



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 86807

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОРОШКОВА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ, ЯКА МІСТИТЬ ЕНАНТІОМЕРНО ЧИСТІ α -АГОНІСТИ

1

2

(21) а200612950

(22) 11.05.2005

(24) 25.05.2009

(86) РСТ/ЕР2005/005078, 11.05.2005

(31) 10 2004 024 451.0

(32) 14.05.2004

(33) DE

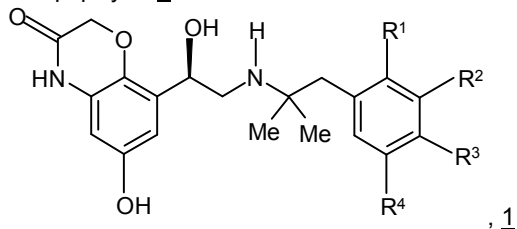
(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.

(72) ТРУНК МІХАЕЛЬ, ШІВЕ ЙОРГ

(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ

(56) EP 0073505 (A1)

US 4460581 (A)

(57) 1. Інґаляційний порошок, який містить одну
або декілька енантіомерно чистих сполук загаль-
ної формули 1

у якій

 R^1 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу
або галоген, R^2 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу
або галоген, R^3 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу,
галоген, OH, -O- C_1 - C_4 алкілен-COOH або -O- C_1 -
 C_4 алкілен-COO- C_1 - C_4 алкіл, та R^4 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу
або галоген,необов'язково у вигляді їх фармацевтично прийня-
тих кислотно-адитивних солей, гідратів або соль-
ватів, необов'язково в суміші з однією або декіль-
кома фізіологічно нешкідливими допоміжними
речовинами.2. Інґаляційний порошок за п. 1, який містить одну
або декілька енантіомерно чистих сполук загаль-
ної формули 1, у якій R^1 означає водень або галоген, R^2 означає водень або галоген, R^3 означає водень, C_1 - C_4 алкоксигрупу або галоген,
а R^4 означає водень або галоген,необов'язково у вигляді їх фармацевтично прийня-
тих кислотно-адитивних солей, гідратів або соль-
ватів, необов'язково в суміші з однією або декіль-
кома фізіологічно нешкідливими допоміжними
речовинами.3. Інґаляційний порошок за п. 1 або 2, який містить
одну або декілька енантіомерно чистих сполук
загальної формули 1, у якій R^1 означає водень, фтор або хлор, краще водень
або фтор, R^2 означає водень, фтор або хлор, краще водень
або фтор, R^3 означає водень, метоксигрупу, етоксигрупу,
фтор або хлор, краще водень, метоксигрупу, еток-
сигрупу або фтор, а R^4 означає водень, фтор або хлор, краще водень
або фтор,необов'язково у вигляді їх фармацевтично прийня-
тих кислотно-адитивних солей, гідратів або соль-
ватів, необов'язково в суміші з однією або декіль-
кома фізіологічно нешкідливими допоміжними
речовинами.4. Інґаляційний порошок за п. 1, 2 або 3, який міс-
тить одну або декілька енантіомерно чистих спо-
лук загальної формули 1, у якій R^1 означає водень або фтор, R^2 означає водень, R^3 означає метоксигрупу, етоксигрупу або фтор, а R^4 означає водень,необов'язково у вигляді їх фармацевтично прийня-
тих кислотно-адитивних солей, гідратів або соль-
ватів, необов'язково в суміші з однією або декіль-
кома фізіологічно нешкідливими допоміжними
речовинами.5. Інґаляційний порошок за п. 1, 2 або 3, який міс-
тить одну або декілька енантіомерно чистих спо-
лук загальної формули 1, у якій R^1 означає водень, R^2 означає водень, фтор або хлор, краще водень
або фтор, R^3 означає водень, а R^4 означає водень, фтор або хлор, краще водень
або фтор,необов'язково у вигляді їх фармацевтично прийня-
тих кислотно-адитивних солей, гідратів або соль-
ватів, необов'язково в суміші з однією або декіль-
кома фізіологічно нешкідливими допоміжними
речовинами.

(13) C2

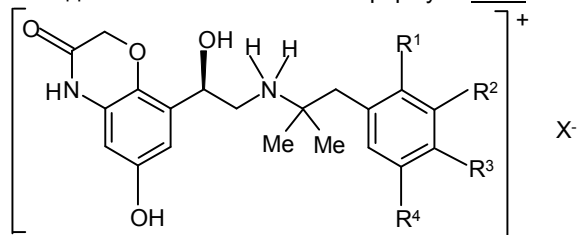
(11) 86807

(19) UA

6. Інґальяційний порошок за будь-яким з пп. 1-5, який містить одну або декілька енантіомерно чистих сполук загальної формули 1 у вигляді їх вільних основ.

7. Інґальяційний порошок за будь-яким з пп. 1-5, який містить одну або декілька енантіомерно чистих сполук загальної формули 1 у вигляді їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей.

8. Інґальяційний порошок за будь-яким з пп. 1-5, 7, який містить одну або декілька енантіомерно чистих сполук загальної формули 1 у вигляді їх кислотно-адитивних солей загальної формули 1-HX



, 1-HX,
у якій

X⁻ означає однозарядний аніон, бажано однозарядний аніон, вибраний із групи, яка включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нітрат, малеїнат, ацетат, бензоат, цитрат, саліцилат, трифторацетат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат і n-толуолсульфонат, а залишки R¹, R², R³ та R⁴ можуть мати зазначені в пп. 1-5 значення, необов'язково у вигляді їх таутомерів, сумішей таутомерів, гідратів або сольватів, а також необов'язково в суміші з однією або декількома фізіологічно нешкідливими допоміжними речовинами.

9. Інґальяційний порошок за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що сполуки загальної формули 1 мають характеристичний розмір частинок X₅₀ у межах від 0,1 до 10 мкм і показник Q_(5,8) більше 60 %.

10. Інґальяційний порошок за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що він містить тільки одну або декілька сполук загальної формули 1.

11. Інґальяційний порошок за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що він поряд з однією або декількома сполуками загальної формули 1 містить принаймні одну фізіологічно сумісну допоміжну речовину.

12. Інґальяційний порошок за п. 11, який **відрізняється** тим, що фізіологічно сумісна допоміжна речовина вибрана із групи, яка включає моносахариди, дисахариди, оліго- і полісахариди, співполімер D,L-лактиду із гліколідом, поліспирти, амінокислоти, хітозан, солі стеаринової кислоти з лужними та лужноземельними металами, солі й суміші цих допоміжних речовин між собою.

13. Інґальяційний порошок за п. 12, який **відрізняється** тим, що фізіологічно сумісна допоміжна речовина вибрана із групи, яка включає глюкозу, фруктозу, арабінозу, лактозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу, мальтодекстрин, крохмаль, целюлозу, резомер, сорбіт, маніт, ксиліт, гідрохлорид аргініну, стеарат магнію, хлорид натрію, карбонат кальцію та суміші цих допоміжних речовин між собою.

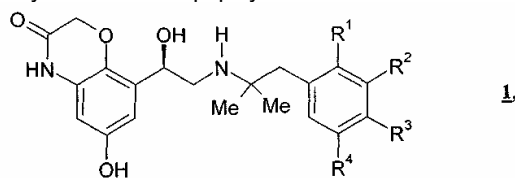
14. Інґальяційний порошок за будь-яким з пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що співвідношення між сполукою формули 1 та фізіологічно сумісною допоміжною речовиною становить від 5:100 до 1:100000, краще від 3:1000 до 1:10000.

15. Інґальяційний порошок за будь-яким з пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що середній розмір частинок фізіологічно сумісної допоміжної речовини становить приблизно від 17 до 120 мкм, краще приблизно від 17 до 90 мкм.

16. Застосування інґальяційного порошку за будь-яким з пп. 1-15 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів.

17. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить інґальяційний порошок за будь-яким з пп. 1-15.

Даний винахід стосується порошкових композицій для інґляції, які містять енантіомерночисті сполуки загальної формули 1.



у якій залишки R¹, R², R³ і R⁴ можуть мати зазначені у формулі винаходу та наступному описі значення, необов'язково у вигляді їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей, а також необов'язково в сполученні з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, способу одержання і їх застосування як лікарські засоби, насамперед як лікарські засоби для лікування захворювань дихальних шляхів.

Бетаміметики (β-адренергічні речовини) відомі з рівня техніки. Відносно цього можна посплатися,

наприклад, на патент US 4460581, у якому запропоновані бетаміметики і їх застосування для терапії різних захворювань.

Для медикаментозної терапії різних захворювань часто бажано мати у своєму розпорядженні лікарські засоби, які мають тривалу дію. За рахунок цього, як правило, вдається протягом тривалого проміжку часу забезпечити підтримку в організмі необхідної для досягнення терапевтичного ефекту концентрації діючої речовини без необхідності зайво частого повторного введення лікарського засобу в організм. В іншому ж введення діючої речовини в організм із меншою періодичністю в значній мірі сприяє гарному самопочуттю пацієнта.

У найбільш кращому варіанті даний винахід стосується лікарських композицій (складів), які можуть проявляти терапевтичний ефект при лікуванні захворювань дихальних шляхів.

Для лікування головним чином захворювань дихальних шляхів діючу речовину найбільш доцільно вводити в організм шляхом інґляції. Крім

інгальційного введення в організм сполук, які мають бронхолітичну дію, у вигляді аерозолів, які дозуються, або інгальційних розчинів особливе значення має також інгальційне введення в організм таких діючих речовин у вигляді інгальційних порошків, які їх містять.

