

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 085**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2014 PCT/EP2014/053871**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14131851**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2014 E 14706652 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2961407**

54 Título: **Salas de derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona que tienen tanto actividad agonista hacia el receptor adrenérgico 2 como actividad antagonista hacia el receptor muscarínico M3**

30 Prioridad:

27.02.2013 EP 13382060

22.03.2013 US 201361804558 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.06.2018

73 Titular/es:

**ALMIRALL S.A. (100.0%)
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CARRERA CARRERA, FRANCESC;
PAJUELO LORENZO, FRANCESCA;
PEREZ ANDRES, JUAN ANTONIO;
PRAT QUIÑONES, MARIA;
PUIG DURAN, CARLOS y
JULIA JANE, MONTSERRAT**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 674 085 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sales de derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona que tienen tanto actividad agonista hacia el receptor adrenérgico 2 como actividad antagonista hacia el receptor muscarínico M3

Campo de la invención

La presente invención se refiere a sales de adición cristalinas farmacéuticamente aceptables específicas de (i) derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona y (ii) un derivado de ácido hidroxicarboxílico, de ácido sulfónico o de sulfimida, o un solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las sales, a las sales para su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias asociadas con actividades duales de agonismo hacia el receptor adrenérgico β 2 y de antagonismo hacia el receptor muscarínico M3, y a los procesos y productos intermedios útiles para la preparación de dichas sales.

Antecedentes de la invención

El documento WO 2011/141180 A1 desvela compuestos conocidos por tener una actividad dual agonista hacia el receptor adrenérgico β 2 y antagonista hacia el receptor muscarínico M3. Sin embargo, muchos de estos compuestos no pueden formularse para la administración eficaz por inhalación en forma de un polvo seco. La administración por inhalación en forma de polvo seco es un desafío. Requiere un control cuidadoso del tamaño de partícula del polvo que se va a inhalar, y un control cuidadoso de la distribución del tamaño de partícula. Además, es importante evitar la aglomeración o agregación de las partículas. Además, cuando se preparan composiciones y formulaciones farmacéuticas para su uso en dichos dispositivos, es muy deseable tener una forma cristalina de un agente terapéutico que no sea higroscópico ni delicuescente, y que tenga un punto de fusión relativamente alto (es decir, superior a aproximadamente 150 °C), permitiendo de este modo que el material se micronice sin descomposición ni pérdida significativas de la cristalinidad.

Aunque los derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona desvelados en el documento WO 2011/141180 A1 han demostrado tener un comportamiento farmacológico adecuado, se ha demostrado la dificultad de obtenerlos en forma de una sal que sea cristalina, no higroscópica ni delicuescente, y que tenga un punto de fusión relativamente alto para permitir la micronización.

Hasta la fecha, no se ha informado de ninguna sal cristalina de cualquiera de los compuestos desvelados en el documento WO 2011/141180 que tenga las propiedades deseadas.

Por consiguiente, existe la necesidad de formas salinas estables no delicuescentes de al menos algunos de estos compuestos que tengan niveles aceptables de higroscopia y puntos de fusión relativamente altos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una sal de adición cristalina farmacéuticamente aceptable que es una de etanodisulfonato de hidroxidi(2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxi-fenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)-ciclohexilo, disacarinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)-ciclohexilo y L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo, y solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una combinación que comprende una sal de la invención y otro u otros agentes terapéuticos.

La invención también proporciona una sal de la invención, una composición farmacéutica de la invención o una combinación de la invención, para su uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad asociada con actividad tanto agonista hacia el receptor adrenérgico β 2 como antagonista hacia el receptor muscarínico M3, en la que la afección patológica o enfermedad es asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el espectro infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR) para el hidroxidi(2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-

metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para el etanodisulfonato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 3 muestra la RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) para el etanodisulfonato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 4 muestra el análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del etanodisulfonato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 5 muestra el análisis termogravimétrico (TG) del etanodisulfonato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 6 muestra el espectro infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR) para el etanodisulfonato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 7 muestra el espectro infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR) para el 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 8 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para el disacarinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 9 es el espectro de RMN de ¹C (500 MHz, d₄-metanol) para el disacarinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 10 muestra el análisis de DSC para el disacarinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 11 muestra el análisis TG para el disacarinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 12 muestra el espectro de FTIR para el disacarinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 13 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para el L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 14 es el espectro de RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) del L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 15 muestra el análisis de DSC para el L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 16 muestra el análisis TG para el L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo.

La Figura 17 muestra el espectro de FTIR para el L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo.

Descripción detallada de la invención

5 Cuando se describen las sales, las composiciones y los métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento.

10 El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente humano que incluye:

- (a) prevenir que ocurra la enfermedad o afección médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;
- 15 (c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

20 La expresión "enfermedad o afección asociada con actividades agonista hacia el receptor adrenérgico β 2 y antagonista hacia el receptor muscarínico M3" incluye todos los estados patológicos y/o afecciones que se reconocen en la actualidad, o que se vayan a descubrir en el futuro, como asociados a la actividad tanto agonista hacia el receptor adrenérgico β 2 como antagonista hacia el receptor muscarínico M3. Dichos estados patológicos incluyen, pero sin limitación, enfermedades pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo la bronquitis crónica y el enfisema), así como trastornos neurológicos y trastornos cardíacos.

25 También se sabe que la actividad agonista hacia el receptor adrenérgico β 2 está asociada con el parto prematuro (véase la publicación de solicitud de patente internacional número WO 98/09632), el glaucoma y algunos tipos de inflamación (véase la publicación de solicitud de patente internacional número WO 99/30703 y la publicación de solicitud de patente número EP 1 078 629).

30 Por otro lado, la actividad antagonista hacia el receptor M3 está asociada con trastornos del tracto gastrointestinal tales como el síndrome del intestino irritable (IBS) (véase, por ejemplo, el documento US5397800), úlceras gastrointestinales, colitis espástica (véase, por ejemplo, el documento US 4556653); trastornos del tracto urinario tales como incontinencia urinaria (véase, por ejemplo, *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 6597-6606), polaquiuria; mareos y bradicardia sinusal inducida vagalmente.

35 El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, una sal de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más moléculas de un disolvente. Dichos solvatos normalmente son sólidos cristalinos que tienen una proporción molar esencialmente fija de soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, etanol, isopropanol y similares. El solvato preferido es un hidrato.

Procedimientos generales de síntesis

45 Las sales de la invención se pueden preparar usando los métodos y procedimientos descritos en el presente documento, o usando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que cuando se dan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de los reactantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o el disolvente usados en particular, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Los procesos de preparación de sales de la invención se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes procedimientos.

55 Las sales de la invención se pueden sintetizar a partir de compuestos descritos en el presente documento y a partir de los derivados de ácido hidroxicarboxílico, de ácido sulfónico o de sulfimida adecuados, que, en general, estarán disponibles en el mercado en, por ejemplo, Aldrich.

60 Los disolventes adecuados para llevar a cabo la reacción pueden ser seleccionados por un químico experto y pueden depender de la sal específica que se vaya a formar. Se pueden usar mezclas de disolventes apropiados, que, opcionalmente, contengan agua. Por ejemplo, los disolventes apropiados se pueden seleccionar de metanol, etanol, diclorometano, tetrahidrofurano, agua o una mezcla de los mismos.

65 Al término de cualquiera de las reacciones anteriores, la sal se puede aislar de la mezcla de reacción mediante cualquier medio convencional tal como precipitación, concentración, centrifugación y similares.

Se apreciará que, aunque se den condiciones de proceso específicas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario.

- 5 Para preparar las sales de la presente invención, la base libre normalmente se disuelve en un disolvente apropiado que, en algunos ejemplos, se ha calentado hasta aproximadamente 60-80 °C. Luego, normalmente se añade a la solución calentada una solución del ácido hidroxicarboxílico o ácido sulfónico o de una sulfimida apropiados en un disolvente adecuado, preferentemente el mismo disolvente que aquel en el que se disuelve la base libre. A continuación, se agita la mezcla opcionalmente durante 15-300 minutos a 60-80 °C o a temperatura ambiente.
- 10 Normalmente, luego se enfría la mezcla, por ejemplo, hasta 20-25 °C o 0-5 °C. El precipitado formado se aísla por filtración, se lava con un disolvente apropiado y se seca, por ejemplo, al vacío.

Composiciones farmacéuticas

- 15 La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la invención, o un enantiómero o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por lo general, la composición farmacéutica se formula para la administración por inhalación, Preferentemente, en forma de un polvo seco.

- 20 Por lo general, la composición farmacéutica comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de otro u otros agentes terapéuticos.

- Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el/los principio/s activo/s en asociación con el vehículo. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, en caso necesario, conformando al producto en la formulación deseada.
- 25

- Las composiciones de polvo seco para la administración tópica en el pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blíster de, por ejemplo, papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones, en general, comprenden una mezcla en polvo para la inhalación de la sal de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia portadora) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. La base en polvo puede incluir componentes adicionales tales como conservantes, agentes estabilizantes, potenciadores de la absorción o modificador aerodinámico.
- 30

- Cada cápsula o cartucho puede contener, en general, entre 0,1 µg y 9.000 µg de cada principio terapéuticamente activo. Como alternativa, el/los ingrediente/s activo/s pueden presentarse sin excipientes.
- 35

- El envasado de la formulación puede ser adecuado para la administración en monodosis o multidosis. En el caso de la administración en multidosis, la formulación se puede predosificar o dosificar en uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican así en tres grupos: (a) dispositivos de una sola dosis, (b) dispositivos de múltiples dosis unitarias y (c) dispositivos de múltiples dosis.
- 40

- Para los inhaladores del primer tipo, las dosis individuales han sido pesadas por el fabricante en pequeños recipientes, que, en su mayoría, son cartuchos o cápsulas de gelatina dura. En el caso de un cartucho, el inhalador de una sola dosis se compone, por tanto, de un cartucho que contiene el polvo de inhalación y que dosifica las dosis individuales. El polvo para inhalación se encuentra permanentemente en el fondo del cartucho, en un depósito con un tope de medición en la base y una tapa en la parte superior. Cuando se usa una cápsula como recipiente, la cápsula debe tomarse de una caja separada o en un recipiente separado e introducirse en una zona de receptáculo del inhalador. A continuación, la cápsula debe abrirse o perforarse con pasadores u hojas cortantes para permitir que parte de la corriente de aire inspiratoria atraviese la cápsula para el arrastre del polvo o la descarga del polvo de la cápsula a través de estas perforaciones mediante la fuerza centrífuga durante inhalación. Tras la inhalación, la cápsula vaciada debe retirarse nuevamente del inhalador. En su mayoría, se requiere el desmontaje del inhalador para insertar y extraer la cápsula, que es una operación que puede ser difícil y onerosa para algunos pacientes.
- 45

- Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son: (a) la mala protección contra la absorción de la humedad del aire del ambiente; (b) problemas con la abertura o perforación después de que las cápsulas han sido expuestas previamente a una humedad relativa extrema, lo que causa la fragmentación o la mella; y (c) la posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Además, para una serie de inhaladores de cápsulas, se ha informado de una expulsión incompleta (por ejemplo, Nielsen *et al.*, 1997).
- 50

- Algunos inhaladores de cápsulas tienen un cargador del que cápsulas individuales se pueden transferir a una cámara de recepción, en la que se producen la perforación y el vaciado, según lo descrito en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen cargadores giratorios con cámaras de cápsulas que se pueden alinear con el conducto de aire para la descarga de dosis (por ejemplo, los documentos WO91/02558 y GB 2242134). Comprenden el tipo de inhaladores de múltiples dosis unitarias junto con los inhaladores de blíster, que
- 55
- 60
- 65

tienen un número limitado de dosis unitarias en un disco o en una tira.

