



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88645

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНІ СПОЛУКИ ЯК БЕТА-МІМЕТИКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

1

2

(21) а200703938

(22) 15.09.2005

(24) 10.11.2009

(86) PCT/EP2005/054595, 15.09.2005

(31) 10 2004 045 648.8

(32) 21.09.2004

(33) DE

(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

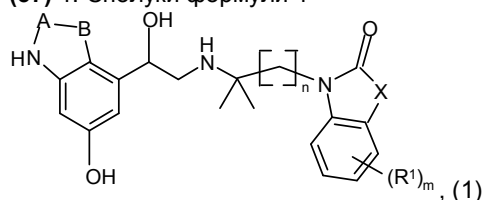
(72) КОНЕТЦКІ ІНГО, DE, БУІСІ Т'ЄРІ, FR/DE,  
ХЬОНКЕ КРИСТОФ, DE, ЛУСТЕНБЕРГЕР ФІЛІПП,  
СН, ШНАПП АНДРЕАС, DE, ЧЕРЕДА ЕНЦО, IT(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ  
ГМБХ, DE

(56) DE2833140 A1; 07.02.1980

US 4154829 A; 15.05.1979

DE 102004003428 A1; 11.08.2005

(57) 1. Сполуки формули 1



у якій

п означає 1, 2, 3 або 4,

т означає 1, 2 або 3,

Х означає CH<sub>2</sub>, CO, NR<sup>2</sup>, S або O,А означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає CO, SO та SO<sub>2</sub>,В означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає O, S, CH<sub>2</sub>, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-O, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-S, NR<sup>5</sup>, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>, CH=CH і CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>,R<sup>1</sup> означає H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкіл, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкіл, галоген, OH, CN, NO<sub>2</sub>, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, COOH або COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл,R<sup>2</sup> означає H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілен-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арил або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілен-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл,R<sup>3</sup> означає H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл,R<sup>4</sup> означає H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, іR<sup>5</sup> означає H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

2. Сполуки формули 1 за п. 1, у якій А означає CO, необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

3. Сполуки формули 1 за п. 1 або 2, у якій

п означає 1, 2, 3 або 4,

т означає 1, 2 або 3,

Х означає CH<sub>2</sub>, CO, NR<sup>2</sup>, S або O,

А означає CO,

В означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає O, S, CH<sub>2</sub>, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-O, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-S, NR<sup>5</sup>, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>, CH=CH і CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>,R<sup>1</sup> означає H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл, галоген, OH, CN, NO<sub>2</sub>, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, COOH або COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл,R<sup>2</sup> означає H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкілен-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл, фенілетил або бензил,R<sup>3</sup> означає H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл,R<sup>4</sup> означає H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, іR<sup>5</sup> означає H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

4. Сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-3, у якій

п означає 2 або 3,

т означає 1, 2 або 3,

Х означає CH<sub>2</sub>, CO, NR<sup>2</sup>, S або O,

А означає CO,

В означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає O, S, CH<sub>2</sub>, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-O, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-S, NR<sup>5</sup>, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>, CH=CH і CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>,

(13) C2

(11) 88645

(19) UA

$R^1$  означає Н, метил, етил, пропіл,  $CF_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ , фтор, хлор, бром, ОН, метоксигрупу, етоксигрупу,  $COOH$  або  $COOMe$ ,

$R^2$  означає Н, метил, етил або пропіл,

$R^3$  означає Н, метил, етил або пропіл,

$R^4$  означає Н, метил, етил або пропіл, і

$R^5$  означає Н, метил, етил або пропіл,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

5. Сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-4, у якій  $n$  означає 2 або 3,

$m$  означає 1, 2 або 3,

$X$  означає  $CH_2$ ,  $CO$ ,  $NR^2$ ,  $S$  або  $O$ ,

$A$  означає  $CO$ ,

$B$  означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає  $CH_2-O$ ,  $CH=CH$  і  $CH_2-CH_2$ ,

$R^1$  означає Н, метил, етил, пропіл,  $CF_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ , фтор, хлор, бром, ОН, метоксигрупу, етоксигрупу,  $COOH$  або  $COOMe$ , і

$R^2$  означає Н, метил, етил або пропіл, необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

6. Сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-5, у якій  $n$  означає 2 або 3,

$m$  означає 1 або 2,

$X$  означає  $CH_2$ ,  $CO$ ,  $NR^2$ ,  $S$  або  $O$ ,

$A$  означає  $CO$ ,

$B$  означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає  $CH_2-O$ ,  $CH=CH$  або  $CH_2-CH_2$ ,

$R^1$  означає Н, метил, етил, пропіл,  $CF_3$ ,  $CH_2F$  або  $CH_2CF_3$ , і

$R^2$  означає Н, метил, етил або пропіл, необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

7. Сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-6, у якій  $n$  означає 2 або 3,

$m$  означає 1,

$X$  означає  $CH_2$ ,  $CO$ ,  $NR^2$ ,  $S$  або  $O$ ,

$A$  означає  $CO$ ,

$B$  означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає  $CH_2-O$ ,  $CH=CH$  і  $CH_2-CH_2$ ,

$R^1$  означає Н, метил або  $CF_3$ , і

$R^2$  означає Н або метил, необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

8. Сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-7, у якій  $X$  означає  $NR^2$  або  $O$ , де  $R^2$  має зазначені в будь-якому з пп. 1-7 значення, необов'язково у вигляді

окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

9. Сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-8, у якій  $n$  означає 2 або 3,

$m$  означає 1,

$X$  означає  $NR^2$ ,  $O$ ,

$A$  означає  $CO$ ,

$B$  означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає  $CH_2-O$  і  $CH=CH$ ,

$R^1$  означає Н, метил або  $CF_3$ , і

$R^2$  означає Н або метил,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

10. Сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-9, у якій

$n$  означає 2,

$m$  означає 1,

$X$  означає  $NH$ ,

$A$  означає  $CO$ ,

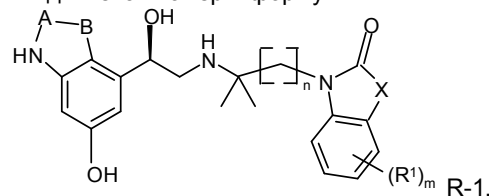
$B$  означає групу із двома зв'язками  $CH_2-O$ , і

$R^1$  означає Н, метил або  $CF_3$ ,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

11. Сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-10, які **відрізняються** тим, що вони представлені у вигляді однієї з їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, вибраної із групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідробензоат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідро-*n*-толуолсульфонат.

12. Сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-11, які **відрізняються** тим, що вони представлені у вигляді R-енантіомерів формули R-1



13. Сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-12 як лікарські засоби.

14. Застосування сполук формули 1 за будь-яким з пп. 1-13 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів.

15. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що вона містить сполуку формули 1 за будь-яким з пп. 1-13.

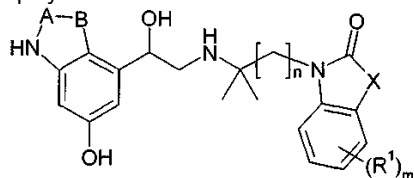
Бетаміметики ( $\beta$ -адренергічні речовини) відомі з рівня техніки. Щодо цього можна послатися, наприклад, на патенти US 4460581 та US 4154829, у яких запропоновані бетаміметики і їх застосування для терапії різних захворювань.

Для медикаментозної терапії різних захворювань часто бажано мати у своєму розпорядженні лікарські засоби, що мають тривалу дію. За рахунок цього, як правило, вдається забезпечити протягом тривалого періоду часу підтримання 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.

Найбільш бажано при цьому мати у своєму розпорядженні лікарський засіб, який дозволяв би досягати необхідного терапевтичного ефекту при його однократному введенні в організм на день (тобто лікарський засіб, розрахований на однократний прийом на добу). Перевага, пов'язана із застосуванням лікарського засобу тільки один раз на добу, полягає в зручності подібної схеми лікування для пацієнта завдяки порівняно швидкому його звиканню до регулярного прийому медикаменту у певний час доби.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу була покладена задача запропонувати бетаміметики, які, з одного боку, проявляли б терапевтичний ефект при лікуванні захворювань дихальних шляхів, а з іншого боку, мали б більш тривалу дію і тим самим могли б використовуватися для приготування лікарських засобів з більш тривалою дією. Задача даного винаходу полягала насамперед у тому, щоб запропонувати бетаміметики, які завдяки їх тривалій дії можна було б використовувати для приготування лікарського засобу, який для терапії захворювань дихальних шляхів було потрібно б вводити в організм один раз на добу. Поряд із зазначеними вище задачами ще одна задача даного винаходу полягала у тому, щоб запропонувати бетаміметики, які мали б не тільки особливо високу ефективність (сильну дію), але й високий ступінь вибіркової дії щодо  $\beta_2$ -адренорецепторів.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що зазначені вище задачі дозволяють вирішити сполуки формули 1. Відповідно до цього в даному винаході пропонуються сполуки формули 1



1.

у якій

n означає 1, 2, 3 або 4,

m означає 1, 2, 3 або 4,

X означає  $\text{CH}_2$ , CO,  $\text{NR}^2$ , S або O,

A означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає CO, SO та  $\text{SO}_2$ ,

B означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає O, S,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-O}$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-S}$ ,  $\text{NR}^5$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-NR}^5$ ,  $\text{CH=CH}$  та  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,

$\text{R}^1$  означає H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкеніл,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкініл,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкіл,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ галоалкіл, O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ галоалкіл, галоген, OH, CN,  $\text{NO}_2$ , O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, COOH або COO- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл,

$\text{R}^2$  означає H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілен- $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілен- $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкіл, переважно H або  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл,

$\text{R}^3$  означає H або  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл,

$\text{R}^4$  означає H або  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл і

$\text{R}^5$  означає H або  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

При наявності декількох залишків  $\text{R}^1$  (тобто коли  $m > 1$ ) вони можуть мати ідентичні або різні зазначені для  $\text{R}^1$  значення.

Кращі зазначені вище сполуки формули 1, у якій A означає CO, необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

Кращі далі зазначені вище сполуки формули 1, у якій

n означає 1, 2 або 3, переважно 2 або 3,

m означає 1, 2, 3 або 4, переважно 1, 2 або 3,

X означає  $\text{CH}_2$ , CO,  $\text{NR}^2$ , S або O,

A означає CO,

B означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає O, S,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-O}$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-S}$ ,  $\text{NR}^5$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-NR}^5$ ,  $\text{CH=CH}$  і  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,

$\text{R}^1$  означає H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкеніл,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкініл,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкіл,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ галоалкіл, O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ галоалкіл, галоген, OH, CN,  $\text{NO}_2$ , O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, COOH або COO- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, переважно H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ галоалкіл,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкіл, галоген, OH, CN,  $\text{NO}_2$ , O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, COOH або COO- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл,

$\text{R}^2$  означає H,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл,  $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкілен- $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкіл, фенілетил або бензил, переважно H,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл або  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілметил, найбільш переважно H, метил або циклопропілметил,

$\text{R}^3$  означає H або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, переважно H або метил,

$\text{R}^4$  означає H або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, переважно H або метил, і

$\text{R}^5$  означає H або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, переважно H або метил,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

Кращі також зазначені вище сполуки формули 1, у якій

n означає 1, 2 або 3, переважно 2 або 3,

m означає 1, 2, 3 або 4, переважно 1, 2 або 3,

X означає  $\text{CH}_2$ , CO,  $\text{NR}^2$ , S або O,

A означає CO,

B означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає O, S,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-O}$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-S}$ ,  $\text{NR}^5$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-NR}^5$ ,  $\text{CH=CH}$  і  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,

$\text{R}^1$  означає H,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ галоалкіл, циклопропіл, циклогексил, галоген, OH, O-  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, COOH або COOMe,

$\text{R}^2$  означає H,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл або  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілметил, найбільш переважно H, метил або циклопропілметил,

$\text{R}^3$  означає H або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, переважно H або метил,

$\text{R}^4$  означає H або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, переважно H або метил, і

$\text{R}^5$  означає H або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, переважно H або метил,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

Кращі, крім того, зазначені вище сполуки формули 1, у якій

n означає 2 або 3,

m означає 1, 2 або 3,

X означає  $\text{CH}_2$ , CO,  $\text{NR}^2$ , S або O,

A означає CO,

B означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає O, S,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-O}$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-S}$ ,  $\text{NR}^5$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-NR}^5$ ,  $\text{CH=CH}$  і  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,

$\text{R}^1$  означає H, метил, етил, пропіл,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ , фтор, хлор, бром, OH, метоксигрупу, етоксигрупу, COOH або COOMe,