При застосуванні діючих речовин, які мають особливо високу активність, для досягнення необхідного терапевтичного ефекту разова доза препарату повинна містити діючу речовину лише в невеликій кількості. У подібних випадках для одержання інгальційного порошку діючу речовину, яка входить до його складу, необхідно розбавляти придатними для цієї мети допоміжними речовинами. Властивості інгальційного порошку через високий вміст у ньому допоміжної речовини в значній мірі залежать від вибору відповідної допоміжної речовини. При виборі допоміжної речовини особливе значення мають розміри його частинок. При цьому чим дрібніші частинки допоміжної речовини, тим звичайно гірша його рухливість (плинність). Однак гарна рухливість порошку є, як очевидно, одним з основних факторів, що визначають високу точність дозування при розфасовуванні препарату і його дробленні на разові дози, наприклад, при виготовленні капсул з інгальційними порошками (інгалеток) або при відмірюванні пацієнтом індивідуальної дози препарату до користування інгальатором для порошків, вміст якого розраховано на багаторазове введення в організм. Крім цього від розмірів частинок допоміжної речовини істотно залежить ступінь спорожнювання вставлених в інгальатор капсул при його використанні. Крім того, розміри частинок допоміжної речовини істотно впливають, як було встановлено, і на частину, що інгалюється, діючої речовини у порції інгальційного порошку, що видається інгальатором. Під такою, "що інгалюється", відповідно "здатною до інгальції" частиною діючої речовини в інгальційному порошку має бути на увазі вміст у ньому тих частинок, які при інгальції досить глибоко проникають разом із вдихуванням повітрям у розгалуження легенів. Для досягнення подібного ефекту розміри частинок порошку повинні становити від 0,5 до 10 мкм, краще від 1 до 6 мкм.

В основу даного винаходу була покладена задача одержати інгальційний порошок, який містить бетаміметик, та який при високій точності його дозування (яка визначається вмістом діючої речовини в кожній партії порошкової суміші, що випускається підприємством-виготовлювачем, та кількістю порошкової суміші з діючою речовиною, яка розфасовується у кожну капсулу для інгальції на підприємстві-виготовлювачі, або кількістю діючої речовини, яка відмірюється пацієнтом перед застосуванням залежно від використовуваного ним інгальатора, та порошкової суміші, яка її містить, а також інгальатором, який видається при інгальції та кількістю діючої речовини, яка безпосередньо попадає в дихальні шляхи та легені) та при незначному розкиді параметрів між різними партіями продукції забезпечував би введення в організм діючої речовини з високою його частиною, яка інгалюється. Ще одна задача даного винаходу полягала в одержанні інгальційного порошку, який містить бетаміметик та який забезпечував би високий

ступінь спорожнювання капсул, що його містять, поза залежністю від того, чи передбачається, наприклад, його вводити в організм пацієнта за допомогою інгальатора, описаного, наприклад, в WO 94/28958, або застосовувати *in vitro* за допомогою імпактора або імпінджера.

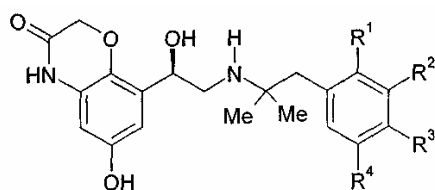
Той факт, що бетаміметики в деяких випадках вже у винятково низьких дозах мають високий терапевтичний ефект, висуває й інші вимоги до інгальційного порошку, що застосовується з високою точністю дозування. Через низьку необхідну для досягнення необхідного терапевтичного ефекту концентрацію діючою речовини в інгальційному порошку важливо забезпечити високий ступінь однорідності порошкової суміші та зменшити до мінімуму коливання умов диспергування від однієї партії інгальційного порошку до іншої. При цьому й однорідність порошкової суміші, і мінімальний розкид параметрів дисперсності його частинок є вирішальними факторами, які забезпечують видачу частини, що інгалюється, діючої речовини в постійно високих кількостях з високим ступенем відтворюваності й тим самим з мінімально можливими коливаннями.

Відповідно до цього, ще одна задача даного винаходу полягала в одержанні інгальційного порошку, який містить бетаміметик та який відрізнявся б високим ступенем однорідності та рівномірністю складових його дисперсних частинок. Задача винаходу полягала також в одержанні інгальційного порошку, який забезпечував би можливість введення в організм діючої речовини з винятково малими коливаннями його частки, що інгалюється.

Ступінь спорожнювання ємності, що містить порошок, (тобто ємності, з якої видається інгальційний порошок, що містить діючу речовину, з метою його введення в організм шляхом інгальції) хоча й не винятково, але все-таки не в останню чергу відіграє важливу роль при введенні інгальційних порошків в організм із капсул, що їх містять. При виході порошкового препарату з ємності, яка його містить, лише в невеликій кількості через малий, відповідно низький ступінь її спорожнювання, усередині ємності (наприклад, капсули або ємності іншого типу) залишаються значні кількості інгальційного порошку, що містить діючу речовину, який вже не може використовуватися пацієнтом у терапевтичних цілях. У результаті доводиться підвищувати вміст діючої речовини в порошковій суміші для того, щоб кількість діючої речовини в одній порції інгальційного порошку, що видається з ємності, яка його містить, була достатньою для досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

З урахуванням цього ще одна задача даного винаходу полягала в одержанні інгальційного порошку, що містить бетаміметик, властивості якого забезпечували б можливість найбільш повного спорожнювання ємності, яка його містить.

У даному винаході пропонуються інгальційні порошки, які містять одну або декілька енантіомерночистих сполук, краще одну енантіомерночисту сполуку, загальної формули 1



1.

у якій
 R^1 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу або галоген,
 R^2 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу або галоген,
 R^3 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, OH, -O- C_1 - C_4 алкілен- $COOH$ або -O- C_1 - C_4 алкілен- COO - C_1 - C_4 алкіл та
 R^4 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу або галоген, необов'язково у вигляді їх фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей, гідратів або сольватів, необов'язково в суміші з одним або декількома фізіологічно нешкідливими допоміжними речовинами.

Кращі зазначені вище інгалаційні порошки, які містять одну або декілька енантіомерночистих сполук, краще одну енантіомерночисту сполуку, загальної формули 1, у якій

R^1 означає водень або галоген,
 R^2 означає водень або галоген,
 R^3 означає водень, C_1 - C_4 алкоксигрупу або галоген, а

R^4 означає водень або галоген, необов'язково у вигляді їх фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей, гідратів або сольватів, необов'язково в суміші з одним або декількома фізіологічно нешкідливими допоміжними речовинами.

Кращі далі інгалаційні порошки, які містять одну або декілька енантіомерночистих сполук, краще одну енантіомерночисту сполуку, загальної формули 1, у якій

R^1 означає водень, фтор або хлор, краще водень або фтор,

R^2 означає водень, фтор або хлор, краще водень або фтор,

R^3 означає водень, метоксигрупу, етоксигрупу, фтор або хлор, краще водень, метоксигрупу, етоксигрупу або фтор, а

R^4 означає водень, фтор або хлор, краще водень або фтор,

необов'язково у вигляді їх фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей, гідратів або сольватів, необов'язково в суміші з одним або декількома фізіологічно нешкідливими допоміжними речовинами.

Кращі також інгалаційні порошки, які містять одну або декілька енантіомерночистих сполук, краще одну енантіомерночисту сполуку, загальної формули 1, у якій

R^1 означає водень або фтор,
 R^2 означає водень,

R^3 означає метоксигрупу, етоксигрупу або фтор, а

R^4 означає водень,

необов'язково у вигляді їх фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей, гідратів або сольватів, необов'язково в суміші з одним або

декількома фізіологічно нешкідливими допоміжними речовинами.

Настільки ж важливе значення відповідно до винаходу мають далі інгалаційні порошки, які містять одну або декілька енантіомерночистих сполук, краще одну енантіомерночисту сполуку, загальної формули 1, у якій

R^1 означає водень,

R^2 означає водень, фтор або хлор, краще водень або фтор,

R^3 означає водень, а

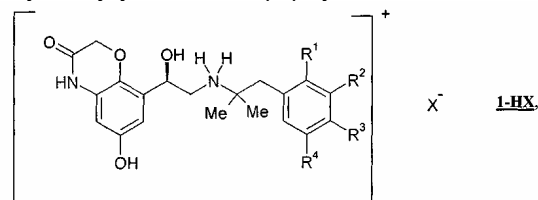
R^4 означає водень, фтор або хлор, краще водень або фтор,

необов'язково у вигляді їх фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей, гідратів або сольватів, необов'язково в суміші з одним або декількома фізіологічно нешкідливими допоміжними речовинами.

Відповідно до винаходу кращі також інгалаційні порошки, які містять одну або декілька енантіомерночистих сполук, краще одну енантіомерночисту сполуку, загальної формули 1 у вигляді їх вільних основ.

Настільки ж важливе значення відповідно до винаходу мають далі інгалаційні порошки, які містять одну або декілька енантіомерночистих сполук, краще одну енантіомерночисту сполуку, загальної формули 1 у вигляді їх фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей, які можна представити наведеною нижче загальною формулою 1-HX.

Кращі інгалаційні порошки містять як кислотно-адитивні солі одну або декілька сполук, бажано одну сполуку, загальної формули 1-HX



у якій

X^- означає однозарядний аніон, бажано однозарядний аніон, вибраний із групи, яка включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нітрат, малеїнат, ацетат, бензоат, цитрат, саліцилат, трифторацетат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат і п-толуолсульфонат, а

залишки R^1 , R^2 , R^3 та R^4 можуть мати одне із зазначених для них вище значень, необов'язково у вигляді їх таутомерів, сумішей таутомерів, гідратів або

сольватів, а також необов'язково в суміші з одним або декількома фізіологічно нешкідливими допоміжними речовинами.

Кращі інгалаційні порошки містять одну або декілька сполук, бажано одну сполуку, формули 1-HX, у якій

X^- означає однозарядний аніон, вибраний із групи, яка включає хлорид, бромід, сульфат, метансульфонат, малеїнат, ацетат, бензоат, цитрат, саліцилат, трифторацетат, фумарат, тартрат і сукцинат, а

залишки R^1 , R^2 , R^3 та R^4 можуть мати одне із зазначених для них вище значень, необов'язково у вигляді їх таутомерів, сумішей таутомерів, гідратів або сольватів, а також необов'язково в суміші з одним або декількома фізіологічно нешкідливими допоміжними речовинами.