5 Los inhaladores de blíster proporcionan una mejor protección contra la humedad del medicamento que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se obtiene perforando la cubierta, así como la lámina del blíster, o pelando la lámina protectora. Cuando se usa una tira de blíster en lugar de un disco, se puede aumentar el número de dosis, pero no es conveniente para el paciente reemplazar una tira vacía. Por lo tanto, dichos dispositivos suelen ser desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir los bolsillos de blíster.

10 Los inhaladores multidosis no contienen cantidades previamente medidas de la formulación en polvo. Consisten en un recipiente relativamente grande y un principio de medición de la dosis que debe ser operado por el paciente. El recipiente contiene múltiples dosis que se aíslan individualmente de la mayor parte del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medición de la dosis, que incluyen membranas giratorias (por ejemplo, documento EP0069715) o discos (por ejemplo, documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y troncos giratorios (por ejemplo, documento WO 92/00771), todos con cavidades que deben llenarse con polvo del recipiente. Otros dispositivos multidosis tienen émbolos de medición con un rebaje circunferencial o local para desplazar un cierto volumen de polvo del recipiente a una cámara de suministro o un conducto de aire (por ejemplo, documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928), o portaobjetos de medición tales como el dispositivo Genuair® (anteriormente conocido como Novolizer SD2FL) que se describen en las siguientes solicitudes de patente: WO 20 97/000703, WO 03/000325 y WO2006/008027.

Agentes terapéuticos adicionales

25 Las sales de la presente invención también pueden usarse en combinación con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de las enfermedades o los trastornos indicados anteriormente. Por ejemplo, las sales de la presente invención se pueden combinar con (a) corticosteroides o glucocorticoides; (b) antihistamínicos; (c) antagonistas del receptor de quimiocinas, tales como maraviroc o enfuvirtida; (e) antagonistas de CRth2; (f) antagonistas del receptor de leucotrienos; (g) inhibidores de JAK tales como tofacitinib o INCB018424 (h) inhibidores de Syk; (i) inhibidores de fosodiesterasa IV; (j) inhibidores de p38 tales como ARRY-797; (k) inhibidores de PKC tales como NVP-AEB071; (l) inhibidores de la proteína de activación de 5-lipoxigenasa, tales como veliflapon; (m) inhibidores de 5-lipoxigenasa; (n) antagonistas de CYSLTR1 (o) antagonistas de CYSLTR2; (p) antagonistas de BLT1; (q) antagonistas de BLT2; (r) antagonistas de tromboxano A2 tales como ramatroban; (s) antagonistas del receptor de DP1, tales como laropiprant; (t) agonistas del receptor de DP1, tales como BW-245C; (u) agonistas del receptor de IP, tales como RO-1138452; (v) Anti-IgE, tal como omalizumab; (w) anticuerpo IL5, tal como mepolizumab; (x) inhibidores de la formación de leucotrienos; (y) descongestionantes, tales como efedrina, levometanfetamina, nafazolina, oximatazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, propilhexedrina, pseudoefedrina, sinefrina o tetrahidrozolina; (z) mucolíticos tales como acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, carbocisteína, domiodol, eprazinona, erdosteína, letosteína, neltexina, sobrerol, estepronina o tiopronina; (aa) antitusivos, tales como dextrometorfano, (bb) analgésicos tales como aspirina, paracetamol, rofecoxid, celecoxib, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidromorfina o flupirtina; y (cc) expectorantes tales como pentasulfuro de antimonio, guaiacolsulfonato, guaifenesina, yoduro de potasio o tiloxapol.

45 Por consiguiente, otra realización de la invención es un producto de combinación que comprende (i) al menos un compuesto de sal como se ha definido previamente; e (ii) uno o más principios activos según lo descrito anteriormente, para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

50 Una realización preferida de la invención es un producto de combinación como se ha definido anteriormente para el tratamiento o la prevención de afecciones patológicas, enfermedades y trastornos asociados con la actividad tanto agonista hacia el receptor adrenérgico $\beta 2$ como antimuscarínica M3, en el que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), preferentemente, asma y EPOC.

55 Como se ha indicado anteriormente, las sales de acuerdo con la invención también se pueden usar en combinación con otro agente terapéuticamente activo como se ha definido anteriormente.

60 La cantidad de cada principio activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, como es evidente, con el principio activo en particular, la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno o la enfermedad que se esté tratando en particular.

Los principios activos pueden administrarse de 1 a 6 veces al día, lo que sea suficiente para que presenten la actividad deseada. Preferentemente, los principios activos se administran una o dos veces al día.

65 Los ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que pueden combinarse con los compuestos de sal de la presente invención son dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tipelukast, tofimidilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast,

5 cilomilast, oglemilast, apremilast, tetomilast, filaminast, (*R*)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina (CDP-840), *N*-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-fluorobencil)-*N*6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), *N*-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida (D-4418), clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3*H*-purina (V-11294A), clorhidrato de 6-[3-(*N,N*-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolina-3-carboxamida (GSK-256066), 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1*H*)-ona (T-440), ácido (-)-*trans*-2-[3'-[3-(*N*-ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il]-3-fluorobifenil-4-il]ciclopropanocarboxílico (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, CDC-801 y 5(S)-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903).

15 Los ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con el compuesto de sal de la presente invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de flucinolona, flucinonida, fluciclonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarboato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, mometasona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato de betametasonabutarato, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, 21-cloro-11beta-hidroxi-17alfa-[2-(metilsulfanil)acetoxi]-4-pregnen-3,20-diona, desisobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, NS-126, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato sódico de prednisolona y propionato de clobetasol.

25 Ejemplos de antihistamínicos adecuados que se pueden combinar con las sales de la invención son metapirileno, mequitazina, clorhidrato de azelastina, acrivastina, difumarato de emedastina, fumarato de emedastina, yoratadina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de doxepina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de levocabastina, desloratadina, cinnarizina, clorhidrato de setastina, mizolastina, ebastina, clorhidrato de cetirizina, clorhidrato de epinastina, clorhidrato de olopatadina, besilato de bepotastina, clorhidrato de triprolidina, fumarato de rupatadina, clorhidrato de fexofenadina, diclorhidrato de levocetirizina, ketotifeno, maleato de azatadina, maleato de dimetindeno, fumarato de clemastina, alcaftadina, bilastina, clorhidrato de vapitadina, AZD-1744, GSK-1004723D, GSK-835726 o SUN-1334H.

35 Los ejemplos de antagonistas de leucotrienos adecuados que se pueden combinar con las sales de la presente invención son antagonistas de CYSLTR1, tales como montelukast, pranlukast o zafirlukast; o antagonistas de CYSLTR2, tales como pranlukast, zafirlukast o tipilukast.

40 Los ejemplos de antagonistas de CRTH₂ adecuados que se pueden combinar con las sales de la presente invención son ramatroban, AMG-009, OC-000459).

45 Los ejemplos de inhibidores adecuados de la quinasa Syk que se pueden combinar con las sales de la presente invención son fosfamatnib (de Rigel), R-348 (de Rigel), R-343 (de Rigel), R-112 (de Rigel), piceatanol, 2-(2-aminoetilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenilamino] pirimidin-5-carboxamida, R-091 (de Rigel), bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona (R-406 de Rigel), 1-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1-ona, *N*-[4-[6-(ciclobutilamino)-9*H*-purin-2-ilamino]fenil]-*N*-metilacetamida (QAB-205 de Novartis), Cl-1002 (de Pfizer), VRT-750018 (de Vertex), PRT-062607, 2-[7-diclorhidrato de (3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-ilamino]piridina-3-carboxamida (BAY-61-3606 de Bayer) y AVE-0950 (de Sanofi-Aventis).

50 ***Tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades asociadas con tanto con la actividad agonista hacia el receptor adrenérgico β2 como con la actividad antimuscarínica M3***

55 Las sales de la invención, las composiciones farmacéuticas y las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades asociadas tanto con la actividad agonista hacia el receptor adrenérgico β2 como la actividad antimuscarínica M3, normalmente, enfermedades respiratorias. La enfermedad respiratoria es asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se prefieren el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

60 Los compuestos activos de la combinación y el segundo agente terapéutico según lo definido anteriormente, se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma o diferente vía.

65 Se contempla que todos los agentes activos sean administrados al mismo tiempo o muy próximos en el tiempo. Como alternativa, uno o dos agentes activos podrían tomarse por la mañana y el otro más tarde a lo largo del día. O bien, en otro escenario, uno o dos agentes activos podrían tomarse dos veces al día y los otros una vez al día, bien

al mismo tiempo que se produce una de las dosis de dos veces al día, o por separado. Preferentemente, al menos dos, y más preferentemente, todos los agentes activos se tomarán juntos al mismo tiempo. Preferentemente, al menos dos, y más preferentemente, todos los agentes activos se administrarían como una mezcla.

- 5 Las composiciones de principios activos de acuerdo con la invención se administran preferentemente en forma de composiciones para la inhalación suministrada con ayuda de inhaladores, en especial, inhaladores de polvo seco; sin embargo, es posible cualquier otra forma, o aplicación oral o parenteral. En el presente caso, la aplicación de composiciones inhaladas incorpora la forma de aplicación preferida, en especial, en la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento del asma.

