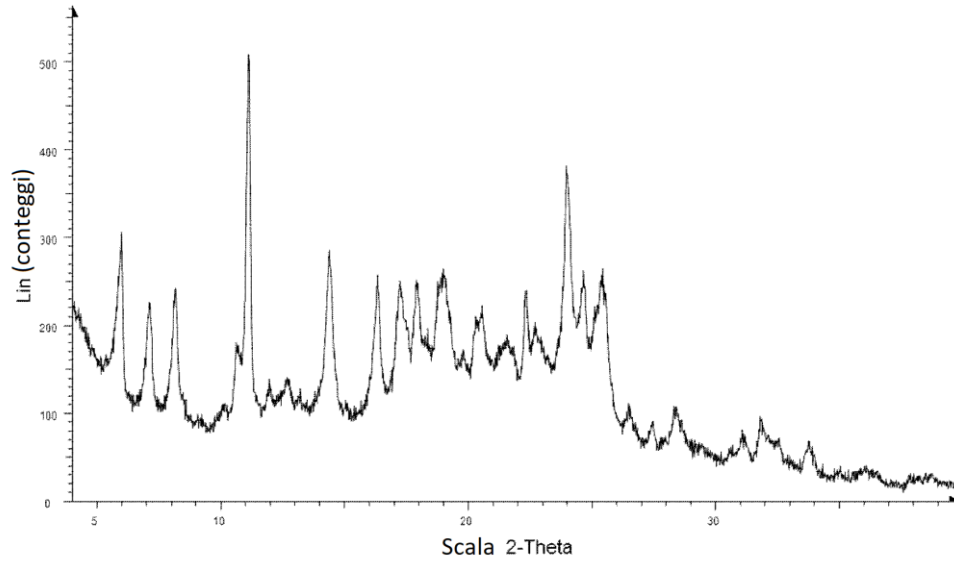


Figura 14

Spettro  $^1\text{H-NMR}$  di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metilammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato L-tartrato

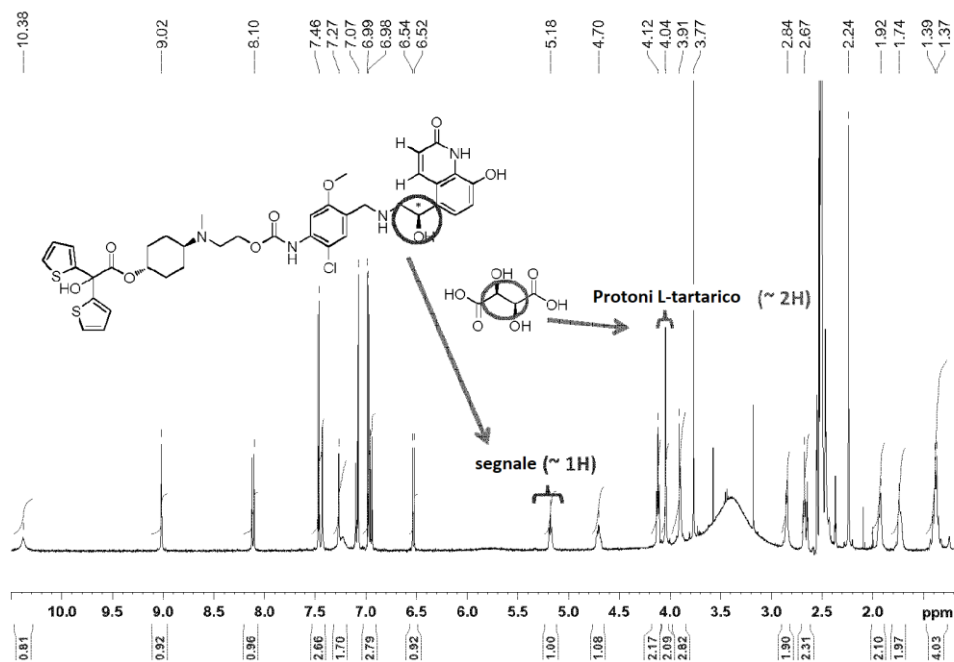
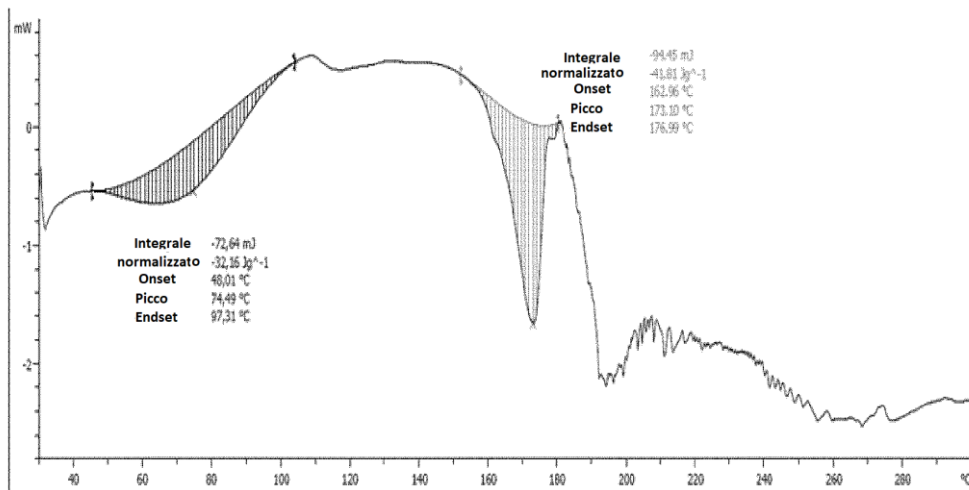