Кращі інгалаційні порошки містять одну або декілька сполук, бажано одну сполуку, формули 1-NX, у якій

X^- означає однозарядний аніон, вибраний із групи, яка включає хлорид, метансульфонат, малеїнат, ацетат, цитрат, саліцилат, трифторацетат, фумарат і сукцинат, краще хлорид, малеїнат, саліцилат, фумарат і сукцинат, найкраще означає хлорид, а

залишки R^1 , R^2 , R^3 та R^4 можуть мати одне із зазначених для них вище значень, необов'язково у вигляді їх таутомерів, сумішей таутомерів, гідратів або сольватів, а також необов'язково в суміші з одним або декількома фізіологічно нешкідливими допоміжними речовинами.

Особливо кращі далі інгалаційні порошки, які містять одну або декілька енантіомерночистих сполук, краще одну енантіомерночисту сполуку, загальної формули 1 із групи, яка включає

гідрохлорид 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксибеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

гідрохлорид 8-((R)-2-[2-(2,4-дифторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

гідрохлорид 8-((R)-2-[2-(3,5-дифторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

гідрохлорид 8-((R)-2-[2-(4-етоксибеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

гідрохлорид 8-((R)-2-[2-(4-фторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

малеїнат 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксибеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

саліцилат 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксибеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

сукцинат 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксибеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

фумарат 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксибеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

малеїнат 8-((R)-2-[2-(2,4-дифторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

саліцилат 8-((R)-2-[2-(2,4-дифторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

сукцинат 8-((R)-2-[2-(2,4-дифторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

фумарат 8-((R)-2-[2-(2,4-дифторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

малеїнат 8-((R)-2-[2-(3,5-дифторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

саліцилат 8-((R)-2-[2-(3,5-дифторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

сукцинат 8-((R)-2-[2-(3,5-дифторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

фумарат 8-((R)-2-[2-(3,5-дифторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

малеїнат 8-((R)-2-[2-(4-етоксибеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

саліцилат 8-((R)-2-[2-(4-етоксибеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

сукцинат 8-((R)-2-[2-(4-етоксибеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

фумарат 8-((R)-2-[2-(4-етоксибеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

малеїнат 8-((R)-2-[2-(4-фторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

саліцилат 8-((R)-2-[2-(4-фторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

сукцинат 8-((R)-2-[2-(4-фторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та

фумарат 8-((R)-2-[2-(4-фторбеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, сумішей таутомерів, гідратів або сольватів.

У пропонуваній у винаході інгалаційних порошків енантіомерночисті сполуки загальної формули 1, у якій R^1 , R^2 , R^3 та R^4 мають зазначені вище значення, містяться в кристалічній формі, необов'язково у вигляді їх кристалічних таутомерів, кристалічних гідратів або кристалічних сольватів. Особливо кращі енантіомерночисті кристалічні сполуки загальної формули 1, у якій R^1 , R^2 , R^3 та R^4 мають зазначені вище значення, необов'язково у вигляді їх кристалічних таутомерів, кристалічних гідратів або кристалічних сольватів, які відрізняються також тим, що вони являють собою кристалічні сполуки, представлені лише в одній єдиній кристалічній модифікації.

Під сполуками, представленими лише в одній єдиній кристалічній модифікації, маються на увазі при цьому кристалічні сполуки формули 1, які не є сумішшю можливо існуючих поліморфних кристалічних модифікацій і/або сумішами з однієї або декількох кристалічних модифікацій зі сполуками формули 1 в аморфному, відповідно склоподібному стані.

У контексті даного опису під алкільними групами маються на увазі, якщо не зазначено інше, розгалужені та нерозгалужені алкільні групи з 1-4 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати метил, етил, пропіл або бутіл. Для позначення подібних груп, тобто метилу, етилу, пропілу

або ж бутилу, у деяких випадках використовуються також відповідні їм скорочені назви Me, Et, Prop або Bu. Якщо не зазначено інше, то в поняття "пропіл" і "бутил" включені також всі можливі ізомерні форми кожного з таких залишків. Так, наприклад, у поняття "пропіл" включений н-пропіл і ізопропіл, у поняття "бутил" включений ізобутил, втор-бутил і трет-бутил і т.д.

Під алкіленовими групами маються на увазі, якщо не зазначено інше, розгалужені та нерозгалужені алкільні містки з двома зв'язками та з 1-4 атомами вуглецю. Як приклад при цьому можна назвати метилен, етилен, н-пропілен або н-бутилен.

Под алкілоксигрупами (або ж -О-алкілгрупами) маються на увазі, якщо не зазначено інше, розгалужені та нерозгалужені алкільні групи з 1-4 атомами вуглецю, приєднані через атом кисню. Як приклад при цьому можна назвати метилокси-, етилокси-, пропілокси- або бутилоксигрупу. У деяких випадках для позначення таких груп, тобто метилокси-, етилокси-, пропілокси- або ж бутилоксигрупи, використовуються також відповідні їм скорочені назви MeO-, EtO-, PropO- або BuO-. Якщо не зазначено інше, то в поняття "пропілоксигрупа" і "бутилоксигрупа" включені також всі можливі ізомерні форми кожного з таких залишків. Так, наприклад, у поняття "пропілоксигрупа" включені

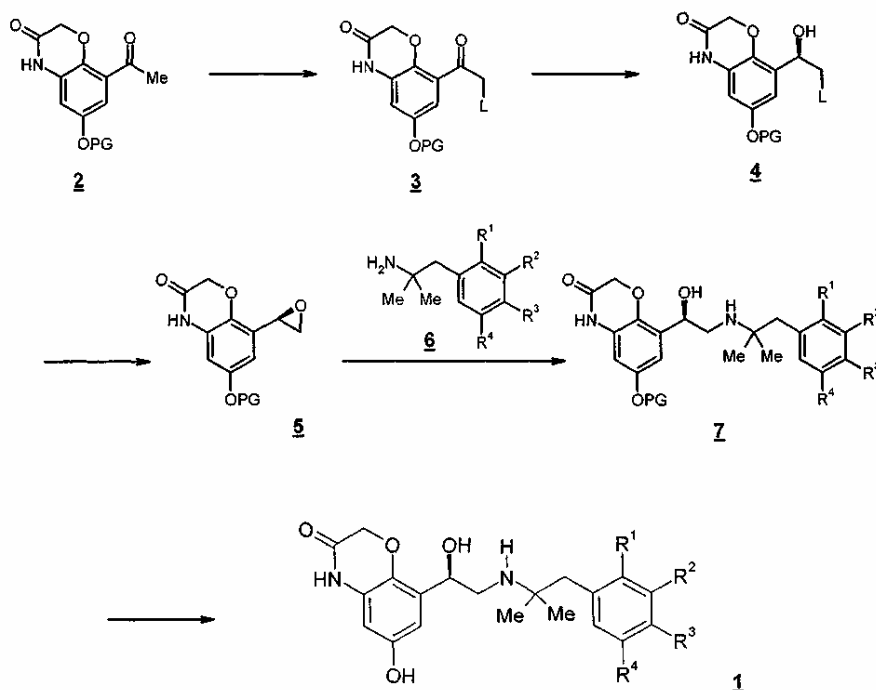
н-пропілоксигрупа та ізопропілоксигрупа, у поняття "бутилоксигрупа" включені ізобутилоксигрупа, втор-бутилоксигрупа та трет-бутилоксигрупа і т.д. У деяких випадках у даному описі замість позначення "алкілоксигрупа" використовується також еквівалентне йому поняття "алкоксигрупа". Відповідно до цього для позначення таких груп, як метилокси-, етилокси-, пропілокси- або ж бутилоксигрупа, у деяких випадках використовуються еквівалентні їм поняття метокси-, етокси-, пропокси- або бутоксигрупа.

Під галогеном у контексті даного опису мається на увазі фтор, хлор, бром або йод. Якщо не зазначено інше, то фтор, хлор і бром є кращими галогенами.

Вираз "енантіомерночистий" використовується відповідно до даного винаходу для опису сполук формули 1, які представлені у вигляді чистих енантіомерів із чистотою принаймні 85% е.н., краще принаймні 90% е.н., найкраще не менш ніж 95% е.н. Скорочене позначення "е.н." (від англ. "enantiomeric excess", енантіомерний надлишок) відоме з рівня техніки й характеризує ступінь оптичної чистоти хіральних сполук.

Висококристалічні сполуки формули 1 можна одержувати способом, проілюстрованим нижче (схема 1).

Схема 1



У показаних на схемі 1 сполуках формул 2-5 і 7 група OPG являє собою захищену захисною групою (PG) функціональну гідроксигрупу. Захисні групи, придатні для захисту гідроксигрупи, широко описані в рівні техніки, наприклад, в *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene і P.G.M. Wuts, в-ва John Wiley & Sons Inc, 3-є вид., 1999. У кращому варіанті група OPG являє собою -O-C₁-

C₄алкіл, -O-бензил або -O-CO-C₁-C₄алкіл, краще -O-метил, -O-бензил або -O-ацетил, більш краще -O-метил або -O-бензил, найкраще -O-бензил.

У показаних на схемі 1 сполуках формул 3 та 4 група L являє собою групу, яка відходить. У кращому варіанті група L, яка відходить, являє собою хлор, бром, йод, метансульфонат, трифторметан-

сульфонат або п-толуолсульфонат, краще хлор або бром, найкраще хлор.

В показаних на схемі 1 сполуках формул 6 та 7 залишки R^1 , R^2 , R^3 та R^4 можуть мати зазначені для них вище значення.

Виходячи з 8-ацетил-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (2) відомим з рівня техніки методом одержують сполуки загальної формули 3. Потім сполуки формули 3 енантіоселективно перераховують у присутності хірального каталізатора на основі перехідного металу в хіральний спирт загальної формули 4, з якого після цього у відповідних реакційних умовах одержують хіральний оксидан формули 5. Методи синтезу оксиданів з похідних сполуки формули 3 відомі з рівня техніки (див., наприклад, Hamada та ін., Org. Letters 4, 2002, сс. 4373-4376). Далі взаємодією оксиданів формули 5 з амінами формули 6 одержують сполуки формули 7, які після відщеплення захисної групи (PG) можна перевести в сполуки формули 1. Ті сполуки формули 1, які одержують проілюстрованим вище способом синтезу не в кристалічній формі, можна по завершенні їх синтезу перекристалізовувати із придатних для цієї мети розчинників. Більш докладну інформацію відносно цього можна знайти в наступній експериментальній частині опису даного винаходу.