10 Las formulaciones del/de los compuesto/ activo/s, en general, contienen un vehículo adecuado que puede ser un propulsor para la administración MDI o agua para la administración a través de un nebulizador. La formulación puede comprender componentes adicionales tales como conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, sorbato de potasio, alcohol bencílico); estabilizantes del pH (por ejemplo, agentes ácidos, agentes alcalinos, sistemas tampón);
15 estabilizantes isotónicos (por ejemplo, cloruro sódico); agentes tensioactivos y humectantes (por ejemplo, polisorbatos, ésteres de sorbitán); y/o potenciadores de la absorción (por ejemplo, quitosano, ácido hialurónico, tensioactivos). La formulación también puede contener aditivos para mejorar la solubilidad de otros compuestos activos cuando se mezclan con la sal de la invención. Los potenciadores de la solubilidad pueden comprender componentes tales como ciclodextrinas, liposomas o codisolventes tales como etanol, glicerol y propilenglicol.

20 Los vehículos adecuados adicionales para las formulaciones de las sales activas de la presente invención se pueden encontrar en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, Pa., 2000.

- 25 El vehículo para una composición farmacéutica en forma de un polvo seco normalmente se selecciona entre almidón o un azúcar farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa o glucosa. La cantidad del principio activo con respecto al vehículo, en general, variará del 0,001 % al 99 %.

Ejemplos

30 Los reactivos, materiales de partida y disolventes se adquirieron de proveedores comerciales y se usaron como se recibieron.

35 Se han realizado cristalizaciones de sales de los compuestos descritos en el presente documento con una amplia selección de ácidos farmacéuticamente aceptables (que comprenden, entre otros, ácido fumárico, succínico, sulfúrico, 1-hidroxi-2-naftoico, L-tartárico, bromhídrico, 4-acetamidobenzoico, sórbico, clorhídrico, oxálico, trifenilacético, metanosulfónico, etanodisulfónico, *p*-toluensulfónico, naftalen-2-sulfónico, sacarina, L-mandélico, maleico, 1S-alcanfor-10-sulfónico, L-málico, L-piroglutámico y naftalen-1,5-disulfónico) en una selección de diferentes disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen, entre otros, acetona, acetato de etilo,
40 isopropanol, 2-butanol, etanol, cloroformo, metanol, tetrahidrofurano y agua o mezclas de los mismos).

Las sales de ácido 4-acetamidobenzoico y ácido sórbico se volvieron bien aceites o sólidos amorfos. La sal de ácido sulfúrico, se obtuvo en forma de sólido, pero con una cristalinidad muy baja. Por otro lado, las sales de ácido clorhídrico y ácido bromhídrico eran inestables.

45 Solo las sales de la invención eran muy cristalinas. Además, estas sales cristalinas no eran higroscópicas ni deliquescentes, y tenían un punto de fusión relativamente alto que les permitía ser micronizadas y tener estabilidad a largo plazo.

50 En los siguientes ejemplos, se ilustran métodos particularmente buenos para preparar las sales de adición de la invención.

Los espectros de FTIR se registraron usando un espectrómetro Bruker Alfa, dotado de un sistema ATR de una sola reflexión Diamond de Bruker, una fuente de infrarrojo medio como fuente de excitación y un detector de DTGS, o
55 usando un espectrómetro de espectro uno de Perkin Elmer, dotado de un sistema ATR de una sola reflexión Diamond, una fuente de infrarrojo medio como fuente de excitación y un detector de DTGS. Los espectros fueron adquiridos en 32 rastreos a una resolución de 4 cm⁻¹ en el intervalo de 4.000-400 cm⁻¹.

Los análisis de DSC se registraron en un dispositivo Mettler Toledo DSC822e o usando un Mettler-Toledo DSC-821, con número de serie 5117423874. En el caso de un equipo Mettler Toledo DSC822e, se pesaron muestras de 1-3 mg (usando una microescala MX5, Mettler) en crisoles de aluminio de 40 µl con una tapa estenopecica, y se calentaron, bajo flujo de nitrógeno (50 ml/min), de 30 a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. La recopilación y evaluación de datos se realizó con el software STARe. En caso de un equipo Mettler-Toledo DSC-821, con número de serie 5117423874, se pesaron las muestras en una bandeja de aluminio, se colocó una tapa de aluminio encima de la muestra y se comprimió con una varilla de latón. Las muestras se equilibraron a 25 °C y se
65 calentaron a 10 °C/min a 300 °C. El instrumento fue calibrado usando patrones de indio y cinc.

Los análisis termogravimétricos se registraron en el Mettler Toledo SDTA851e. se pesaron muestras de 1-3 mg (usando una microescala MX5, Mettler) en crisoles de aluminio de 40 µl con una tapa estenopecica, y se calentaron a 10 °C/min entre 30 y 300 °C, bajo flujo de nitrógeno (50 ml/min). La recopilación y evaluación de datos se realizó con el software STARE.

5 Los análisis de resonancia magnética nuclear de protones se registraron en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 500 Ultrashield y un VNMR5 Varian de 600 MHz con sonda fría. Los espectros se adquirieron resolviendo 8-10 mg de muestra en 0,5 ml de disolvente deuterado.

10 Para adquirir un patrón de difracción en polvo del sólido obtenido, se prepararon aproximadamente 20 mg de las muestras sin manipular en soportes de muestras convencionales usando láminas de poliacetato.

15 Los patrones de difracción en polvo se adquirieron en un sistema de difracción de polvo 2Theta/Theta de la serie Avance D8 de Bruker usando radiación CuKα1 (1,54060 Å) en geometría de transmisión. El sistema está dotado de un PSD de recuento de un solo fotón VANTEC-1, un monocromador de germanio, una fase de muestras de cambiador automático de noventa posiciones, hendiduras de divergencia fija y soldador radial. Los programas usaron: recogida de datos con DIFFRAC plus XRD Commander V.2.4.1 y evaluación con EVA V.12.0.

20 Los patrones de difracción en polvo también se realizaron en un difractor de polvo de rayos X de Bruker, modelo D2 Phaser con una fuente de rayos X de Cu. El método se ejecuta de 5 a 40 grados 2-Theta con un tamaño de paso de 0,01 grados 2-Theta y un tiempo de recogida de 0,4 segundos en cada paso usando un detector Lynxeye.

25 **Ejemplo 1 - Preparación de etanodisulfonato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)-ciclohexilo**

30 **1.1 Preparación de la base libre de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenil-amino)-3-oxopropil)(metil)-amino)ciclohexilo de su sal de hidrofuro**

35 A una suspensión de 1,15 g de hidrofuro de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)-(metil)amino)ciclohexilo (Ejemplo 9 del documento WO 2011/141180) en 50 ml de CHCl₃, se añadió un exceso de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente. El sólido se convirtió en un aceite y se añadió solución de CHCl₃/MeOH (10:1) hasta que se observó la disolución. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con 30 ml de solución de CHCl₃/MeOH (10:1). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron bajo MgSO₄, se filtraron y se concentraron los disolventes a presión reducida, obteniéndose 1,09 g de la base libre en forma de una espuma seca a amarilla. (Rendimientos: 97,17 %).

40 La Figura 1 muestra el espectro FTIR para la base libre de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclohexilo. La señal significativa para el compuesto de base libre aparece en: 2.939, 1.728, 1.652, 1.588, 1.524, 1.448, 1.397, 1.224, 1.163, 1.042, 833 y 700 cm⁻¹.

45 **1.2 Preparación directa de sal de etanodisulfonato cristalina de base libre de hidroxil-(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)-ciclohexilo**

50 1.2.1 Usando metanol como disolvente.

55 Se disolvieron 105 mg de la base libre (0,132 mmol) en 14 ml de metanol bajo agitación magnética y usando un tratamiento de ultrasonidos ocasional. Se filtró la solución a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm para eliminar una ligera turbidez amarilla y luego, manteniendo una agitación moderada, se añadió gota a gota una solución de 27,6 mg (0,145 mmol) de ácido etanodisulfónico en 1 ml de metanol. Se obtuvo una solución clara tras la adición. Se produjo la formación de una nube blanca varios minutos más tarde, y luego la cantidad de precipitado aumentó gradualmente. Se prosiguió con la agitación durante 1 hora y luego la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtró el sólido de color blanco, se lavó una vez con solución de metanol/éter isopropílico (1:1) y tres veces con éter etílico, dando, tras el secado, 76 mg de la sal del título. (Rendimientos: 58,5 %).

1.2.2 Usando CH₂Cl₂/EtOH como disolvente

65 Bajo agitación magnética, se disolvieron 105 mg de la base libre (0,132 mmol) en 3 ml de diclorometano, y se añadieron 3 ml de etanol. Se filtró la solución a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm para eliminar una turbidez amarilla muy ligera, y luego, manteniendo una agitación moderada, se añadió gota a gota una solución de 27,6 mg

(0,145 mmol) de ácido etanodisulfónico en 1 ml de etanol. Inmediatamente después de la adición de las primeras gotas de la solución de ácido, se inició la formación de una turbidez blanca, y luego fue aumentado gradualmente el precipitado. Se prosiguió con la agitación durante 1 hora y luego la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtró el sólido de color blanco, se lavó una vez con solución de etanol/éter isopropílico (3:1) y tres veces con éter etílico, dando, tras el secado, 99 mg de la sal del título. (Rendimientos: 76,1 %).

La Figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para la sal de etanodisulfonato. Se observó una gran cantidad de máximos, confirmando así la cristalinidad de la sal. El resumen de los ángulos de XRPD y las intensidades relativas se dan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ángulo de difracción (°2θ)	Valor d (Å)	Intensidad 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

Como se puede observar en la Tabla 1, la sal de etanodisulfonato de hidroxil-(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)-ciclohexilo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPrayos X en polvo un máximo significativo a valores 2θ de 19,95 ± 0,2, preferentemente, máximos significativos a valores 2θ de 14,53 ± 0,2, 19,83 ± 0,2 y 19,95 ± 0,2.

La Figura 3 corresponde al espectro de RMN de ¹H de la sal de etanodisulfonato. Muestra claramente una proporción estequiométrica de 1:1 de base libre/ácido etanodisulfónico, como se deduce de la comparación entre los valores integrales de los protones correspondientes al grupo etileno del ácido y al de un único protón de la fracción de quinolona de la estructura precursora. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42-1,51 (m, 2 H), 1,59 - 1,79 (m, 2 H), 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, 2 H), 7,14 (d, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,48 (d, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,08 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 8,78 (s, 2 H), 9,21 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H).

La Figura 4 muestra el análisis de DSC para la sal de etanodisulfonato que muestra solo una curva endotérmica intensa con un máximo a 206 °C, que indica una posible fusión/descomposición de la sal.