$\text{R}^2$  означає H, метил, етил, пропіл або циклопропілметил, переважно H або метил,

$\text{R}^3$  означає H, метил, етил або пропіл, переважно H,

$\text{R}^4$  означає H, метил, етил або пропіл, переважно H, та

$\text{R}^5$  означає H, метил, етил або пропіл, переважно H,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

Кращі, крім того, зазначені вище сполуки формули 1, у якій

n означає 2 або 3,

m означає 1, 2 або 3,

X означає  $\text{CH}_2$ , CO,  $\text{NR}^2$ , S або O,

A означає CO,

B означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає O, S,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-O}$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-S}$ ,  $\text{NR}^5$ ,  $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-NR}^5$ ,  $\text{CH=CH}$  і  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,

$\text{R}^1$  означає H, метил, етил, пропіл,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ , фтор, хлор, бром, OH, метоксигрупу, етоксигрупу, COOH або COOMe,

$\text{R}^2$  означає H, метил, етил або пропіл,

$\text{R}^3$  означає H або метил, переважно H,

$\text{R}^4$  означає H або метил, переважно H, і

$\text{R}^5$  означає H або метил, переважно H,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

Кращі далі зазначені вище сполуки формули 1, у якій

n означає 2 або 3,

m означає 1, 2 або 3,

X означає  $\text{CH}_2$ , CO,  $\text{NR}^2$ , S або O,

A означає CO,

B означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає  $\text{CH}_2\text{-O}$ ,  $\text{CH=CH}$  і  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,

$\text{R}^1$  означає H, метил, етил, пропіл,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ , фтор, хлор, бром, OH, метоксигрупу, етоксигрупу, COOH або COOMe і

$\text{R}^2$  означає H, метил, етил або пропіл,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

Кращі також зазначені вище сполуки формули 1, у якій

n означає 2 або 3,

m означає 1 або 2,

X означає  $\text{CH}_2$ , CO,  $\text{NR}^2$ , S або O,

A означає CO,

B означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає  $\text{CH}_2\text{-O}$ ,  $\text{CH=CH}$  і  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,

$\text{R}^1$  означає H, метил, етил, пропіл,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$  або  $\text{CH}_2\text{CF}_3$  і

$\text{R}^2$  означає H, метил, етил або пропіл,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

Кращі, крім того, зазначені вище сполуки формули 1, у якій

n означає 2 або 3,

m означає 1,

X означає  $\text{CH}_2$ , CO,  $\text{NR}^2$ , S або O,

A означає CO,

B означає групу із двома зв'язками, вибрану із групи, що включає  $\text{CH}_2\text{-O}$ ,  $\text{CH=CH}$  і  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,

$\text{R}^1$  означає H, метил або  $\text{CF}_3$  і

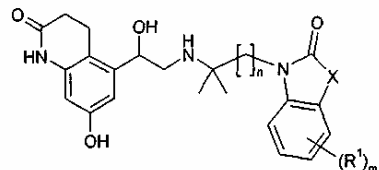
$\text{R}^2$  означає H або метил,

необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

Кращі також зазначені вище сполуки формули 1, у якій X означає  $\text{NR}^2$  або O, де  $\text{R}^2$  має зазначені вище значення, переважно H або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, більш переважно H, метил, етил або пропіл, найбільш переважно H або метил, необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологі-

У кращому варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки формули 1.2, у якій  $n$ ,  $m$ ,  $X$  і  $R^1$  можуть мати зазначені вище значення, необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

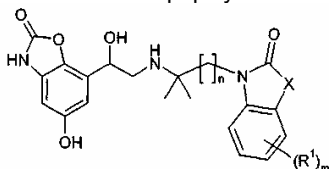
Сполуки формули 1, у якій А означає CO, а В означає CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, відрізняються тим, що вони відповідають загальній формулі 1.3



1.3.

У кращому варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки формули 1.3, у якій n, m, X і R<sup>1</sup> можуть мати зазначені вище значення, необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

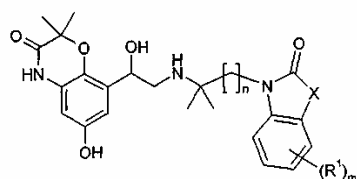
Сполуки формули 1, у якій А означає CO, а В означає O, відрізняються тим, що вони відповідають загальній формулі 1.4



1.4.

У кращому варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки формули 1.4, у якій n, m, X і R<sup>1</sup> можуть мати зазначені вище значення, необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

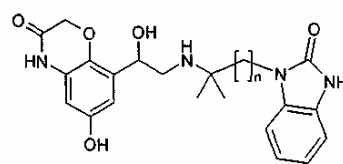
Сполуки формули 1, у якій А означає CO, В означає CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-O, а R<sup>3</sup>, відповідно R<sup>4</sup> означає метил, відрізняються тим, що вони відповідають загальній формулі 1.5



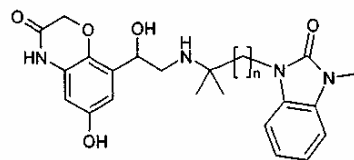
1.5.

У кращому варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються сполуки формули 1.5, у якій n, m, X і R<sup>1</sup> можуть мати зазначені вище значення, необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

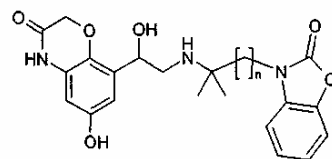
До особливо кращих належать далі сполуки формули 1, вибрані із групи, що включає