Для одержання пропонованих у винаході інгредієнтних порошків спочатку необхідно перевести одержані в кристалічній формі сполуки формули 1 у високодисперсну (відповідно мікронізовану) форму. Для їх мікронізації, відповідно розмелу або подрібнювання можна використовувати традиційні млини. Мікронізацію краще при цьому проводити в умовах, які виключають доступ вологи, найкраще з використанням відповідного інертного газу, наприклад, азоту. Для застосування в зазначених вище цілях як особливо кращі зарекомендували себе пневматичні струминні млини, у яких подрібнювання матеріалу, який розмелюється, відбувається в результаті зіткнення частинок між собою, а також у результаті їх удару об стінки помольної камери. Мікронізацію при цьому можливо проводити в так називаних струминних протитечійних млинах, при необхідності з наступною повітряною класифікацією, більш краще, однак, у спіральних струминних млинах (пневматичних струминних млинах зі спіральним рухом матеріалу, який подрібнюється у потоці газу). Як робочий газ у подібного типу млинах відповідно до винаходу бажано використовувати азот. Матеріал, який розмелюється, переміщується/транспортується робочим газом при особливих значеннях тиску (робочого тиску). Відповідно до даного винаходу такий робочий тиск звичайно встановлюють на значення в інтервалі від приблизно 2 до приблизно 8 бар, краще від приблизно 3 до приблизно 7 бар, найкраще від приблизно 3,5 до приблизно 6,5 бар. Матеріал, який розмелюється, подається в пневматичний струминний млин за допомогою транспортувального газу при особливих значеннях тиску (тиску подачі). Відповідно до даного винаходу оптимальний тиск подачі становить від приблизно 2 до приблизно 8 бар, краще від приблизно 3 до приблизно 7 бар, найкраще від приблизно 3,5 до приблизно 6 бар. Як транспортувальний газ також бажано ви-

користовувати інертний газ, як який також краще застосовувати азот. Матеріал, який розмелюється (кристалічні сполуки формули 1), можна при цьому подавати в млин зі швидкістю або витратою приблизно від 5 до 35г/хв, краще приблизно від 15 до 35г/хв. Як приклад пневматичного струминного млина, що не обмежує обсяг винаходу, який можна використовувати в передбачених винаходом цілях, можна назвати 2-дюймовий мікронний колотий млин, оснащений робочим кільцем з отвором 0,8мм, фірми Sturtevant Inc., розташованою за адресою: 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA. При використанні цього млина процес розмелу переважно проводять при наступних параметрах:

робочий тиск:	приблизно 4,5-6,5 бар,
тиск подачі:	приблизно 4,5-6,5 бар,
швидкість подачі матеріалу, який розмелюється:	приблизно 17-21г/хв.

Як інший приклад пневматичного струминного млина, який можна використовувати в передбачених винаходом цілях, можна назвати млин типу Jetmill MC 50, що випускається фірмою Jetpharma і в якому процес розмелу можна проводити при наступних параметрах:

робочий тиск:	8,0 бар (±0,5 бар),
тиск подачі:	8,5 бар (±0,5 бар)

(примітка: тиск подачі завжди встановлюють на 0,25-0,5 бар вище робочого тиску),

швидкість подачі матеріалу, який розмелюється:	20г/хв±(2, 0г/хв),
сопло (інжектор):	37,2мм (постійно).

Одержаний таким шляхом розмелений продукт після цього піддають подальшій переробці при зазначених нижче особливих умовах. Із цією метою одержаний мікронізований продукт витримують в атмосфері водяної пари з температурою від 15 до 50°C, краще від 20 до 45°C, найкраще від 25 до 40°C, при відносній вологості, яка дорівнює принаймні 40%. Більш краще витримувати мікронізований продукт при відносній вологості, що становить від 50 до 95%, більш краще від 60 до 90%, найкраще від 70 до 80%. Під відносною вологістю (ВВ) при цьому мається на увазі відношення пружності водяної пари (парціального тиску водяної пари) до пружності насиченої водяної пари при тій же температурі. Одержаний у результаті описаного вище процесу розмелу мікронізований продукт бажано витримувати при зазначених вище умовах протягом принаймні 6год. Більш краще, однак, витримувати мікронізований продукт при описаних вище умовах протягом періоду часу, що становить від приблизно 12 до приблизно 120год, більш краще від приблизно 15 до приблизно 96год, найкраще від приблизно 18 до приблизно 72год. В одному з варіантів мікронізований продукт піддають потім додатковому сушінню. При цьому розмелений продукт витримують при підвищеній температурі. Із цією метою мікронізований продукт протягом принаймні 0,5год, краще протягом 0,5-6год, найкраще протягом 0,5-3год, витримують при

підвищеній температурі, що становить принаймні 40°C, краще принаймні 50°C і максимум 70°C, в атмосфері зі зниженою відносною вологістю, тобто з відносною вологістю менш ніж 60%, краще менш ніж 40%, найкраще менш ніж 30%.

Частинки одержуваної описаним вище способом пропонованої у винаході мікронізованої сполуки формули 1. мають характеристичний розмір X_{50} у межах від 1,0 до 10мкм, краще від 0,5 до 6мкм, найкраще від 1,0 до 3,5мкм. Крім цього частинки одержуваного описаним вище способом мікронізованого продукту характеризуються значенням параметра $Q_{(5,8)}$ більш ніж 60%, краще більш ніж 70%, найкраще більш ніж 80%. Показник X_{50} при цьому являє собою медіанне значення розміру частинок, менше якого знаходиться розмір 50% частинок від усієї їх кількості в перерахунку на об'ємний розподіл окремих частинок. Показник $Q_{(5,8)}$ відповідає кількості частинок, розмір яких у перерахунку на об'ємний розподіл частинок становить менш ніж 5,8мкм. Розміри частинок відповідно до даного винаходу визначали методом лазерної дифракції (дифракції Фраунгофера). Для визначення розмірів частинок методом лазерної дифракції (дифракції Фраунгофера) використовували спосіб, описаний в WO 03/078429 (с. 16 і далі).

Описані вище мікронізовані сполуки загальної формули 1 у деяких випадках можна використовувати для їх введення в організм шляхом інгаляції без додаткових допоміжних речовин. У кращому ж варіанті пропоновані у винаході лікарські засоби поряд з однією або декількома сполуками, краще однією сполукою, формули 1 містять принаймні одну фізіологічно нешкідливу допоміжну речовину або суміш фізіологічно нешкідливих допоміжних речовин.

Як приклад таких фізіологічно нешкідливих допоміжних речовин, які можуть використовуватися для приготування пропонованих у винаході інгаляційних порошків, можна назвати моносахариди (наприклад, глюкозу, фруктозу або арабінозу), дисахариди (наприклад, лактозу, сахарозу, мальтозу або трегалозу), оліго- та полісахариди (наприклад, мальтодекстрин, крохмаль, целюлозу і її похідні), співполімер D,L-лактиду із гліколідом (резомер), поліспирти (наприклад, сорбіт, маніт, ксиліт), амінокислоти (гідрохлорид аргініну), хітозан (найкраще лактозу, маніт, сахарозу, сорбіт, трегалозу), солі стеаринової кислоти з лужними та лужноземельними металами (наприклад, стеарат магнію), солі (наприклад, хлорид натрію, карбонат кальцію) або суміші таких допоміжних речовин між собою. Краще застосовувати моно- або дисахариди або поліспирти, а особливо краще застосування лактози, глюкози, трегалози або маніту, більш краще лактози, маніту або глюкози, насамперед, але не винятково, у формі їх гідратів. Особливо кращим відповідно до винаходу є застосування як допоміжної речовини лактози або маніту, найкраще моногідрату лактози або маніту.

У подібних пропонованих у винаході лікарських композиціях, які поряд з сполукою формули 1 містять також фізіологічно сумісну допоміжну речовину, масове співвідношення між сполукою формули 1 і допоміжною речовиною звичайно стано-

вить від 5:100 до 1:100000, краще від 3:1000 до 1:10000, найкраще від 1:1000 до 3:10000.

Пропоновані у винаході інгаляційні порошки вводять в організм у дозуванні, яке з розрахунку на одну інгаляцію звичайно становить від 3 до 100мг, краще від 5 до 50мг.

Ті ж пропоновані у винаході інгаляційні порошки, які не містять ніякої допоміжної речовини, а містять тільки одну або декілька сполук, бажано одну сполуку, формули 1 у мікронізованій формі, вводять в організм у дозуванні, яке з розрахунку на одну інгаляцію звичайно становить від 1 до 30мкг, краще від 3 до 25мкг, найкраще від 5 до 20мкг.

Пропоновані у винаході інгаляційні порошки краще випускати у вигляді попередньо дозованої лікарської форми. Як приклад при цьому можна назвати систему з капсулами для інгаляції. Можливе також використання систем, у яких порошковий препарат випускається, наприклад, у блистерних упаковках, кожне заглиблення в яких заповнено разовою дозою інгаляційного порошку. В іншому варіанті пропоновані у винаході інгаляційні порошки придатні також для застосування в інгаляторах, які оснащені заповненою або заповнюваною інгаляційним порошком ємністю і які безпосередньо перед застосуванням дозують або відмірюють порцію інгаляційного порошку, яка відбирається з неї та яка вводиться в організм, відповідно кристалічної мікронізованої діючої речовини. Для інгаляції представлених у даному описі порошкових препаратів можна використовувати придатні для цієї мети інгалятори. Відповідні інгалятори відомі з рівня техніки. Найбільш придатні для інгаляції пропонованих у винаході порошкових препаратів інгалятори описані, наприклад, у публікації WO 03/084502, яка відносно представлених у ній інгаляторів у повному обсязі включена в даний опис як посилання.

Пропоновані у винаході інгаляційні порошки можна одержувати описаним нижче способом.