La Figura 5 muestra el análisis TG para la sal de etanodisulfonato. El espectro muestra una ligera pérdida de masa entre 40 y 90 °C. No se observan cambios significativos hasta aproximadamente 250 °C, momento en el que la sal se descompone.

- 5 La Figura 6 muestra al espectro de FTIR de la sal de etanodisulfonato. La señal significativa para la sal de etanodisulfonato aparece en: 3.046, 1.738, 1.689, 1.652, 1.607, 1.526, 1.450, 1.409, 1.332, 1.293, 1.221, 1.164, 1.103, 1.051, 1.024, 994, 908, 841, 768 y 708 cm⁻¹.

10 **Ejemplo 2- Preparación de disacrinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo**

15 **2.1 Preparación de la base libre de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo del hidrofluoruro**

A una suspensión de 1,26 g de hidrofuro de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo* (Ejemplo 12 del documento WO 2011/141180) en 58 ml de CHCl₃, se añadió un exceso de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron en atmósfera de Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron los disolventes a presión reducida, obteniéndose 1,2 g de la base libre en forma de una espuma seca amarilla. (Rendimientos: 97,58 %).

25 La Figura 7 muestra el espectro infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR) para la base libre de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo*. La señal significativa para el compuesto de base libre aparece en: 2.939, 1.729, 1.651, 1.589, 1.520, 1.448, 1.402, 1.206, 1.040, 985, 891, 833, 699, 624, 533 y 452 cm⁻¹.

30 **2.2 Preparación de la forma amorfa del disacrinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo**

35 Se añade una solución de sacarina (18 mg, 0,1 mmol) en THF (2 ml) a una solución de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo* (40 mg, 0,5 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, se retiró el precipitado obtenido por filtración, y se secó al vacío, proporcionando 95 mg del producto del título (rendimiento del 75 %).

40 **2.3 Preparación de la sal cristalina de disacrinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo de la forma amorfa**

45 Se suspendió la sal de disacrinato no cristalina de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo* (25 mg, 0,031 mmol) en etanol (0,5 ml), y se agitó a 70 °C durante 2 horas. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el polvo blanquecino obtenido se retiró por filtración y se secó durante una noche al vacío a 60 °C. Rendimiento de 10 mg (40 %).

50 **2.4 Preparación directa de la forma cristalina de disacrinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo**

55 Se añaden 225 mg de sacarina directamente a solución etanólica caliente (70 °C) de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo* (500 mg en 3,7 ml de etanol). La solución se agitó vigorosamente durante 1 hora, volviéndose una suspensión blanquecina espesa. Se rasparon las paredes del matraz con una espátula y la suspensión se agitó durante 15 minutos más. Después, se separó el sólido por filtración y se lavó dos veces con etanol (2 x 2 ml), proporcionando 500 mg (rendimiento del 70 %) de un sólido amarillento. Se suspende opcionalmente esta sal de sacrinato durante 30 minutos en 6 ml de agua.

65 La Figura 8 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para la sal de disacrinato. Se observó una gran cantidad de máximos, confirmando así la cristalinidad de la sal. El resumen de los ángulos de XRPD y las intensidades relativas se dan en la **Tabla 2**.

Tabla 2.

Ángulo de difracción (°2θ)	Valor d (Å)	Intensidad 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

5 Como se puede observar en la Tabla 2, la sal de sacarinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamiloil)etil)(metil-amino)ciclohexilo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene un máximo significativo a valores 2θ de 16,94 ± 0,2, preferentemente, máximos significativos a valores 2θ de 16,41 ± 0,2, 16,94 ± 0,2 y 23,89 ± 0,2.

10 La Figura 9 corresponde al espectro de RMN de ¹H de la sal de disacarinato. Muestra claramente una proporción estequiométrica de 1:2 de base libre/sacarina, como se deduce de la comparación entre los valores integrales de los protones correspondientes al anillo aromático de la molécula de sacarina y al de un único protón del radical hidroxilo de la estructura precursora.

15 ¹H RMN (500 MHz, MeOD-d₄) δ ΠΠ 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, 1 H), 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).

20 La Figura 10 muestra el análisis de DSC para la sal de disacarinato que muestra solo una curva endotérmica intensa con un máximo a 197 °C, que indica una posible fusión/descomposición de la sal.

La Figura 11 muestra el análisis TG para la sal de disacarinato. El espectro muestra una pérdida muy ligera de masa entre 40 y 80 °C. No se observan cambios significativos hasta aproximadamente 160 °C, momento en el que la sal se descompone.

25 La Figura 12 muestra al espectro de FTIR de la sal de disacarinato. En comparación con el compuesto de la base libre, el espectro infrarrojo del disacarinato tiene importantes diferencias. En la Figura 12, también se incluye una comparación entre ambos espectros. La señal significativa para el disacarinato aparece en: 3.106, 2.954, 1.742,

1.636, 1.600, 1.530, 1.456, 1.328, 1.259, 1.210, 1.136, 1.117, 946, 831, 770, 751, 631, 603 y 527 cm⁻¹.

Ejemplo 3- Preparación de L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo

5 A una solución de 115 mg de ácido L-tartárico en 15 ml de metanol, se añadió una solución de 600 mg de base libre de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo (véase la preparación 2.1 anterior) en 20 ml
10 de metanol. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró, y se secó al vacío a 40 °C durante una noche. Rendimiento del 80 %.

15 La Figura 13 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para la sal de L-tartrato. Se observó una gran cantidad de máximos, confirmando así la cristalinidad de la sal. El resumen de los ángulos de XRPD y las intensidades relativas se dan en la **Tabla 3**.

Tabla 3.

Ángulo de difracción (°2θ)	Valor d (Å)	Intensidad 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
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

20 Como se puede observar en la Tabla 3, la sal de L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de trans-4-((2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene un máximo significativo a valores 2θ de 11,10 ± 0,2, preferentemente, máximos significativos a valores 2θ de 11,10 ± 0,2 y 24,01

± 0,2.

La Figura 14 corresponde al espectro de RMN de ¹H de la sal de L-tartrato. Muestra claramente una proporción estequiométrica de 1:1 de la base libre/ácido L-tartárico, como se deduce de la comparación entre los valores integrales de los protones correspondientes al radical hidroxilo de la molécula de ácido L-tartárico y al de un único protón del radical hidroxilo de la estructura precursora.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,38 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,37 (c, 1H), 2,47 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,64 (c, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,90 (s a, 2H), 4,04 (s a, 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 (s a, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,47 (dd, 2H), 8,11 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,40 (s a, 1H).

La Figura 15 muestra el análisis de DSC para la sal de L-tartrato que muestra solo una curva endotérmica intensa con un máximo a 173 °C, que indica una posible fusión/descomposición de la sal.

La Figura 16 muestra el análisis TG para la sal de L-tartrato. El espectro muestra una ligera pérdida de masa entre 37 y 90 °C, probablemente, correspondiente a la molécula de agua. No se observan cambios significativos hasta aproximadamente los 173 °C, momento en el que la sal se descompone.

La Figura 17 muestra al espectro de FTIR de la sal de L-tartrato. La señal significativa para la sal de L-tartrato aparece en: 3.213, 2.949, 2.868, 1.729, 1.658, 1.592, 1.530, 1.338, 1.292, 1.212, 1.171, 1.068, 1.041, 841, 702, 623 y 524 cm⁻¹.

Las siguientes formas de preparaciones se citan como ejemplos de composición (formulación):

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

Ejemplo de formulación 1 (Formulación para la inhalación con un DPI)

Ingrediente	Cantidad
Sal de L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di (tiofen-2-il)acetato de <i>trans</i> -4-((2-(2-cloro-4-(((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo (micronizada)	15 mg
Lactosa	3.000 mg

Ejemplo de formulación 2 (Formulación para la inhalación con un DPI)

Ingrediente	Cantidad
Disacarinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de <i>trans</i> -4-((2-(2-cloro-4-(((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenil-carbamoiloxi)etil)-(metil)amino)-ciclohexilo (micronizado)	15 mg
Lactosa	3.000 mg

Ejemplo de formulación 3 (Formulación para la inhalación con un DPI)

Ingrediente	Cantidad
Hidroxi(di-2-tienil)acetato de <i>trans</i> -4-((3-(2-cloro-4-(((2 <i>R</i>)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)-ciclohexilo etanodisulfonato (micronizado)	15 mg
Lactosa	3.000 mg

Ejemplo de formulación 4 (Formulación para un MDI)

Ingrediente	Cantidad
Sal de L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di (tiofen-2-il)acetato de <i>trans</i> -4-((2-(2-cloro-4-(((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo (micronizada)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro- <i>n</i> -propano	c.s. hasta 200 ml

Ejemplo de formulación 5 (Formulación para un MDI)

ES 2 674 085 T3

Ingrediente	Cantidad
Disacarinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de <i>trans</i> -4-((2-(2-cloro-4-(((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenil-carbamoiloxi)etil)-(metil)amino)-ciclohexilo (micronizado)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro- <i>n</i> -propano	c.s. hasta 200 ml

Ejemplo de formulación 6 (Formulación para un MDI)

Ingrediente	Cantidad
Etanodisulfonato de hidroxidi-2-tienil)acetato de <i>trans</i> -4-((3-(2-cloro-4-(((2 <i>R</i>)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)-ciclohexilo (micronizado)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro- <i>n</i> -propano	c.s. hasta 200 ml