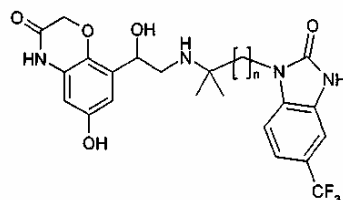
1a,



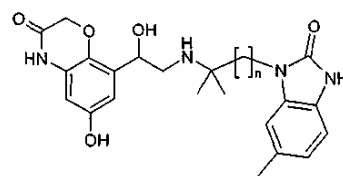
1b,



1c,



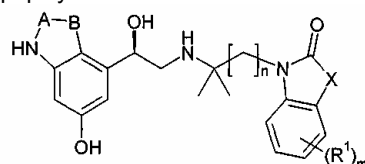
1d,



1e,

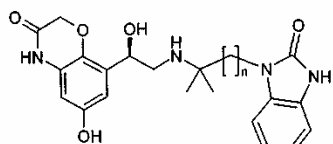
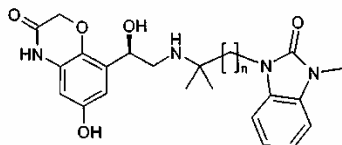
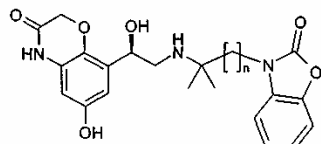
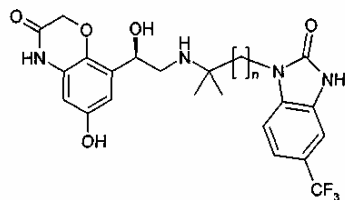
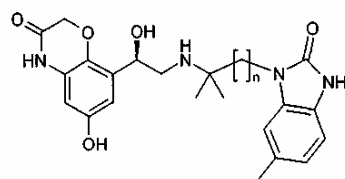
де у формулі 1a n означає 2 або 3, а у формулах 1b, 1c, 1d і 1e n означає 2, і представлені необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу в ньому пропонуються зазначені вище нові сполуки формули 1 у вигляді окремих оптичних ізомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів. Особливо кращі при цьому сполуки формули 1 у вигляді чистих енантіомерів, а особливе значення відповідно до винаходу мають R-енантіомери сполук формули 1. R-енантіомери сполук формули 1 можна представити загальною формулою R-1



R-1,

у якій індекси n і m та залишки A, B, X і R<sup>1</sup> можуть мати зазначені вище значення. Особливо кращі при цьому сполуки формули R-1, вибрані із групи, що включає

**R-1a,****R-1b,****R-1c,****R-1d,****R-1e,**

де у формулах R-1a і R-1c  $n$  означає 2 або 3, а у формулах R-1b, R-1d і R-1e  $n$  означає 2, і представлені необов'язково у вигляді окремих енантіомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, необов'язково у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

Методи розділення рацематів на індивідуальні енантіомери відомі з рівня техніки й аналогічним чином можуть використовуватися для одержання чистих R-, відповідно S-енантіомерів сполук формули 1.

Наступним об'єктом даного винаходу є вищевказані нові сполуки формули 1 як лікарські засоби. Даний винахід стосується далі застосування вищевказаних сполук формули 1 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів.

В кращому варіанті даний винахід стосується застосування вищевказаних сполук формули 1 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, вибраних із групи, що включає обструктивні захворювання легень різного генезу, емфіземи легень різного генезу, рестриктивні захворювання легень, інтерстиціальні захворювання легень, кістозний

фіброз, бронхіти різного генезу, бронхоектазії, респіраторний дистрес-синдром у дорослих (РДСД) і усі форми набряку легень.

Краще застосування сполук формули 1 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування обструктивних захворювань легень, вибраних із групи, що включає хронічне обструктивне захворювання легень (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 сполук формули 1 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування емфізем легень, причиною яких є ХОЗЛ або дефіцит інгібіторів  $\alpha$ 1-протеїнази.

Краще далі застосування сполук формули 1 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування рестриктивних захворювань легень, вибраних із групи, що включає алергічний альвеоліт, викликані професійними шкідливостями рестриктивні захворювання легень, такі як асбестоз або силікоз, і рестрикцію внаслідок пухлин легень, таких, наприклад, як лімфангіоз (Lymphangiosis carcinomatosa), бронхоальвеолярний рак і лімфоми.

Краще далі застосування сполук формули 1 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування інтерстиціальних захворювань легень, вибраних із групи, що 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 легень (ІФЛ).

Краще далі застосування сполук формули 1 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування кістозного фіброзу, відповідно муковісцидозу.

Краще далі застосування сполук формули 1 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування бронхітів, таких, наприклад, як бронхіт внаслідок бактеріальної або вірусної інфекції, алергічний бронхіт і токсичний бронхіт.

Краще далі застосування сполук формули 1 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування бронхоектазій.

Краще далі застосування сполук формули 1 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування РДСД.

Краще далі застосування сполук формули 1 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування набряків легень, наприклад, токсичного набряку легень після аспірації або вдихання токсичних речовин і чужорідних речовин.

В особливо кращому варіанті даний винахід стосується застосування пропонуваного у ньому сполук формули 1 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування астми або ХОЗЛ. Особливе значення має далі зазначене

вище застосування пропонується у винаході сполук формули 1 для одержання лікарського засобу, призначеного для однократного на добу застосування при лікуванні запальних і обструктивних захворювань дихальних шляхів, найбільш переважно 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 одну або декілька вищевказаних сполук загальної формули I. 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 одну або декілька вищевказаних сполук загальної формули 1.

Наступним об'єктом даного винаходу є вищевказані сполуки формули 1. у вигляді їх кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими (прийнятними) кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

Під кислотно-адитивними солями з фармакологічно нешкідливими (прийнятними) кислотами при цьому маються на увазі, наприклад, солі, вибрані із групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідробензоат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідро-и-толуолсульфонат, переважно гідрохлорид, гідробромід, гідросульфат, гідрофосфат, гідротартрат і гідрометансульфонат.

Під терміном "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл" (у тому числі й коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, а під терміном "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл" маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкільні групи з 1-4 атомами вуглецю. Кращі при цьому алкільні групи з 1-4 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати метил, етил, к-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил або гексил. Для позначення подібних груп у деяких випадках використовуються також відповідні їм скорочені назви Me, Et, н-Pr, ізо-Pr, н-Bu, ізо-Bu, трет-Bu і т.д. Якщо не зазначено інше, то до поняття "пропіл", "бутил", "пентил" і "гексил" включені також всі можливі ізомерні форми кожного з таких залишків. Так, наприклад, до поняття "пропіл" включений н-пропіл та ізопропіл, до поняття "бутил" включений ізобутил, втор-бутил і трет-бутил і т.д.

Під алкіленовими групами згідно з даним винаходом маються на увазі місткові алкільні групи, тобто алкільні групи, з'єднані із двома іншими групами.