Такий спосіб одержання пропонованих у винаході інгаляційних порошків відрізняється тим, що $N+m$ приблизно рівних порцій фізіологічно сумісної допоміжної речовини та N рівних порцій мікронізованої сполуки формули 1, де N являє собою ціле число більше 0, краще більше 1, а m являє собою число 0 або 1, по черзі пошарово подають у відповідний змішувальний резервуар і по завершенні такої подачі $2N+m$ шарів обох компонентів перемішують за допомогою відповідної мішалки, при цьому першою в змішувальний резервуар подають порцію фізіологічно сумісної допоміжної речовини.

Пошарову подачу окремих фракцій у змішувальний резервуар краще здійснювати через відповідний просівальний пристрій, або грохот. По завершенні процесу змішування всю одержану порошкову суміш можна при необхідності додатково піддавати грохоченню або просіванню в одну або декілька стадій. Очевидно, що при одержанні інгаляційних порошків пропонованим у винаході способом величина N залежить крім іншого від загальної кількості одержуваної порошкової суміші. При одержанні порошкових сумішей меншими партіями необхідного ефекту, а саме: високого ступеня гомогенності порошкової суміші з погляду

рівномірності розподілення в ній її компонентів, вдається досягти вже при меншому значенні N . У принципі ж відповідно до винаходу краще, особливо при одержанні порошкових сумішей великими партіями, щоб значення N становило принаймні 10 або більше, найкраще 20 або більше, особливо краще 30 або більше. В цілому ж чим більше значення N і тим самим чим більша загальна кількість шарів, утворених порошковими фракціями, тим вища ступінь гомогенності одержаної порошкової суміші з погляду рівномірності розподілення в ній її компонентів.

Число m при одержанні інгальційних порошоків пропонованим у винаході способом може мати значення 0 або 1. Якщо m дорівнює 0, то останньою фракцією, яка подається пошарово у відповідний змішувач, переважно просіванням або грохоченням, є остання порція мікронізованої сполуки формули 1. І навпаки, якщо m дорівнює 1, то останньою фракцією, яка подається пошарово у відповідний змішувач, переважно просіванням або грохоченням, є остання порція фізіологічно сумісної допоміжної речовини. Останній варіант слід розглядати як більш кращий, оскільки при m , що дорівнює 1, при подачі в змішувач останньої порції допоміжної речовини вона може захоплювати можливо ще присутні в грохоті залишки останньої фракції діючої речовини й тим самим примусово проштовхувати її частинки в змішувач.

Першою в змішувальний резервуар краще завантажувати першу з $N+m$ порцій допоміжної речовини й лише потім подавати в нього першу з N порцій діючої речовини. Незважаючи на те, що відповідно до пропонованого у винаході способу кожний з окремих компонентів звичайно подають у змішувальний резервуар приблизно рівними порціями, проте за певних умов може виявитися кращим, щоб перша з $N+m$ порцій допоміжної речовини, які завантажують в змішувальний резервуар мала більший об'єм у порівнянні з наступними його порціями, які подають в змішувальний резервуар.

Пропоновані у винаході інгальційні порошки можна далі одержувати, спочатку приготівляючи описаним вище способом суміш із діючої і допоміжної речовин і потім знову змішуючи одержану таким шляхом суміш з іншою або додатковою допоміжною речовиною. У цьому випадку також можна використовувати описаний вище підхід, пошарово подаючи в змішувальний резервуар N порцій суміші з діючої і допоміжної речовин і $N+m$ порцій іншої або додаткової допоміжної речовини з наступним їх змішуванням між собою.

Середній розмір частинок використаної в пропонованих у винаході інгальційних порошках допоміжної речовини краще становить приблизно від 17 до 120 мкм, більш краще приблизно від 17 до 90 мкм, найкраще приблизно від 20 до 60 мкм. У деяких випадках допоміжна речовина може також являти собою суміш із допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок більшої крупності із середнім розміром, який становить від 17 до 75 мкм, і допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок меншої крупності із середнім розміром, який становить від 1 до 9 мкм, при цьому на частку допоміжної речовини, представленої у

вигляді частинок меншої крупності, може припадати від 1 до 20% від усієї кількості допоміжної речовини. Якщо одержувані пропонованим у винаході способом інгальційні порошки містять допоміжну речовину у вигляді суміші фракцій, одна із яких представлена у вигляді частинок більшої крупності, а інша - у вигляді частинок меншої крупності, то найкраще відповідно до винаходу одержання тих інгальційних порошоків, у яких середній розмір частинок допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок більшої крупності, становить від 17 до 50 мкм, найкраще від 20 до 30 мкм, а середній розмір частинок допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок меншої крупності, становить від 2 до 8 мкм, найкраще від 3 до 7 мкм. При цьому під середнім розміром, відповідно середньою крупністю частинок, у даному контексті мається на увазі розмір 50% всіх частинок, об'ємний розподіл яких за крупністю вимірювали за допомогою лазерного дифрактометра методом сухого диспергування. Відносно визначення середнього розміру, відповідно середньої крупності частинок, відповідно до цієї методики також можна послатися на публікацію WO 03/078429 (с. 21 і далі).

При використанні суміші допоміжних речовин, одна з яких представлена у вигляді частинок більшої крупності, а інша - у вигляді частинок меншої крупності, кращі відповідно до винаходу ті способи, якими одержують інгальційні порошки, у яких на частку допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок меншої крупності, припадає від 3 до 15%, найкраще від 5 до 10%, від загальної кількості допоміжної речовини.

У контексті даного опису зазначені у відсотках дані являють собою у всіх випадках масові відсотки (мас.%).

Якщо як допоміжна речовина повинна використовуватися одна з описаних вище сумішей, яка складається з допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок більшої крупності, та допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок меншої крупності, то таку суміш допоміжних речовин відповідно до винаходу також доцільно одержувати пропонованим у ньому способом з N приблизно рівних порцій фракції допоміжної речовини із частинками меншої крупності та $N+m$ приблизно рівних порцій фракції допоміжної речовини із частинками більшої крупності. У такому разі рекомендується спочатку приготівляти зазначену вище суміш допоміжних речовин з їх різних вищеописаних фракцій і лише потім одержувати із цієї суміші пропонованим у винаході способом остаточну суміш з діючою речовиною. Суміш допоміжних речовин можна одержувати із застосуванням пропонованого у винаході способу, наприклад, наступним шляхом. Обидва компоненти, відповідно обидві фракції суміші бажано подавати в змішувальний резервуар через ситовий гранулятор із ситами, розмір комірок яких становить від 0,1 до 2 мм, більш краще від 0,3 до 1 мм, найкраще від 0,3 до 0,6 мм. Першою в змішувальний резервуар бажано завантажувати першу з $N+m$ порцій цієї фракції допоміжної речовини, яка представлена у вигляді частинок більшої крупності, а потім подавати в нього першу з N порцій іншої фракції допоміжної речовини, яка представлена у вигляді частинок

меншої крупності. Обидва зазначених компонента, відповідно обидві зазначені фракції подають у змішувач поперемінно шляхом їх почергового просівання й нашаровування поверх один одного.

Після приготування суміші допоміжних речовин з неї та необхідної діючої речовини із застосуванням пропонованого у винаході способу одержують інгаляційний порошок. При цьому обидва його компоненти краще подавати в змішувальний резервуар через ситовий гранулятор із ситами, розмір комірок яких становить від 0,1 до 2мм, більш краще від 0,3 до 1мм, найкраще від 0,3 до 0,6мм.

Першою в змішувальний резервуар бажано завантажувати першу з N+m порцій суміші допоміжних речовин і лише потім подавати в нього першу з N порцій діючої речовини. Обидва компоненти бажано подавати в змішувач через грохот поперемінно й пошарово більш ніж 20 шарами, краще більш ніж 25 шарами, особливо краще більш ніж 30 шарами. Так, наприклад, для одержання партії готового порошку загальною масою 30-35кг з вмістом діючої речовини, наприклад, 0,3-0,5% із застосуванням традиційних допоміжних речовин кількість шарів кожного з обох компонентів, які подаються в змішувач просіванням або грохоченням, може становити приблизно по 30-60 шарів (N = 30-60). Для спеціалістів у даній галузі очевидно, що для досягнення необхідного ефекту, який полягає в одержанні порошкової суміші з максимально високою гомогенністю, N при здійсненні пропонованого у винаході способу може бути й більшим ніж 60.

Пропоновані у винаході інгаляційні порошки відрізняються різноманітними можливостями їх застосування в терапії. Відповідно до винаходу особливо слід зазначити можливість застосування пропонованих у винаході інгаляційних порошоків у тих випадках, коли сполуки формули 1, які містяться в них, завдяки їх фармацевтичній активності ефективно можуть використовуватися як бета-миметики.

Відповідно до цього ще одним об'єктом даного винаходу є описані вище інгаляційні порошки як лікарські засоби. Даний винахід стосується далі застосування описаних вище інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів.

У кращому варіанті даний винахід стосується застосування описаних вище інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, вибраних із групи, яка включає обструктивні захворювання легенів різного генезу, емфіземи легенів різного генезу, рестриктивні захворювання легенів, інтерстиціальні захворювання легенів, кістозний фіброз, бронхіти різного генезу, бронхоектазії, респіраторний дистрес-синдром у дорослих (РДСД) і всі форми набряку легенів.

Краще застосування пропонованих у винаході інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування обструктивних захворювань легенів, вибраних із групи, яка включає хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), бронхіальну астму, дитячу астму, важку астму, гострий приступ астми та хронічний бронхіт,

а особливо краще відповідно до винаходу застосування для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування бронхіальної астми.

Краще далі застосування пропонованих у винаході інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування емфізем легенів, причиною яких є ХОЗЛ або дефіцит інгібіторів α 1-протеїнази.

Краще далі застосування пропонованих у винаході інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування рестриктивних захворювань легенів, вибраних із групи, яка включає алергічний альвеоліт, викликані професійними шкідливостями рестриктивні захворювання легенів, такі як асбестоз або силікоз, і рестрикцію внаслідок пухлин легенів, таких, наприклад, як лімфангіоз (Lymphangiosis carcinomatosa), бронхоальвеолярний рак і лімфоми.