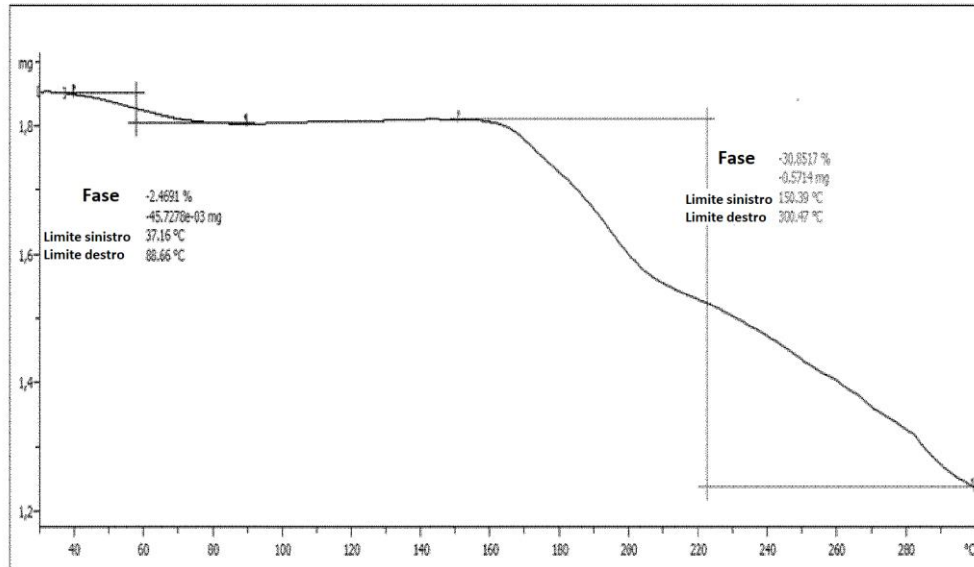
Figura 15

Analisi DSC di *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metilammino)-cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato L-tartrato



**Figura 16**

Analisi TG per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoilossi)etil)-(metil)ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato L-tartrato



**Figura 17**

Spettro FTIR per *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-idrossi-2-(8-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-5-il)etilammino)metil)-5-metossifenilcarbamoil-ossi)etil)(metil)-ammino)cicloesil 2-idrossi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato L-tartrato