5

REIVINDICACIONES

1. una sal de adición cristalina farmacéuticamente aceptable que es una de etanodisulfonato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)metil)amino)-ciclohexilo, disacarinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenil-carbamoiloxi)etil)-(metil)amino)-ciclohexilo y L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenil-carbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas.
2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal según lo definido en la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que está formulada para su administración por inhalación en forma de un polvo seco.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de otro u otros agentes terapéuticos.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el agente terapéutico se selecciona entre:
- (a) corticosteroides o glucocorticoides,
 - (b) antihistamínicos,
 - (c) antagonistas del receptor de quimiocinas, tales como maraviroc o enfuvirtida,
 - (e) antagonistas de CRth2,
 - (f) antagonistas del receptor de leucotrienos,
 - (g) inhibidores de JAK tales como tofacitinib o INCB018424,
 - (k) inhibidores de Syk tales como R-343,
 - (i) inhibidores de fosdiesterasa IV,
 - (j) inhibidores de p38 tales como ARRY-797,
 - (k) inhibidores de PKC tales como NVP-AEB071,
 - (l) inhibidores de proteínas de activación de la 5-lipoxigenasa, tales como veliflapon,
 - (m) inhibidores de 5-lipoxigenasa,
 - (n) antagonistas de CYSLTR1,
 - (o) antagonistas de CYSLTR2,
 - (p) antagonistas de BLT1,
 - (q) antagonistas de BLT2,
 - (r) antagonistas de tromboxano A2 tales como ramatrobán,
 - (s) antagonistas del receptor de DP1, tales como laropiprant,
 - (t) agonistas del receptor de DP1, tales como BW-245C,
 - (u) agonistas del receptor de IP, tales como RO-1138452,
 - (v) Anti-IgE, tal como omalizumab,
 - (w) anticuerpo IL5, tal como mepolizumab,
 - (x) inhibidores de la formación de leucotrienos,
 - (y) descongestionantes, tales como efedrina, levo-metanfetamina, nafazolina, oximatazolina, fenilefrina, fenilpropranolamina, propilhexedrina, pseudoefedrina, sinefrina o tetrahidrozolina;
 - (z) mucolíticos tales como acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, carbocisteína, domiodol, eprazinona, erdoesteína, letosteína, nelteneína, sobrerol, estepronina o tiopronina;
 - (aa) antitusivos, tales como dextrometorfano,
 - (bb) analgésicos tales como aspirina, paracetamol, rofecoxib, celecoxib, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidromorfina o flupirtina; y
 - (cc) expectorantes tales como pentasulfuro de antimonio, guaiacolsulfonato, guaifenesina, yoduro de potasio o tiloxapol.
6. Una combinación que comprende una sal según lo definido en la reivindicación 1 y otro u otros agentes terapéuticos según lo definido en la reivindicación 5.
7. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, una composición farmacéutica según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 o una combinación según lo definido en la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad asociada tanto con la actividad agonista hacia el receptor adrenérgico β 2 como con la actividad antimuscarínica M3, en la que la afección patológica o enfermedad es asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
8. Una sal, composición farmacéutica o combinación para su uso según lo definido en la reivindicación 7, en la que

la afección patológica o enfermedad es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Figura 1

Espectro de FTIR para el hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclohexilo

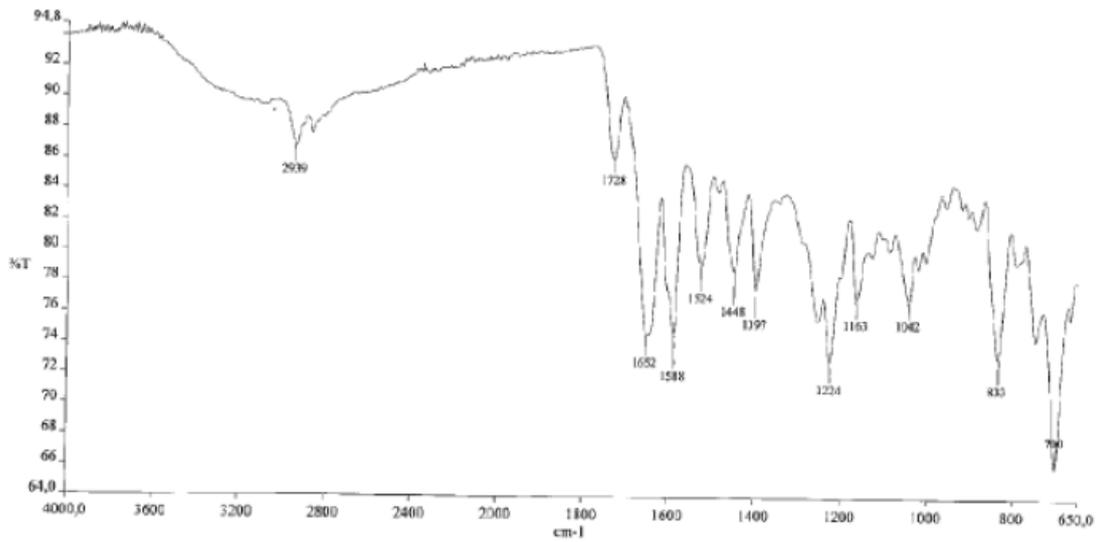


Figura 2

Patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para el etanodisulfonato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclohexilo

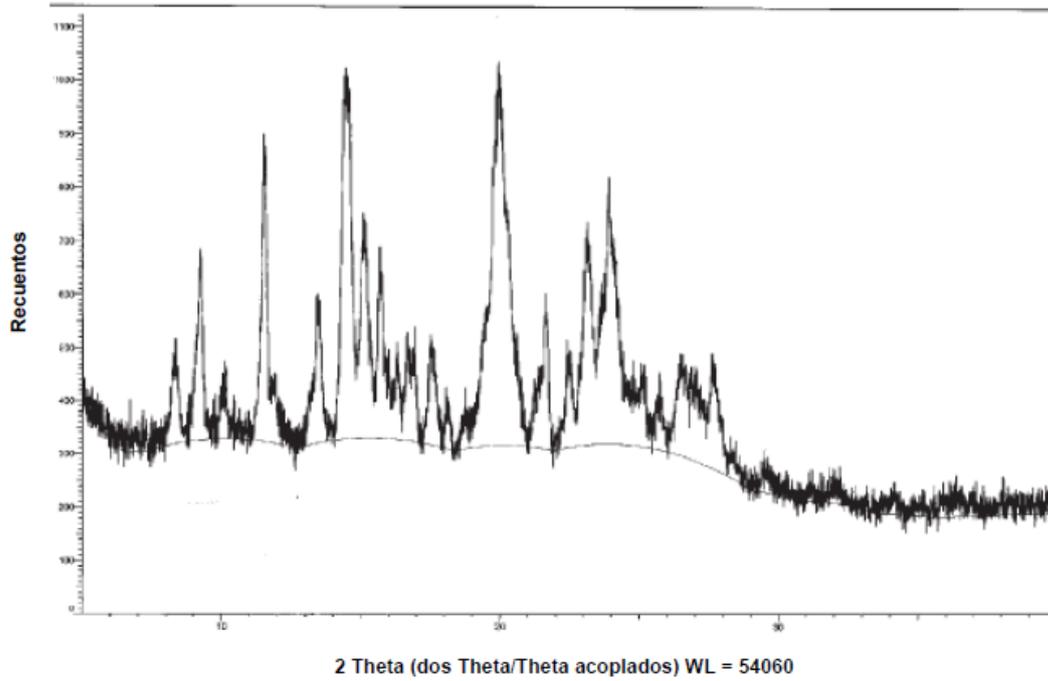


Figura 3

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) para el etanodisulfonato de hidroxidi(2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclohexilo

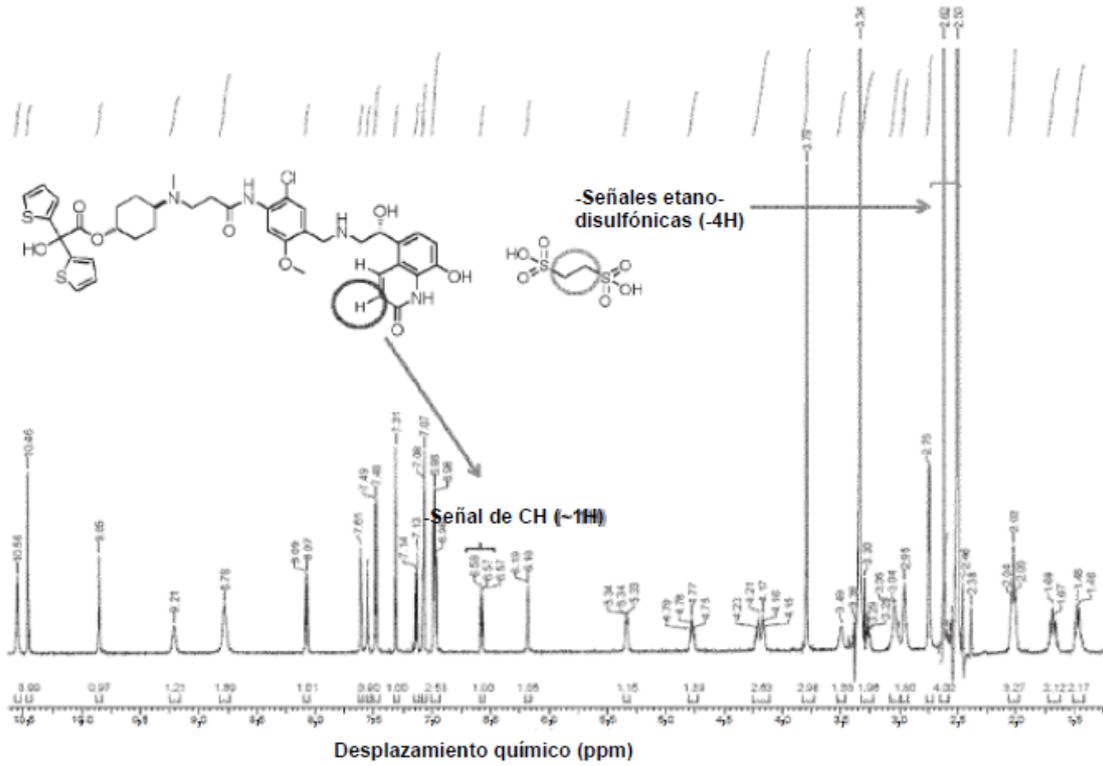


Figura 4

Análisis de DSC para el etanodisulfonato de hidroxidi-(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil-amino)ciclohexilo