Краще далі застосування пропонованих у винаході інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування інтерстиціальних захворювань легенів, вибраних із групи, яка включає інфекційні пневмонії, наприклад, внаслідок інфекції вірусами, бактеріями, грибами, найпростішими, гельмінтами або іншими збудниками, пневмоніт різного генезу, такий, наприклад, як аспірація та недостатність лівих відділів серця, променевий пневмоніт або фіброз, колагенози, такі, наприклад, як червоний вовчак, системна склеродермія або саркоїдоз, гранулематози, такі, наприклад, як хвороба Бека, ідіопатична інтерстиціальна пневмонія або ідіопатичний фіброз легенів (ІФЛ).

Краще далі застосування пропонованих у винаході інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування кістозного фіброзу, відповідно муковісцидозу.

Краще далі застосування пропонованих у винаході інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування бронхітів, таких, наприклад, як бронхіт внаслідок бактеріальної або вірусної інфекції, алергічний бронхіт і токсичний бронхіт.

Краще далі застосування пропонованих у винаході інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування бронхоектазій.

Краще далі застосування пропонованих у винаході інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування РДСД.

Краще далі застосування пропонованих у винаході інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування набряків легенів, наприклад, токсичного набряку легенів після аспірації або вдихання токсичних речовин та сторонніх речовин.

В особливо кращому варіанті даний винахід стосується застосування пропонованих у ньому інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування астми або ХОЗЛ. Особливе значення має далі зазначене вище застосування пропонованих у винаході інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для однократного в добу за-

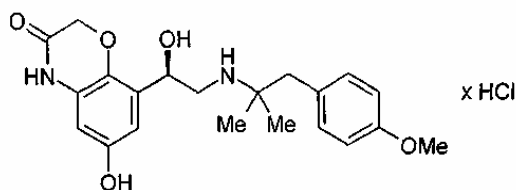
стосування при лікуванні запальних і обструктивних захворювань дихальних шляхів, найкраще для однократного на добу застосування при лікуванні астми або ХОЗЛ.

Даний винахід стосується далі способу лікування зазначених вище захворювань, який відрізняється тим, що в організм у терапевтично ефективних кількостях вводять один або декілька описаних вище пропонованих у винаході інгаляційних порошків. У кращому варіанті даний винахід стосується способу лікування астми або ХОЗЛ, який відрізняється тим, що в організм у терапевтично ефективних кількостях один раз на добу вводять один або декілька описаних вище пропонованих у винаході інгаляційних порошків.

Представлені нижче приклади синтезу сполук призначені для більш докладного пояснення даного винаходу. Однак ці приклади, які призначені для більш докладного пояснення даного винаходу, носять винятково ілюстративний характер і не обмежують його обсяг описаними нижче конкретними варіантами його здійснення.

Одержання сполук загальної формули 1

Приклад 1: Гідрохлорид 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4] оксазин-3-ону



а) 1-(5-бензил окси-2-гідрокси-3-нітрофеніл)етанол

До розчину 81,5г (0,34моль) 1-(5-бензилокси-2-гідроксифеніл)етанолу в 700мл оцтової кислоти при охолодженні на льодяній бані по краплях додають 18мл димлячої азотної кислоти, таким чином, щоб температура не піднімалася вище 20°C. Далі реакційну суміш перемішують протягом двох годин при кімнатній температурі, після чого зливають у суміш води з льодом і фільтрують. Продукт перекристалізують в ізопропанолі, кристали відокремлюють вакуум-фільтрацією та промивають ізопропанолом і діізопропіловим ефіром.

Вихід: 69,6г (72%),

Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 288$.

б) 1-(3-аміно-5-бензилокси-2-гідроксифеніл)етанол

69,5г (242ммоль) 1-(5-бензилокси-2-гідрокси-3-нітрофеніл)етанолу розчиняють в 1,4л метанолу та гідрують при тиску 3 бар та кімнатній температурі в присутності 14г родію на вугіллі (10%-вому) як каталізатора. Після цього каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують. Залишок без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 60,0г (96%).

Значення R_f : 0,45 (дихлорметан на силікагелі).

в) 8-ацетил-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

До 60,0г (233ммоль) 1-(3-аміно-5-бензилокси-2-гідроксифеніл)етанолу та 70,0г (506ммоль) кар-

бонату калію при охолодженні на льодяній бані по краплях додають 21,0мл (258ммоль) хлорацетилхлориду. Після цього суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, а потім протягом 6год при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Далі гарячу реакційну суміш фільтрують, після чого концентрують до об'єму приблизно 400мл і змішують із сумішшю води з льодом. Осад, який випав, відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать і очищають хроматографією на короткій силікагелевій колонці (дихлорметан/метанол у співвідношенні 99:1). Фракції, які містять продукт, концентрують, суспендують в ізопропанолі/діізопропіловому ефірі, піддають вакуум-фільтрації та промивають діізопропіловим ефіром.

Вихід: 34,6г (50%).

Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 298$.

г) 6-бензилокси-8-(2-хлор-ацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

13,8г (46,0ммоль) 8-ацетил-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону й 35,3г (101,5ммоль) бензилтриметиламонійдихлорйодату протягом 5год перемішують при 65°C в 250мл дихлоретану, 84мл льодяної оцтової кислоти й 14мл води. Після охолодження до кімнатної температури змішують з 5%-вим розчином гідросульфиту натрію й перемішують протягом 30хв. Тверду речовину, яка випала в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають водою й діетиловим ефіром і сушать.

Вихід: 13,2г (86%).

Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 330/32$.

д) 6-бензилокси-8-((R)-2-хлор-1-гідроксіетил)-4Н-бензо[1,4]-оксазин-3-он

Синтез проводять аналогічно описаному в літературі методу (Org. Lett. 4, 2002, ee. 4373-4376). Для цього до 13,15г (39,6ммоль) 6-бензилокси-8-(2-хлор-ацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 25,5мг (0,04ммоль) $\text{Cr}^*\text{RhCl}[(\text{S,S})\text{-TsDPEN}]$ (де Cr^* означає пентаметилциклопентадієніл, а TsDPEN означає (1S,2S)-N-n-толуолсульфоніл-1,2-дифенілетилендіамін) в 40мл диметилформаміду при -15°C по краплях додають 8мл суміші з мурашиної кислоти та триетиламіну (у молярному співвідношенні 5:2). Потім реакційну суміш протягом 5год перемішують при цій температурі, після чого додають 25мг каталізатора й залишають перемішуватися на ніч при -15°C. Далі реакційну суміш змішують із сумішшю води з льодом і фільтрують. Осад на фільтрі розчиняють у дихлорметані, сушать над сульфатом натрію та видаляють розчинник. Залишок хроматографують (градієнт дихлорметану/метанолу) і продукт перекристалізують у діетиловому ефірі/діізопропіловому ефірі.

Вихід: 10,08г (76%).

Значення R_f : 0,28 (дихлорметан/метанол у співвідношенні 50:1 на силікагелі).

е) 6-бензилокси-8-(R)-оксираніл-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

10,06г (30,1ммоль) 6-бензилокси-8-((R)-2-хлор-1-гідроксіетил)-4Н-бензо[1,4]-оксазин-3-ону розчиняють в 200мл диметилформаміду. Одержаний розчин при 0°C змішують з 40мл 2-молярного розчину їдкого натру й протягом 4год перемішують при цій температурі. Після цього реакційну суміш зливають у суміш води з льодом, перемішують

протягом 15хв і потім фільтрують. Одержану тверду речовину промивають водою та сушать.

Вихід: 8,60г (96%).

Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 298$.

е) 6-бензилокси-8- $\{(R)\text{-}1\text{-гідрокси-}2\text{-}[2\text{-}(4\text{-метоксифеніл})\text{-}1,1\text{-диметилетиламіно}]\text{етил}\}$ -4Н-бензо $[1,4]$ оксазин-3-он

5,25г (17,7ммоль) 6-бензилокси-8- $\{(R)\text{-}1\text{-гідрокси-}2\text{-}[2\text{-}(4\text{-метоксифеніл})\text{-}1,1\text{-диметилетиламіно}]\text{етил}\}$ -4Н-бензо $[1,4]$ оксазин-3-ону та 6,30г (35,1ммоль) 2- $\{(4\text{-метоксифеніл})\text{-}1,1\text{-диметилетиламіно}\}$ -1,1-диметилетиламіну змішують із 21мл ізопропанолу та протягом 30хв перемішують у закритій реакційній посудині при 135°C під впливом мікрохвильового випромінювання. Після цього відганяють розчинник і залишок хроматографують (оксид алюмінію, градієнт етилацетату/метанолу). Одержаний таким шляхом продукт додатково очищують шляхом перекристалізації із суміші діетилового ефіру з діізопропіловим ефіром.

Вихід: 5,33г (63%).

Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 477$.

ж) Гідрохлорид 6-гідрокси-8- $\{(R)\text{-}1\text{-гідрокси-}2\text{-}[2\text{-}(4\text{-метоксифеніл})\text{-}1,1\text{-диметилетиламіно}]\text{етил}\}$ -4Н-бензо $[1,4]$ оксазин-3-ону

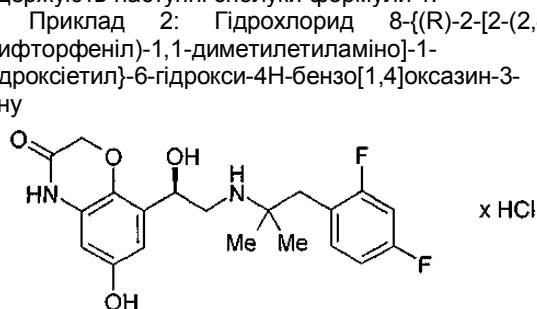
Суспензію 5,33г (11,2ммоль) 6-бензилокси-8- $\{(R)\text{-}1\text{-гідрокси-}2\text{-}[2\text{-}(4\text{-метоксифеніл})\text{-}1,1\text{-диметилетиламіно}]\text{етил}\}$ -4Н-бензо $[1,4]$ оксазин-3-ону в 120мл метанолу змішують із 0,8г паладію на вугіллі (10%-вому), нагрівають до 50°C і гідрують при тиску водню 3 бар. Після цього каталізатор відокремлюють вакуум-фільтрацією й фільтрат концентрують. Залишок розчиняють в 20мл ізопропанолу й додають 2,5мл 5-молярного розчину соляної кислоти в ізопропанолі. Продукт осаджують додаванням 200мл діетилового ефіру, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією та сушать.