Під терміном "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл" (у тому числі й коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкенільні групи з 2-6 атомами вуглецю, а під терміном "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкеніл" маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкенільні групи з 2-4 атомами вуглецю та із принаймні одним подвійним зв'язком. Кращі алкенільні групи з 2-4 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати етеніл або вініл,

пропеніл, бутеніл, пентеніл або гексеніл. Якщо не зазначено інше, то до перерахованих вище понять "пропеніл", "бутеніл", "пентеніл" і "гексеніл" включені також всі можливі ізомерні форми кожного із цих залишків. Так, наприклад, до поняття "пропеніл" включені 1-пропеніл і 2-пропеніл, до поняття "бутеніл" включені 1-, 2- та 3-бутеніл, 1-метил-1-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл і т.д.

Під терміном "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкініл" (у тому числі й коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкінільні групи з 2-6 атомами вуглецю, а під терміном "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкініл" маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкінільні групи з 2-4 атомами вуглецю й з принаймні одним потрібним зв'язком. Кращі алкінільні групи з 2-4 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати етиніл, пропініл, бутініл, пентініл або гексиніл. Якщо не зазначено інше, то до перерахованих вище понять "пропініл", "бутініл", "пентініл" і "гексиніл" включені також всі можливі ізомерні форми кожного із цих залишків. Так, наприклад, до поняття "пропініл" включені 1-пропініл і 2-пропініл, до поняття "бутініл" включені 1-, 2- та 3-бутініл, 1-метил-1-пропініл, 1-метил-2-пропініл і т.д.

Під терміном "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл" (у тому числі й коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі циклічні алкільні групи з 3-6 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати циклопропіл, циклопентил або циклогексил. Якщо не зазначено інше, то циклічні алкільні групи можуть бути заміщені одним або декількома залишками, вибраними із групи, що включає метил, етил, ізопропіл, трет-бутил, гідроксигрупу, фтор, хлор, бром та йод. Під алкіленциклоалкільними групами маються на увазі циклоалкільні групи, приєднані через алкіленовий місток. До таких груп належать насамперед циклопропілметил.

Під терміном "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкіл" (у тому числі й коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, заміщені одним або декількома атомами галогену. Під терміном "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галоалкіл" маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкільні групи з 1-4 атомами вуглецю, заміщені одним або декількома атомами галогену. Кращі при цьому галоалкільні групи з 1-4 атомами вуглецю. До кращих атомів галогену належать фтор і хлор, найбільш кращий серед яких фтор. Як приклад таких груп можна назвати CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Під терміном "C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арил" (у тому числі й коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі ароматичні цикли, які можуть містити від 6 до 10 атомів вуглецю. Як приклад при цьому можна назвати феніл або нафтил. Під алкіленаарильними групами маються на увазі арильні групи, приєднані через алкіленовий місток. До таких груп належать насамперед бензил.

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.

Сполуки загальної формули 1 можуть містити кислотні групи, переважно карбоксильні групи, і/або основні групи, такі, наприклад, як функціона-



льні аміногрупи. З урахуванням цього сполуки загальної формули 1 можуть бути представлені у вигляді внутрішніх солей, у вигляді солей з фармацевтично прийнятними неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, сульфенова кислота, або органічними кислотами (такими, наприклад, як малеїнова кислота, фумарова кислота, лимонна кислота, винна кислота або оцтова кислота), або у вигляді солей з фармацевтично прийнятними основами, такими як гідроксиди або карбонати лужних або лужноземельних металів, гідроксиди цинку або амонію або органічні аміни, наприклад, діетиламін, триетиламін, триетаноламін і інші.

Сполуки формули 1 можна, як вказувалося вище, переводити в їх солі, насамперед для фармацевтичного застосування - у їх фізіологічно сумісні та фармакологічно прийнятні солі. Такі солі, з одного боку, можуть являти собою фізіологічно сумісні та фармакологічно прийнятні кислотно-адитивні солі сполук формули 1 з неорганічними або органічними кислотами. Для одержання кислотно-адитивних солей може використовуватися, наприклад, соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, метансульфенова кислота, оцтова кислота, фумарова кислота, бурштинова кислота, молочна кислота, лимонна кислота, винна кислота або малеїнова кислота. Крім цього можливо також використання сумішей вищевказаних кислот. Для одержання солей сполуки формули 1 з лужними та лужноземельними металами краще використовувати гідроксиди та гідриди лужних і лужноземельних металів, особливо краще гідроксиди та гідриди лужних металів, насамперед натрію та калію, найбільш краще гідроксид натрію та гідроксид калію.

Сполуки формули 1 можна при необхідності переводити в їх солі, насамперед для фармацевтичного застосування - у їх фармакологічно нешкідливі кислотно-адитивні солі з неорганічною або органічною кислотою. Для одержання таких кислотно-адитивних солей може використовуватися, наприклад, бурштинова кислота, бромистоводнева кислота, оцтова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, метансульфенова кислота, молочна кислота, фосфорна кислота, соляна кислота, сірчана кислота, винна кислота або лимонна кислота. Крім цього можливо також використання сумішей вищевказаних кислот.

Об'єктом винаходу є відповідні, пропоновані в ньому сполуки, необов'язково у вигляді окремих оптичних ізомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, у вигляді таутомерів, а також у вигляді вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей з фармацевтично нешкідливими кислотами, таких, зокрема, як кислотно-адитивні солі з галогеноводневими кислотами, наприклад, хлористо- або бромистоводневою кислотою, або з органічними кислотами, такими, наприклад, як щавлева, фумарова, дигліколева або метансульфенова кислота.

Пропоновані у винаході сполуки можуть бути представлені у вигляді рацематів, однак їх можна одержувати й у вигляді чистих енантіомерів, тобто у (R)- або (S)-формі. Кращі сполуки представлені у

вигляді рацематів, відповідно у вигляді (R)-енантіомерів.

Пропоновані у винаході сполуки можна одержувати аналогічно до вже відомих з рівня техніки способів. Придатні для одержання пропонованих у винаході сполук способи відомі, наприклад, з патентів US 4460581 та US 4154829, вміст яких щодо цього в повному обсязі включене в даний опис як посилання.

Нижче даний винахід більш докладно розглянутий на прикладах, які, однак, носять винятково ілюстративний характер і не обмежують його обсяг наведеними в них поясненнями.

#### Приклади

#### Синтез проміжних сполук

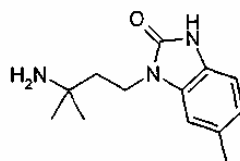
Проміжна сполука 1: трет-Бутиловий ефір (3-аміно-3-метилбутил)карбамінової кислоти

23,6 г (117 ммоль) трет-бутилового ефіру (1,1-диметил-3-оксопропіл)карбамінової кислоти в 700 мл розчину аміаку в етанолі обробляють у присутності 3,5 г нікелю Ренея при кімнатній температурі та при тиску водню 3 бар до повної за даними аналізу тонкошаровою хроматографією витрати едукту. Потім каталізатор відфільтровують і шляхом відгону видаляють розчинник. Таким шляхом одержують темно-зелене масло.