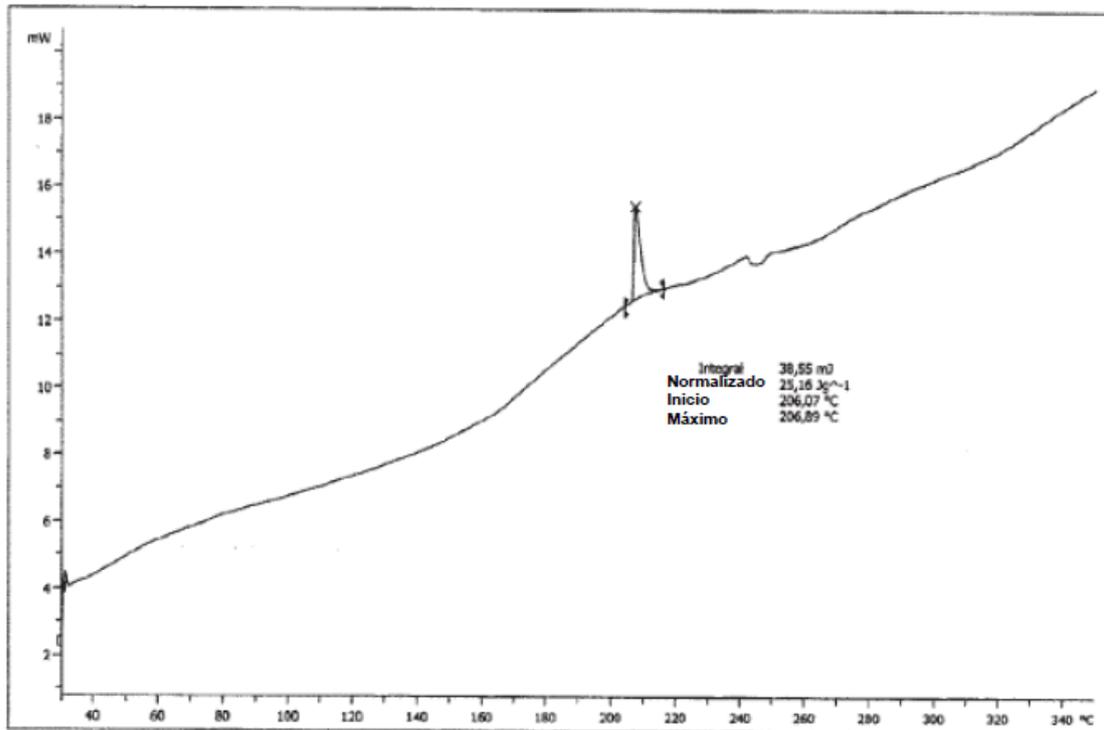


Figura 5

Análisis TGA del etanodisulfonato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclohexilo

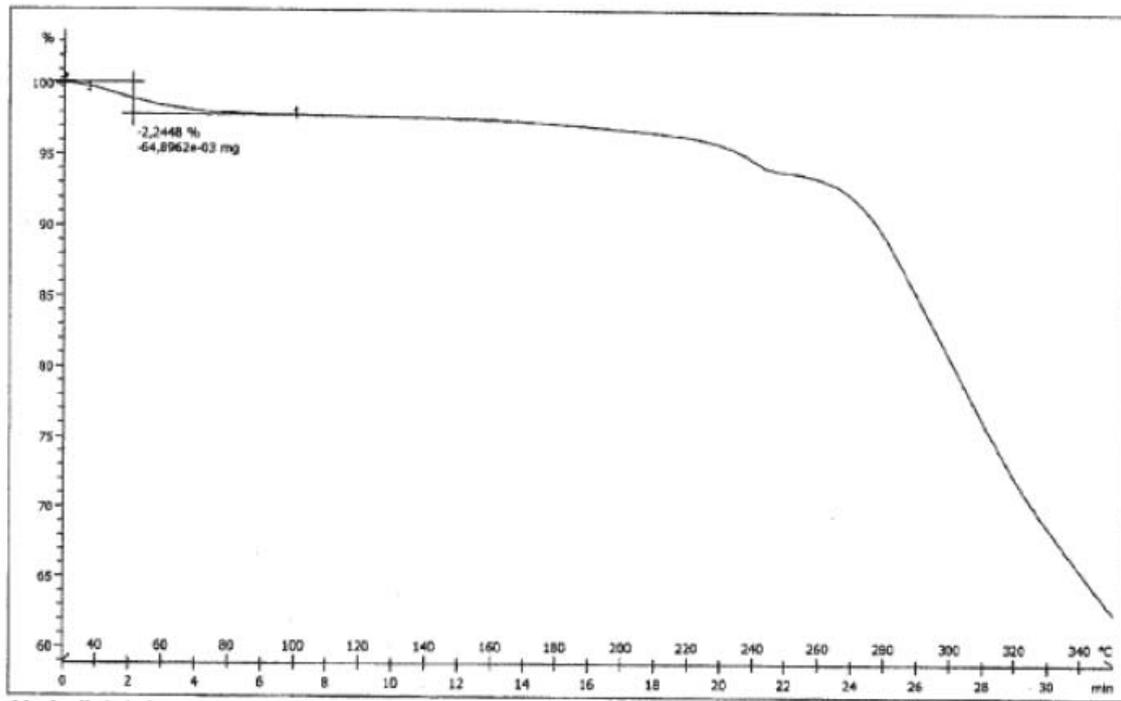


Figura 6

Espectro de FTIR para el etanodisulfonato de hidroxidi-(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclohexilo

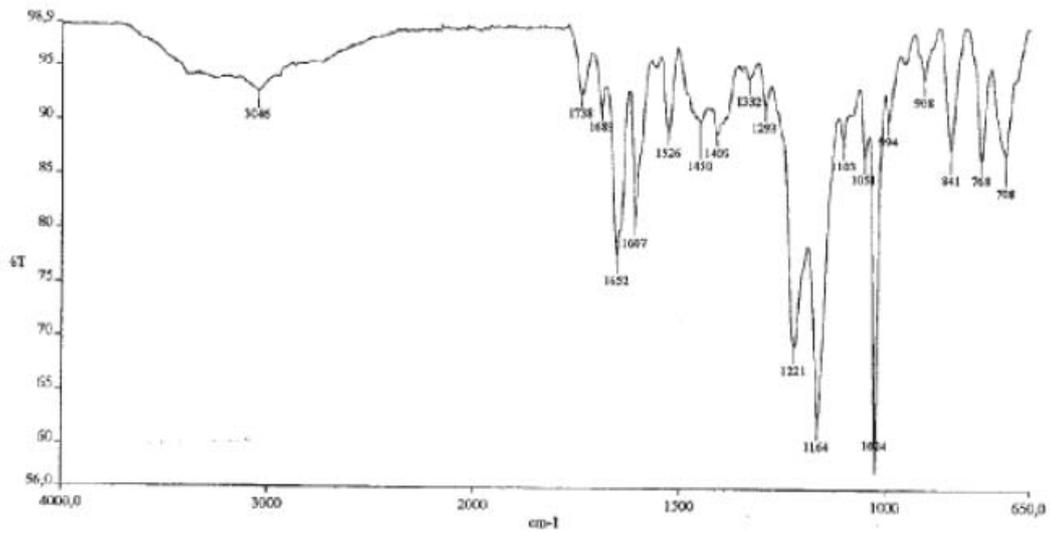


Figura 7

Espectro de FTIR para 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo

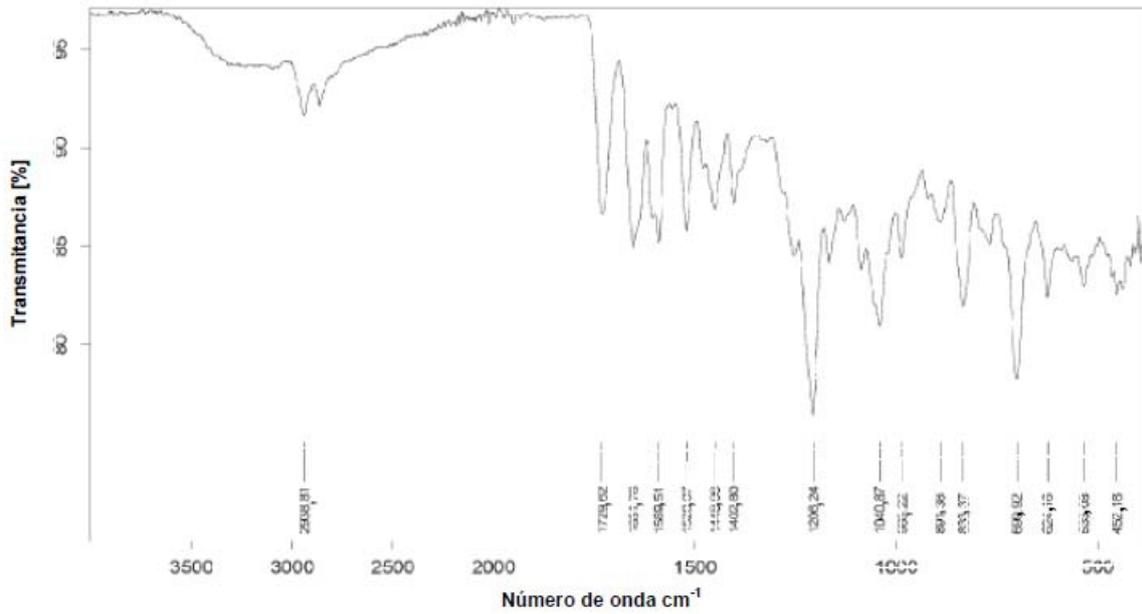


Figura 8

Patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para el disacrinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoilo)etil)(metil)amino)ciclohexilo

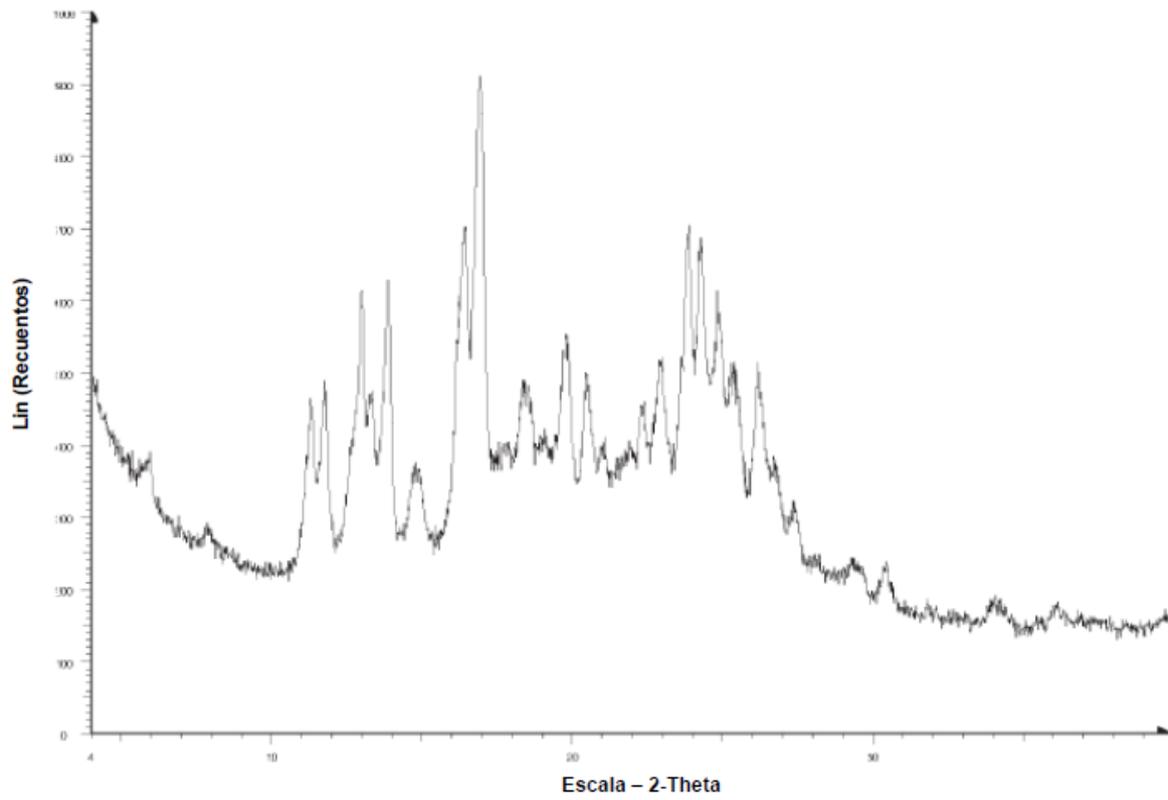


Figura 9

Espectro de RMN de ^1H para el disacarinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoilo)etil)-(metil)amino)ciclohexilo