Вихід: 4,50г (95%, гідрохлорид).

Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 387$.

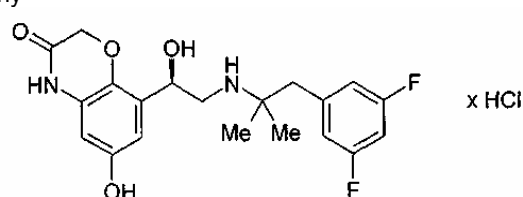
Аналогічним шляхом взаємодією 6-бензилокси-8- $\{(R)\text{-}1\text{-гідрокси-}2\text{-}[2\text{-}(4\text{-метоксифеніл})\text{-}1,1\text{-диметилетиламіно}]\text{етил}\}$ -4Н-бензо $[1,4]$ оксазин-3-ону (приклад 1, стадія е) з відповідним аміном одержують наступні сполуки формули 1.

Приклад 2: Гідрохлорид 8- $\{(R)\text{-}2\text{-}[2\text{-}(2,4\text{-дифторфеніл})\text{-}1,1\text{-диметилетиламіно}]\text{етил}\}$ -1-гідроксіетил-6-гідрокси-4Н-бензо $[1,4]$ оксазин-3-ону



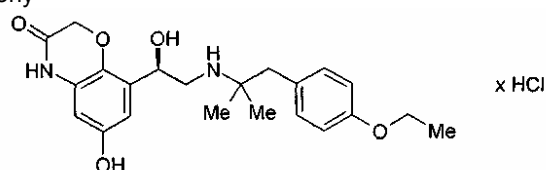
Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 393$.

Приклад 3: Гідрохлорид 8- $\{(R)\text{-}2\text{-}[2\text{-}(3,5\text{-дифторфеніл})\text{-}1,1\text{-диметилетиламіно}]\text{етил}\}$ -1-гідроксіетил-6-гідрокси-4Н-бензо $[1,4]$ оксазин-3-ону



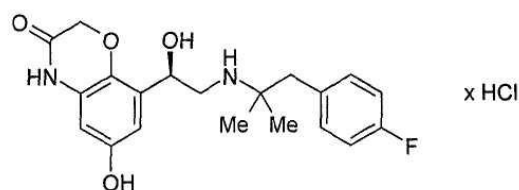
Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 393$.

Приклад 4: Гідрохлорид 8- $\{(R)\text{-}2\text{-}[2\text{-}(4\text{-етоксифеніл})\text{-}1,1\text{-диметилетиламіно}]\text{етил}\}$ -1-гідроксіетил-6-гідрокси-4Н-бензо $[1,4]$ оксазин-3-ону



Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 401$.

Приклад 5: Гідрохлорид 8- $\{(R)\text{-}2\text{-}[2\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,1\text{-диметилетиламіно}]\text{етил}\}$ -1-гідроксіетил-6-гідрокси-4Н-бензо $[1,4]$ оксазин-3-ону



Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 375$.

Сполуки формули 1 при їх одержанні описаними вище як приклади методами синтезу в деяких випадках можуть утворюватися не у вигляді однакових кристалічних сполук формули 1, найбільш придатних для приготування лікарських форм, які вводять в організм шляхом інгаляції.

В наступній частині опису представлені приклади з одержанням однакових сполук формули 1, найбільш придатних для приготування лікарських форм, які вводять в організм шляхом інгаляції.

Приклад 6: Малейнат 6-гідрокси-8- $\{(R)\text{-}1\text{-гідрокси-}2\text{-}[2\text{-}(4\text{-метоксифеніл})\text{-}1,1\text{-диметилетиламіно}]\text{етил}\}$ -4Н-бензо $[1,4]$ оксазин-3-ону

250мг (0,65ммоль) 6-гідрокси-8- $\{(R)\text{-}1\text{-гідрокси-}2\text{-}[2\text{-}(4\text{-метоксифеніл})\text{-}1,1\text{-диметилетиламіно}]\text{етил}\}$ -4Н-бензо $[1,4]$ оксазин-3-ону змішують із такою кількістю етанолу, що тверда речовина повністю переходить у розчин. Після цього додають 75мг (0,65ммоль) малейнової кислоти та речовину, яка сприяє кристалізації. Далі суміш охолоджують льодом, тверду речовину, яка випала в осад, відфільтровують і промивають етанолом і діетиловим ефіром. В одержаній таким шляхом солі співвідношення між кислотою та етанолом становить 1:1.

Вихід: 254мг (78%).

Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 387$.

Температура плавлення 215°C.

Висококристалічний продукт детально досліджували рентгенівською порошковою дифрактометрією. Рентгенівську порошкову дифрактограму одержували наступним шляхом. Для одержання рентгенівських порошкових дифрактограм відповідно до винаходу використовували дифрактометр Bruker D8 Advanced, оснащений позиційно-чутливим детектором (детектором оптичного ви-

промінування) (K_{α} -випромінювання міді, $\lambda = 1,5418$ Å, 30 кВ, 40 мА).

Для висококристалічного продукту були одержані крім іншого наступні характеристичні значення d_{hkl} [Å], які відповідають визначеним міжплщинним відстаням в ангстремах (Å): $d = 21,68$ Å, $8,62$ Å, $5,92$ Å, $5,01$ Å, $4,59$ Å, $4,36$ Å, $3,64$ Å та $3,52$ Å.

Приклад 7: Саліцилат 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

250мг (0,65ммоль) 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону розчиняють у невеликій кількості етанолу та змішують із 90мг (0,65ммоль) саліцилової кислоти. Після додавання речовини, яка сприяє кристалізації, суміш залишають стояти на ніч, за яку в осад випадає тверда речовина. До суміші потім додають діетиловий ефір і через 30хв фільтрують. Одержану таким шляхом білу тверду речовину промивають діетиловим ефіром і сушать.

Вихід: 295мг (87%).

Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 387$.

Температура плавлення 215°C .

Висококристалічний продукт детально досліджували рентгенівською порошковою дифрактометриєю. Рентгенівську порошкову дифрактограму одержували наступним шляхом. Для одержання рентгенівських порошкових дифрактограм відповідно до винаходу використовували дифрактометр Bruker D8 Advanced, оснащений позиційно-чутливим детектором (детектором оптичного випромінювання) (K_{α} -випромінювання міді, $\lambda = 1,5418$ Å, 30 кВ, 40 мА).

Для висококристалічного продукту були одержані крім іншого наступні характеристичні значення d_{hkl} [Å], які відповідають визначеним міжплщинним відстаням в ангстремах (Å): $d = 9,06$ Å, $8,36$ Å, $8,02$ Å, $6,84$ Å, $6,73$ Å, $4,48$ Å, $4,35$ Å та $4,27$ Å.

Приклад 8: Сукцинат 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

500мг (1,2ммоль) гідрохлориду 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону змішують із етилацетатом, шляхом струшування екстрагують водним розчином карбонату калію, органічну фазу сушать над сульфатом натрію та видаляють розчинник. Залишок розчиняють у невеликій кількості етанолу й змішують із 140мг (1,2ммоль) бурштинової кислоти. Після закінчення 2год тверду речовину, яка випала в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією та промивають холодним етанолом і діетиловим ефіром. В одержаній таким шляхом солі співвідношення між етаноламіном і кислотою становить 1:0,5.

Вихід: 468мг (85%).

Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 387$.

Температура плавлення 115°C .

Висококристалічний продукт детально досліджували рентгенівською порошковою дифрактометриєю. Рентгенівську порошкову дифрактограму

одержували наступним шляхом. Для одержання рентгенівських порошкових дифрактограм відповідно до винаходу використовували дифрактометр Bruker D8 Advanced, оснащений позиційно-чутливим детектором (детектором оптичного випромінювання) (K_{α} -випромінювання міді, $\lambda = 1,5418$ Å, 30 кВ, 40 мА).

Для висококристалічного продукту були одержані крім іншого наступні характеристичні значення d_{hkl} [Å] які відповідають визначеним міжплщинним відстаням в ангстремах (Å): $d = 14,35$ Å, $8,49$ Å, $7,37$ Å, $7,25$ Å, $5,47$ Å, $4,78$ Å, $4,14$ Å та $3,59$ Å.

Приклад 9: Фумарат 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

300мг (0,71ммоль) гідрохлориду 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону змішують із етилацетатом і шляхом струшування екстрагують водним розчином карбонату калію. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію та видаляють розчинник. Залишок розчиняють в етанолі при додаванні декількох крапель води. Далі додають 82мг (0,71ммоль) фумарової кислоти та кристали затравки й суміш залишають стояти на ніч. Білу тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають діетиловим ефіром і етанолом і сушать. В одержаній таким шляхом солі співвідношення між етаноламіном і кислотою становить 1:0,5.

Вихід: 208мг (63%).

Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 387$.

Температура плавлення 130°C .

Висококристалічний продукт детально досліджували рентгенівською порошковою дифрактометриєю. Рентгенівську порошкову дифрактограму одержували наступним шляхом. Для одержання рентгенівських порошкових дифрактограм відповідно до винаходу використовували дифрактометр Bruker D8 Advanced, оснащений позиційно-чутливим детектором (детектором оптичного випромінювання) (K_{α} -випромінювання міді, $\lambda = 1,5418$ Å, 30 кВ, 40 мА).

Для висококристалічного продукту були одержані крім іншого наступні характеристичні значення d_{hkl} [Å], які відповідають визначеним міжплщинним відстаням в ангстремах (Å): $d = 14,23$ Å, $5,44$ Å, $4,76$ Å, $4,57$ Å, $4,26$ Å, $4,12$ Å, $3,57$ Å та $3,48$ Å.