Вихід: 22,7 г (96%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 203$ .

Проміжна сполука 2: 1-(3-аміно-1,1-диметилпропіл)-6-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он



а) трет-Бутиловий ефір [3-метил-3-(5-метил-2-нітрофеніламіно)бутил]карбамінової кислоти

2,0 г (12,9 ммоль) 3-фтору-4-нітротолуолу, 2,6 г (13,0 ммоль) трет-бутилового ефіру (3-аміно-3-метилбутил)карбамінової кислоти та 2,3 г (16,8 ммоль) карбонату калію перемішують протягом ночі при кімнатній температурі в 20 мл ДМФ. Потім відганяють розчинник і залишок змішують із етилацетатом. Після цього знову промивають водою, сушать над сульфатом натрію та видаляють розчинник. Таким шляхом одержують 4,8 г жовтого масла.

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 338$ .

б) трет-Бутиловий ефір [3-(2-аміно-5-метилфеніламіно)-3-метилбутил]карбамінової кислоти

4,71 г (14,0 ммоль) трет-бутилового ефіру [3-метил-3-(5-метил-2-нітрофеніламіно)бутил]карбамінової кислоти розчиняють в 110 мл метанолу та гідрують у присутності 340 мг паладію на вугіллі (10%-вого) при кімнатній температурі. Після цього каталізатор відокремлюють і відганяють розчинник. Таким шляхом одержують коричневу тверду речовину.

Вихід: 3,72 г (87%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 308$ .

в) трет-Бутиловий ефір [3-метил-3-(6-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)бутил]карбамінової кислоти

1,76 г (5,7 ммоль) трет-бутилового ефіру [3-(2-аміно-5-метилфеніламіно)-3-метилбутил]карбамінової кислоти розчиняють в 35 мл ТГФ, змішують із 2,1 г (12,7 ммоль) 1,1'-карбонілди(1,2,4-триазолу) і залишають перемішуватися на ніч.

Потім відганяють розчинник і залишок розчиняють в етилацетаті. Розчин послідовно промивають розчином гідросульфату калію та розчином хлориду натрію й сушать над сульфатом натрію. Залишок хроматографують (силікагель, дихлорметан з 0-16% суміші метанол/аміак у співвідношенні 9:1) і одержаний таким шляхом сирий продукт розмішують з діетиловим ефіром. Таким шляхом одержують світло-жовту тверду речовину.

Вихід: 1,12 г (59%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 334$ .

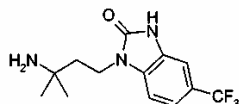
г) 1-(3-аміно-1,1-диметилпропіл)-6-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

Розчин 1,50 г (4,5 ммоль) трет-бутилового ефіру [3-метил-3-(6-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)бутил]карбамінової кислоти в 100 мл діоксану змішують із 10 мл 4-молярної соляної кислоти в діоксані й потім нагрівають до 90°C з витримуванням при цій температурі протягом 90 хв, що супроводжується випаданням білого осаду. Після охолодження до кімнатної температури відганяють розчинник і залишок розмішують у діетиловому ефірі. Таким шляхом одержують білу тверду речовину.

Вихід: 1,04 г (86%, гідрохлорид).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 234$ .

Проміжна сполука 3: 1-(3-аміно-3-метилбутил)-5-трифторметил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он



а) трет-Бутиловий ефір [3-метил-3-(2-нітро-4-трифторметилфеніламіно)бутил]карбамінової кислоти

Зазначену сполуку одержують аналогічно стадії 2а) одержання проміжної сполуки 2 з у цілому 3,25 г (15,5 ммоль) 1-фтор-2-нітро-4-трифторметилбензолу та 2,74 г (13,5 ммоль) трет-бутилового ефіру [3-(2-аміно-4-трифторметилфеніламіно)бутил]карбамінової кислоти.

Вихід: 6,1 г жовтого масла.

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 392$ .

б) трет-Бутиловий ефір [3-(2-аміно-4-трифторметилфеніламіно)-1,1-диметилпропіл]карбамінової кислоти

6,10 г (15,6 ммоль) трет-бутилового ефіру [3-метил-3-(2-нітро-4-трифторметилфеніламіно)бутил]карбамінової кислоти гідрують аналогічно стадії 2б) одержання проміжної сполуки 2.

Вихід: 5,05 г (90%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 362$ .

в) трет-Бутиловий ефір [1,1-диметил-3-(2-оксо-5-трифторметил-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіл]карбамінової кислоти

5,00 г (13,8 ммоль) трет-бутилового ефіру [3-(2-аміно-4-трифторметилфеніламіно)-1,1-диметилпропіл]карбамінової кислоти та 6,73 г (41,5 ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу піддають взаємодії між собою та наступній переробці аналогічно стадії 2в) одержання проміжної сполуки 2. Таким шляхом одержують білу тверду речовину.

Вихід: 4,18 г (78%).

Мас-спектроскопія:  $[M-H]^+ = 386$ .

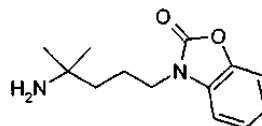
г) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-5-трифторметил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

Зазначену сполуку одержують аналогічно стадії 2г) одержання проміжної сполуки 2 з 2,89 г (7,5 ммоль) трет-бутилового ефіру [1,1-диметил-3-(2-оксо-5-трифторметил-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіл]карбамінової кислоти.

Вихід: 1,60 г (66%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 288$ .

Проміжна сполука 4: 3-(3-аміно-3-метилбутил)-3Н-бензооксазол-2-он



а) 1-йод-4-метилнітропентан

До 26,0 г (177 ммоль) 1-метил-4-нітропентан-1-олу та 52,8 г (352 ммоль) йодиду натрію в 350 мл ацетонітрилу по краплях додають розчин 44,7 мл (352 ммоль) хлортриметилсилану в 50 мл ацетонітрилу. Потім нагрівають до 50°C з витримуванням при цій температурі протягом 4 год., після чого відганяють розчинник і залишок змішують із 500 мл діетилового ефіру. Далі послідовно промивають водою, розчином тіосульфату натрію та розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію та концентрують. Таким шляхом одержують 34,2 г червоного масла.