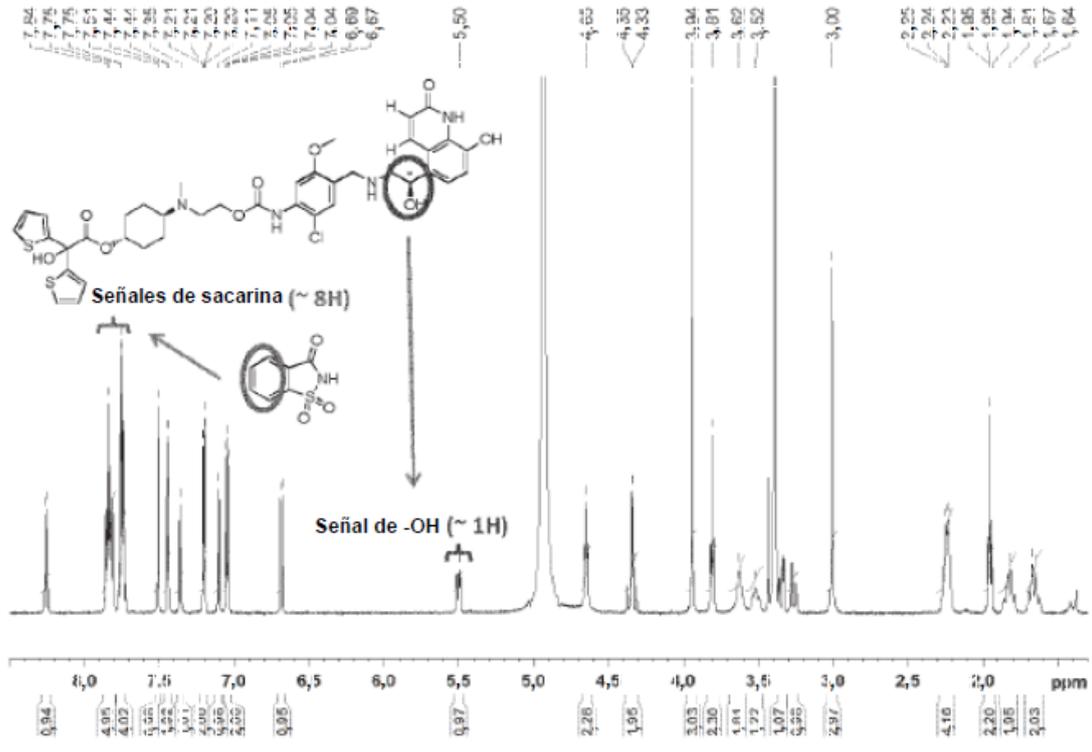


Figura 10

Análisis de DSC para el disacrinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo

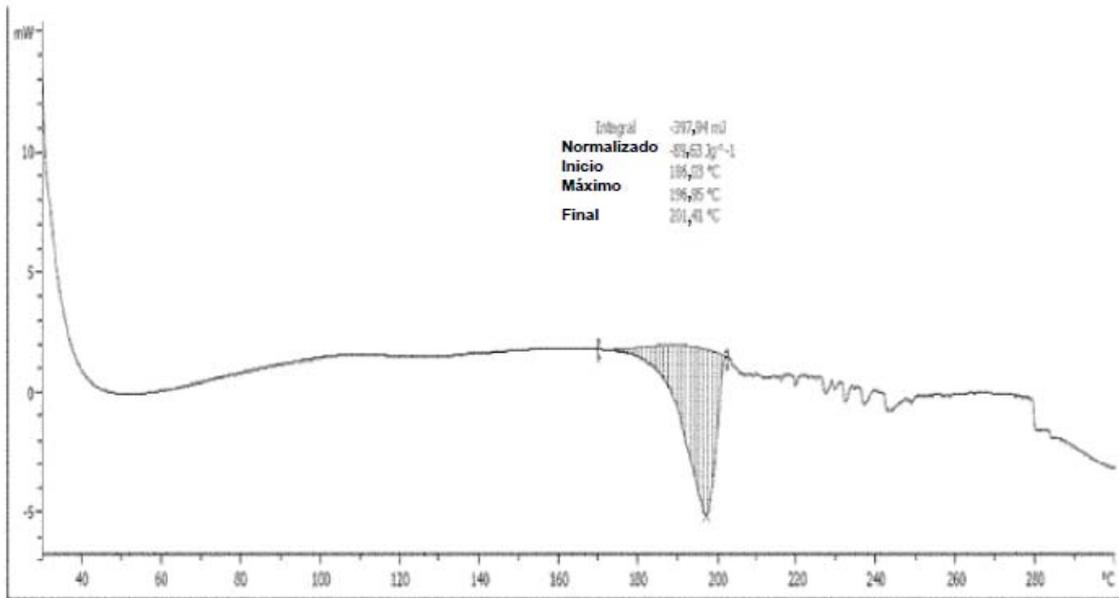


Figura 11

Análisis TG para el disacarinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo

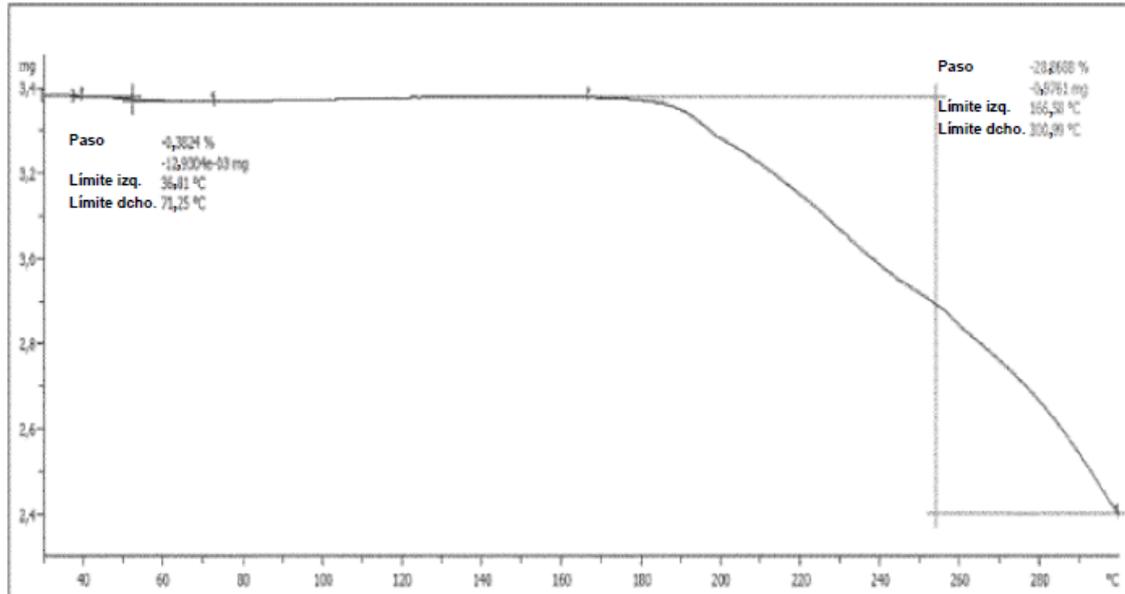


Figura 12

Espectro de FTIR para el disacrinato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo

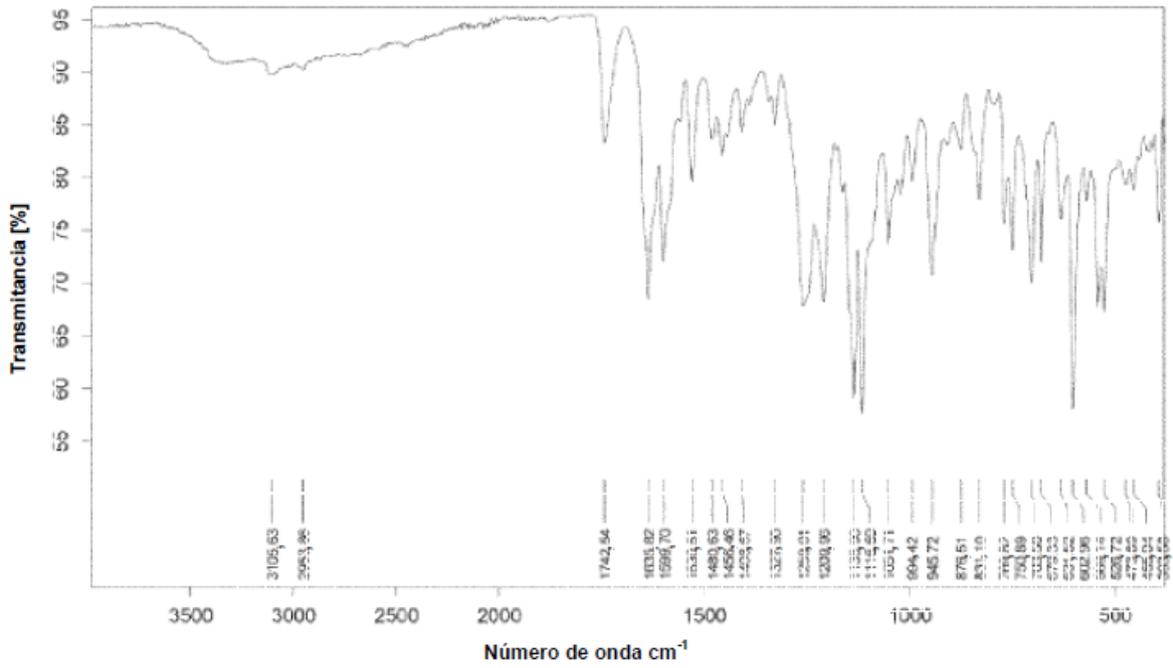


Figura 13

Patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para el L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)(metil)amino)ciclohexilo