Приклад 10: 6-гідрокси-8-((1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (вільна основа)

Аналогічно описаним вище прикладам 500мг (1,2ммоль) гідрохлориду 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону спочатку змішують з етилацетатом. Далі органічну фазу шляхом струшування екстрагують водним розчином карбонату калію, сушать над сульфатом натрію й видаляють розчинник. Одержану таким шляхом вільну основу розчиняють в ацетонітрілі при додаванні декількох крапель води. Тверду речовину, яка випала в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають і сушать.

Вихід: 168мг (37%).

Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 387$.

Температура плавлення 128°C .

Висококристалічний продукт детально досліджували рентгенівською порошковою дифрактометрією. Рентгенівську порошкову дифрактограму одержували наступним шляхом. Для одержання рентгенівських порошкових дифрактограм відповідно до винаходу використовували дифрактометр Bruker D8 Advanced, оснащений позиційно-чутливим детектором (детектором оптичного випромінювання) (K_α -випромінювання міді, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, 30 кВ, 40 мА).

Для висококристалічного продукту були одержані крім іншого наступні характеристичні значення $d_{hkl} [\text{Å}]$, які відповідають визначеним міжплщинним відстаням в ангстремах (Å): $d = 14,96 \text{ Å}$, $9,63 \text{ Å}$, $7,05 \text{ Å}$, $5,57 \text{ Å}$, $5,28 \text{ Å}$, $5,05 \text{ Å}$, $4,63 \text{ Å}$ та $3,73 \text{ Å}$.

Приклад 11: Гідрохлорид 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

300мг (0,71ммоль) гідрохлориду 6-гідрокси-8-((R)-1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону розчиняють шляхом нагрівання в 4мл ізопропанолу. Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури й потім на 15хв поміщають у льодяну баню. Тверду речовину, яка випала в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією та сушать.

Вихід: 180мг(60%).

Мас-спектроскопія $[M+H]^+ = 387$.

Температура плавлення 211°C .

Висококристалічний продукт детально досліджували рентгенівською порошковою дифрактометрією. Рентгенівську порошкову дифрактограму одержували наступним шляхом. Для одержання рентгенівських порошкових дифрактограм відповідно до винаходу використовували дифрактометр Bruker D8 Advanced, оснащений позиційно-чутливим детектором (детектором оптичного випромінювання) (K_α -випромінювання міді, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, 30 кВ, 40 мА).

Для висококристалічного продукту були отримані крім іншого наступні характеристичні значення $d_{hkl} [\text{Å}]$, які відповідають визначеним міжплщинним відстаням в ангстремах (Å): $d = 5,92 \text{ Å}$, $5,81 \text{ Å}$, $5,51 \text{ Å}$, $5,10 \text{ Å}$, $4,65 \text{ Å}$, $4,50 \text{ Å}$, $4,15 \text{ Å}$ та $4,00 \text{ Å}$.

Аналогічно описаним у прикладах 6-11 методам можна одержати наступні сполуки:

приклад 12: малеїнат 8-((R)-2-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 13: саліцилат 8-((R)-2-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 14: сукцинат 8-((R)-2-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 15: фумарат 8-((R)-2-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-

гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 16: малеїнат 8-((R)-2-[2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 17: саліцилат 8-((R)-2-[2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 18: сукцинат 8-((R)-2-[2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 19: фумарат 8-((R)-2-[2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 20: малеїнат 8-((R)-2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 21: саліцилат 8-((R)-2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 22: сукцинат 8-((R)-2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 23: фумарат 8-((R)-2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 24: малеїнат 8-((R)-2-[2-(4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 25: саліцилат 8-((R)-2-[2-(4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 26: сукцинат 8-((R)-2-[2-(4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 27: фумарат 8-((R)-2-[2-(4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 28: 8-((R)-2-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (вільна основа),

приклад 29: 8-((R)-2-[2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (вільна основа),

приклад 30: 8-((R)-2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (вільна основа), а також

приклад 31: 8-((R)-2-[2-(4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (вільна основа).

Одержання пропонованих у винаході порошкових композицій.

l) Устаткування

Для одержання інгаляційних порошків можна використовувати, наприклад, зазначені нижче машини й апарати.

Змішувач, відповідно змішувач для порошків: турбозмішувач об'ємом 2л, тип 2С, виробник: фірма Willy A. Bachofen AG, розташована за адресою: CH-4500, Basel.

Ручне сито: розмір комірок 0,315мм.

Розфасовувати інгаляційні порошки, які містять діючу речовину, в порожні капсули для інгаляції можна вручну або в автоматизованому режимі. При цьому можна використовувати наступне устаткування.

Машина для заповнення капсул: MG2, тип G100, виробник: фірма MG2 S.r.l., розташована за адресою: 1-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italy.

Приклад 1

Порошкова суміш

Для одержання порошкової суміші використовують 97,0г допоміжної речовини (моногідрат лактози 200 меш із середнім розміром частинок, які варіюються залежно від партії в межах від 25 до 50мкм) і 3,0г мікронізованої сполуки формули L В одержаному із цих кількостей допоміжної речовини та діючої речовини інгаляційному порошку масою 100г на частку діючої речовини припадає 3,0%.

В відповідний змішувач через ручне сито з розміром комірок 0,315мм засипають допоміжну речовину. Потім у змішувач по черзі пошарово просівають 3г мікронізованої сполуки формули 1 і 7г допоміжної речовини. Допоміжну речовину та діючу речовину завантажують у змішувач 7-а, відповідно 6-а шарами (попередня суміш І). Просіяні в такий спосіб компоненти інгаляційного порошку потім перемішують у змішувачі (перемішування при 30об/хв протягом 30хв). Після цього через те ж ручне сито з розміром комірок 0,315мм у відповідний змішувач по черзі пошарово просівають 10г попередньої суміші І і 90г допоміжної речовини. Допоміжну речовину й попередню суміш І завантажують у змішувач 8-10-а шарами (кінцева суміш). Просіяні в такий спосіб компоненти інгаляційного порошку потім перемішують у змішувачі (перемішування при 30об/хв протягом 30хв).

За описаною вище в прикладі 1 методикою або аналогічно їй можна також одержувати інгаляційні порошки наступних складів.

Приклад 2

Діюча речовина: сполука із прикладу 6	0,6г
Моногідрат лактози	99,4г
Всього	100,0г

Приклад 3

Діюча речовина: сполука із прикладу 6	3,0г
Моногідрат лактози	97,0г
Всього	100,0г

Приклад 4

Діюча речовина: сполука із прикладу 9	0,6г
Моногідрат лактози	99,4г
Всього	100,0г

Приклад 5

Діюча речовина: сполука із прикладу 10	0,6г
--	------

Моногідрат лактози	99,4г
Всього	100,0г

Приклад 6

Діюча речовина: сполука із прикладу 11	3,0г
Моногідрат лактози	97,0г
Всього	100,0г

Приклад 7

Діюча речовина: сполука із прикладу 13	0,6г
Моногідрат лактози	99,4г
Всього	100,0г

Приклад 8

Діюча речовина: сполука із прикладу 11	0,6г
Моногідрат лактози	99,4г
Всього	100,0г

Приклад 9

Діюча речовина: сполука із прикладу 10	3,0г
Моногідрат лактози	97,0г
Всього	100,0г

Приклад 10

Діюча речовина: сполука із прикладу 13	0,6г
Моногідрат лактози	99,4г
Всього	100,0г

Приклад 11

Діюча речовина: сполука із прикладу 14	0,6г
Моногідрат лактози	99,4г
Всього	100,0г

Приклад 12

Діюча речовина: сполука із прикладу 14	3,0г
Моногідрат лактози	97,0г
Всього	100,0г

Приклад 13

Діюча речовина: сполука із прикладу 15	0,6г
Моногідрат лактози	99,4г
Всього	100,0г

Приклад 14

Діюча речовина: сполука із прикладу 8	0,6г
Моногідрат лактози	99,4г
Всього	100,0г

Приклад 15

Діюча речовина: сполука із прикладу 8	3,0г
Моногідрат лактози	97,0г
Всього	100,0г

Приклад 16

Діюча речовина: сполука із прикладу 7	0,6г
Моногідрат лактози	99,4г
Всього	100,0г

Приклад 17

Діюча речовина: сполука із прикладу 6	0,6г
Маніт	99,4г
Всього	100,0г

Приклад 18

Діюча речовина: сполука із прикладу 6	3,0г
Маніт	97,0г

31	86807	32
Всього	100,0г	Діюча речовина: сполука із прикладу 13 0,6г Маніт 99,4г Всього 100,0г
Приклад 19		Приклад 26
Діюча речовина: сполука із прикладу 9 0,6г		Діюча речовина: сполука із прикладу 14 0,6г
Маніт 99,4г		Маніт 99,4г
Всього 100,0г		Всього 100,0г
Приклад 20		Приклад 27
Діюча речовина: сполука із прикладу 10 0,6г		Діюча речовина: сполука із прикладу 14 3,0г
Маніт 99,4г		Маніт 97,0г
Всього 100,0г		Всього 100,0г
Приклад 21		Приклад 28
Діюча речовина: сполука із прикладу 11 3,0г		Діюча речовина: сполука із прикладу 15 0,6г
Маніт 97,0г		Маніт 99,4г
Всього 100,0г		Всього 100,0г
Приклад 22		Приклад 29
Діюча речовина: сполука із прикладу 13 0,6г		Діюча речовина: сполука із прикладу 8 0,6г
Маніт 99,4г		Маніт 99,4г
Всього 100,0г		Всього 100,0г
Приклад 23		Приклад 30
Діюча речовина: сполука із прикладу 11 0,6г		Діюча речовина: сполука із прикладу 8 3,0г
Маніт 99,4г		Маніт 97,0г
Всього 100,0г		Всього 100,0г
Приклад 24		Приклад 31
Діюча речовина: сполука із прикладу 10 3,0г		Діюча речовина: сполука із прикладу 7 0,6г
Маніт 97,0г		Маніт 99,4г
Всього 100,0г		Всього 100,0г
Приклад 25		