б) 3-(3-метил-3-нітробутил)-3Н-бензооксазол-2-он

До розчину 4,50 г (33,3 ммоль) бензооксазол-2-ону в 50 мл ДМФ порціями додають 1,70 г (42,5 ммоль) гідриду натрію (60%-вого), підтримуючи при цьому температуру шляхом охолодження нижче 0°C. Після перемішування протягом години по краплях додають розчин 9,61 г (37,4 ммоль) 1-йод-4-метил-4-нітропентану в 20 мл ДМФ таким чином, щоб температура не піднімалася вище 5°C. Потім суміш залишають перемішуватися на ніч при кімнатній температурі, після чого відганяють розчинник. Залишок розчиняють в етилацетаті, послідовно промивають водою та розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію та концентрують. Таким шляхом одержують 11,0 г масла.

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 265$ .

в) 3-(3-аміно-3-метилбутил)-3Н-бензооксазол-2-он

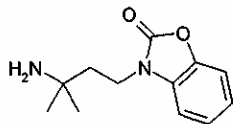
11,0 г 3-(3-метил-3-нітробутил)-3Н-бензооксазол-2-ону, одержаного на попередній стадії, розчиняють в 130 мл етанолу та гідрують протягом 20 год. при тиску 5 бар у присутності нікелю Ренея як каталізатора. Потім каталізатор відфільтровують і з фільтрату видаляють розчинник. Після цього змішують із 10%-вим розчином соляної кислоти в етанолі, відганяють розчинник і залишок розмішують у суміші ацетон/діетиловий

ефір. Таким шляхом одержують білу тверду речовину.

Вихід: 6,0 г (77% за двома стадіями, гідрохлорид).

Інтервал температур плавлення: 145-147°C.

Проміжна сполука 5: 3-(3-аміно-3-метилбутил)-3Н-бензооксазол-2-он



а) трет-Бутиловий ефір [1,1-диметил-3-(2-оксобензооксазол-3-іл)пропіл]карбамінової кислоти

4,0 г (29,6 ммоль) бензооксазол-2-ону розчиняють в 40 мл N,N'-диметилпропіленсечовини та охолоджують за допомогою льодяної бані. До цього розчину в атмосфері захисного газу порціями додають 897 мг (35,5 ммоль) гідриду натрію (95%-вого). Потім реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури й після цього перемішують ще протягом години. Далі додають 9,85 г (44,4 ммоль) трет-бутилового ефіру (3-аміно-1,1-диметилпропіл)карбамінової кислоти та 1,97 г (5,3 ммоль) тетрабутиламоніййодиду та залишають перемішуватися на ніч. Потім реакцію припиняють обережним додаванням розчину гідрокарбонату натрію. Після цього змішують із етилацетатом, водну фазу відокремлюють і знову екстрагують її етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію та концентрують. Залишок очищають колонковою хроматографією (силікагель, петролейний ефір/етилацетат у співвідношенні 7:3), одержуючи необхідний продукт у вигляді ма-сла.

Вихід 4,1 г (43%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 321$ .

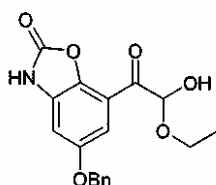
б) 3-(3-аміно-3-метилбутил)-3Н-бензооксазол-2-он

До розчину 4,0 г (12,5 ммоль) трет-бутилового ефіру [1,1-диметил-3-(2-оксобензооксазол-3-іл)пропіл]карбамінової кислоти в 110 мл дихлорметану при кімнатній температурі по краплях додають 18 мл трифтороцтової кислоти. Суміш залишають перемішуватися на ніч, після чого відганяють розчинник. Масло, яке залишилося, розмішують у діетиловому ефірі, що супроводжується випаданням в осад твердої речовини, яку відфільтровують. Після повторного розмішування з діетиловим ефіром і фільтрації одержують тверду речовину бежевого кольору.

Вихід: 3,63 г (65%, трифторацетат).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 221$ .

Проміжна сполука 6: 5-бензилокси-7-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-3Н-бензооксазол-2-он



а)

1-(5-бензилокси-2-гідрокси-3-нітрофеніл)етанон

До розчину 81,5 г (0,34 моль) 1-(5-бензилокси-2-гідроксифеніл)етанону (відомого з US 4460581) в 700 мл оцтової кислоти при охолодженні за допомогою льодяної бані по краплях додають 18 мл димлячої азотної кислоти таким чином, щоб температура не піднімалася вище 20°C. Після цього реакційну суміш протягом двох годин перемішують при кімнатній температурі, зливають у суміш води з льодом та фільтрують. Продукт перекристалізують в ізопропанолі, відокремлюють вакуум-фільтрацією та промивають ізопропанолом і діізопропіловим ефіром.

Вихід: 69,6 г (72%).

Мас-спектроскопія  $[M+H]^+ = 288$ .

б)

1-(3-аміно-5-бензилокси-2-гідроксифеніл)етанон

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

Вихід: 60,0 г (96%).

Значення  $R_f = 0,45$  (дихлорметан на силікагелі).

в) 7-ацетил-5-бензилокси-3Н-бензооксазол-2-он

У розчин 121 г (0,47 моль) 1-(3-аміно-5-бензилокси-2-гідроксифеніл)етанону в 800 мл піридину при 20-40°C вводять 52 г (0,53 моль) фосгену. Потім реакційну суміш нагрівають до 50°C з витриманням при цій температурі протягом 2 год., після чого зливають на лід і підкисляють концентрованою соляною кислотою. Таким шляхом одержують червоно-коричневу тверду речовину, яку повторно перекристалізують в етанолі з додаванням активованого вугілля.

Вихід: 67,5 г (50,6%).

Інтервал температур плавлення: 163-166°C.

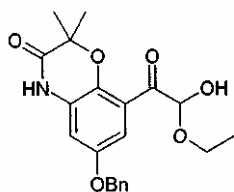
г) 5-бензилокси-7-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-3Н-бензооксазол-2-он

20 г (71 ммоль) 7-ацетил-5-бензилокси-3Н-бензооксазол-2-ону та 8 г (72 ммоль) діоксиду селену протягом 8 год. перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником у присутності активованого вугілля в 100 мл діоксану та 3,1 мл води. Тверду речовину відфільтровують, відганяють розчинник і залишок змішують із 50 мл етанолу. Після цього суміш протягом 15 хв кип'ятять зі зворотним холодильником і потім фільтрують через активоване вугілля. Тверду речовину, яка випала в осад при охолодженні, через 3 год. відокремлюють вакуум-фільтрацією та промивають етанолом і діетиловим ефіром.