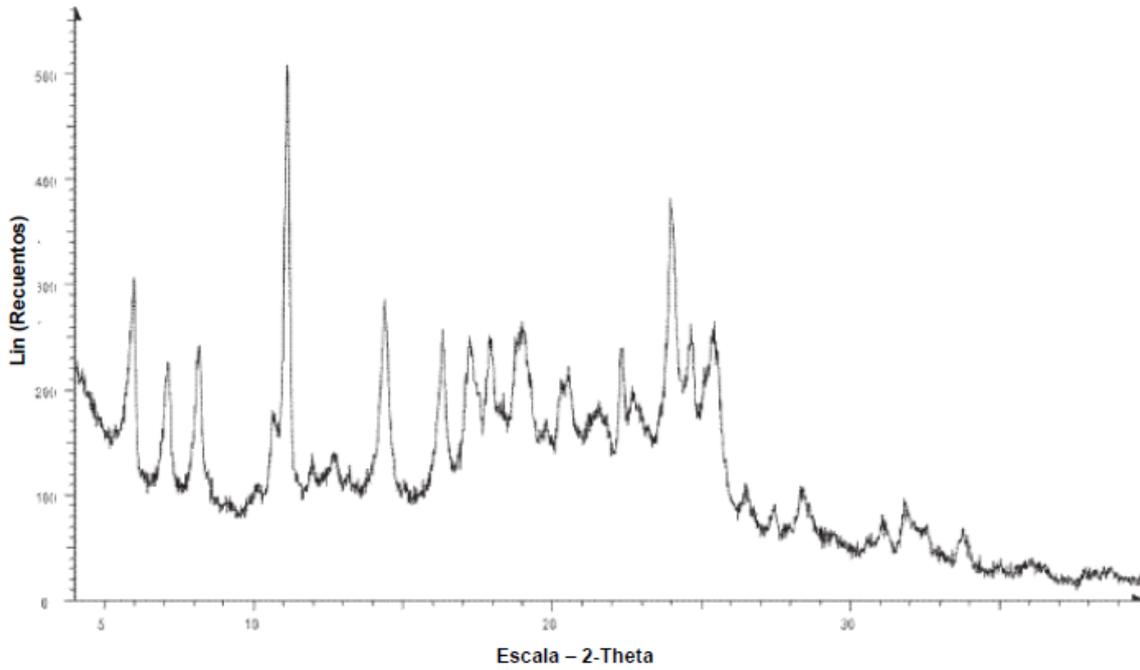


Figura 14

Espectro de RMN de ^1H para el L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo

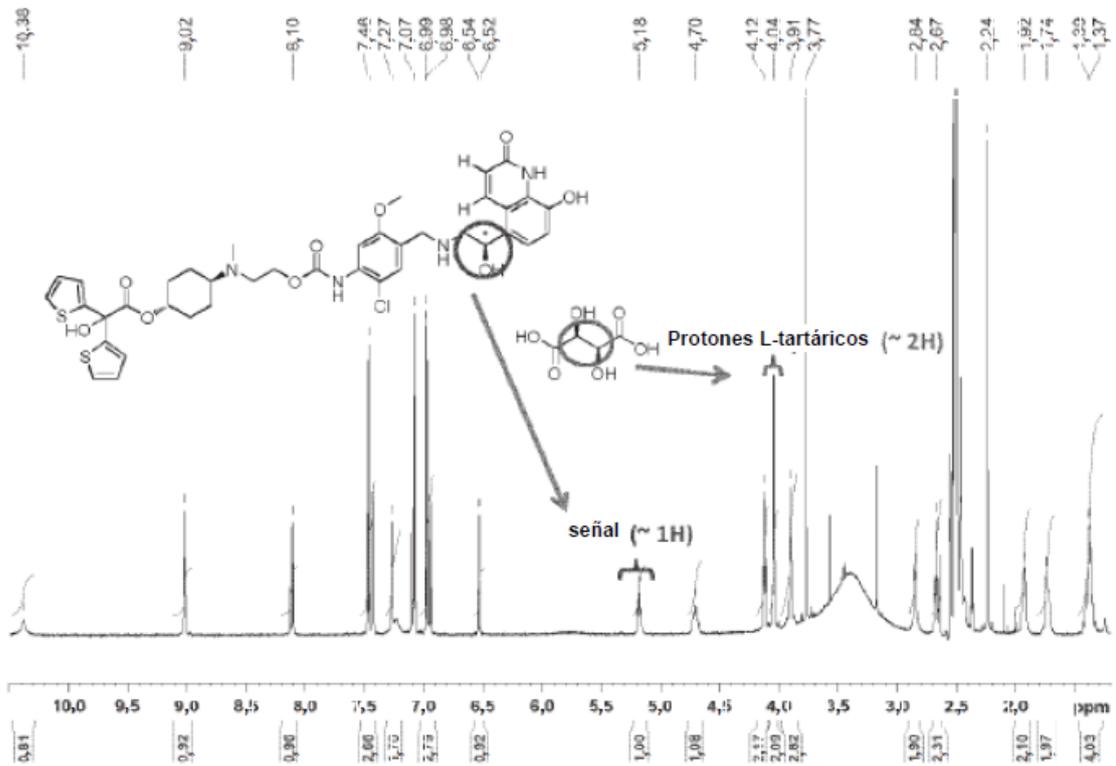


Figura 15

Análisis de DSC para el L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo

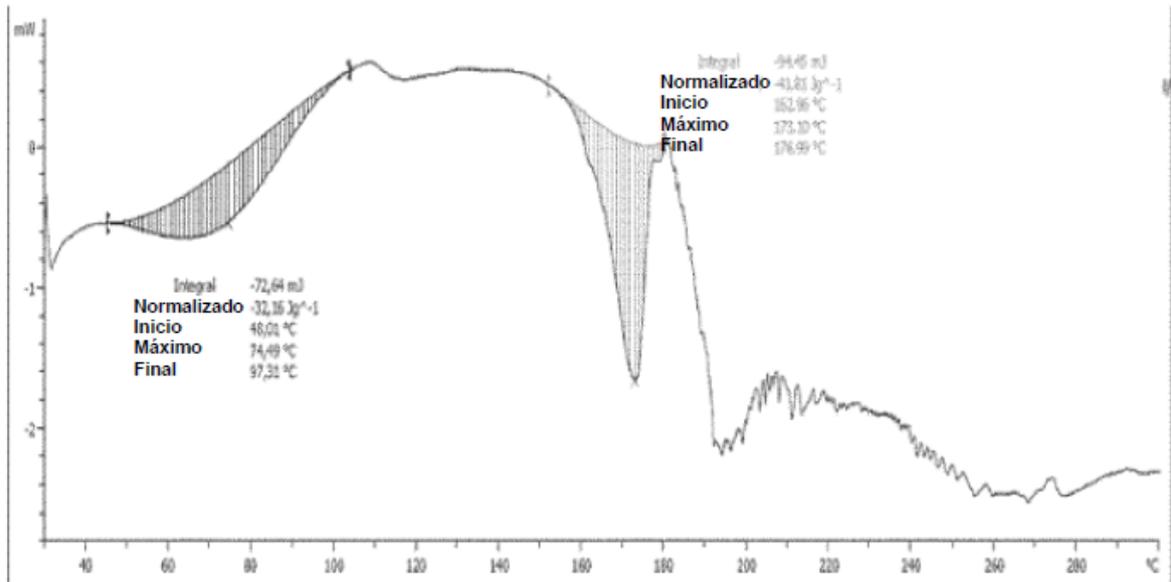


Figura 16

Análisis TG para el L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo

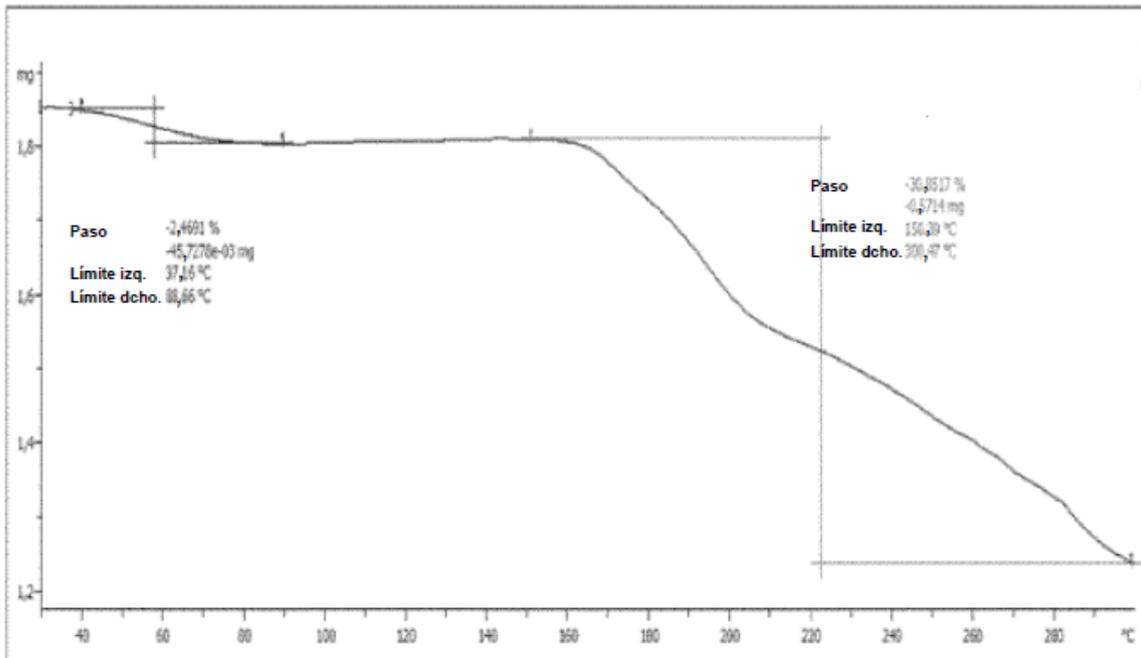


Figura 17

Espectro de FTIR para el L-tartrato de 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-((2-(2-cloro-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-metil)-5-metoxifenilcarbamoiloxi)etil)-(metil)amino)ciclohexilo