Вихід: 7 г (29%).

Інтервал температур плавлення: 140-143°C.

Проміжна сполука 7: 6-бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



а) N-(3-ацетил-5-бензилокси-2-гідроксифеніл)-2-бром-2-метилпропіонамід

До розчину 5,15 г (20 ммоль) 1-(3-аміно-5-бензилокси-2-гідроксифеніл)етанону в 20 мл піридину при 5-20°C по краплях додають 4,64 г (25 ммоль) 2-бром-2-метилпропіонілхлориду. Після завершення додавання цієї сполуки суміш перемішують протягом 15 хв, змішують із сумішшю води з льодом та 100 мл етилацетату та підкисляють концентрованою соляною кислотою. Органічну фазу відокремлюють, промивають водою та сушать над сульфатом натрію. Після відгону розчинника одержаний залишок викристалізують у суміші діетиловий ефір/петролейний ефір.

Вихід: 6,8 г (84%).

Інтервал температур плавлення: 88-90°C.

б) 8-ацетил-6-бензилокси-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

6,60 г (16,2 ммоль) N-(3-ацетил-5-бензилокси-2-гідроксифеніл)-2-бром-2-метилпропіонамід та 2,76 г (20 ммоль) карбонату калію протягом 1 год. перемішують в 70 мл ацетонітрилу при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією, фільтрат концентрують і залишок змішують із 30 мл етилацетату. Після повторної фільтрації та відгону розчинника сирий продукт викристалізують у невеликій кількості метанолу.

Вихід: 1,00 г (19%).

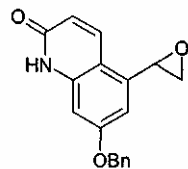
Мас-спектроскопія  $[M+H]^+ = 326$ .

Інтервал температур плавлення: 148-150°C.

в) 6-бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

Зазначену сполуку одержують із 8-ацетил-6-бензилокси-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону аналогічно проміжній сполуці 6 описаним у прикладі 6г) способом.

Проміжна сполука 8: 7-бензилокси-5-оксираніл-1Н-хінолін-2-он



а) 2-ацетил-4-бензилокси-6-нітрофеніловий ефір трифторметансульфонової кислоти

92,7 мл (660 ммоль) триетиламіну при -10°C додають до 90 г (313 ммоль) 1-(5-бензилокси-2-гідроксі-3-нітрофеніл)етанону в 940 мл дихлорметану. Потім повільно по краплях додають розчин 65 мл (394 ммоль) трифторметансульфонового ангідриду в 40 мл дихлорметану. Після 15-хвилинного перемішування при -5°C реакцію припиняють шляхом обережного додавання 400 мл розчину хлориду амонію та 400 мл розчину гідрокарбонату натрію. Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом натрію та концентрують.

Залишок розчиняють в 150 мл діетилового ефіру й потім осаджують додаванням 800 мл гексану. Тверду речовину відфільтровують, суспендують у суміші діетиловий ефір/гексан і знову відокремлюють вакуум-фільтрацією.

Вихід: 118 г (90%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 420$ .

б) Метиловий ефір 3-(2-ацетил-4-бензилокси-6-нітрофеніл)акрилової кислоти

До розчину 100 г (238 ммоль) 2-ацетил-4-бензилокси-6-нітрофенілового ефіру трифторметансульфонової кислоти в 360 мл діоксану додають 5,88 г (6,42 ммоль) трис-(добензиліденацетон)дипаладію, 3,50 г (12,01 ммоль) тетрафторборату три-трет-бутилфосфонію, 81,2 мл (371 ммоль) дициклогексилметиламіну, 105,8 г (286 ммоль) тетрабутиламмоніййодиду та 32,6 мл (362 ммоль) метилакрилату. Потім реакційну суміш протягом 2 год. перемішують при 80°C в атмосфері азоту у присутності 100 г молекулярного сита (4 ангстрем) і після цього змішують із 2 л діетилового ефіру та 500 г силікагелю. Через 10 хв силікагель відокремлюють вакуум-фільтрацією, після чого знову промивають діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази послідовно промивають 1н. соляною кислотою, розчином карбонату натрію та розчином хлориду натрію. Потім відганяють розчинник, залишок викристалізують в етанолі та відфільтровують тверду речовину, яку промивають етанолом.

Вихід: 32,2 г (38%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 356$ .

в) 5-ацетил-7-бензилокси-3,4-дигідро-1Н-хінолін-2-он

5,0 г (14,07 ммоль) метилового ефіру 3-(2-ацетил-4-бензилокси-6-нітрофеніл)акрилової кислоти змішують із 100 мл етанолу та гідрують у присутності нікелю Ренея як каталізатора при тиску 4 бар. Потім каталізатор відокремлюють і фільтрат підкисляють 15 мл 2н. соляної кислоти. Продукт, який викристалізувався, відокремлюють вакуум-фільтрацією та сушать.

Вихід: 1,0 г (24%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 296$ .

г) 5-ацетил-7-бензилокси-1Н-хінолін-2-он

13,0 г (44 ммоль) 5-ацетил-7-бензилокси-3,4-дигідро-1Н-хінолін-2-ону суспендують в 130 мл діоксану та змішують із 15,0 г (66 ммоль) 2,3-дихлор-5,6-диціанобензохінону. Потім суміш протягом 30 хв кип'ятять зі зворотним холодильником, після чого охолоджують до кімнатної температури й перемішують ще протягом 2 год. Тверду речовину відфільтровують, промивають діоксаном і розчиняють в 600 мл суміші дихлорметан/метанол (у співвідношенні 9:1). Одержаний розчин промивають розчином гідрокарбонату натрію, сушать над сульфатом натрію та концентрують. Після цього залишок суспендують у метанолі, суспензію фільтрують і осад на фільтрі сушать.

Вихід: 8,3 г (64%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 294$ .

д) 7-бензилокси-5-(2-хлорацетил)-1Н-хінолін-2-он

7,0 г (23,9 ммоль) 5-ацетил-7-бензилокси-1Н-хінолін-2-ону та 19,0 г (54,6 ммоль) бензилтриметиламмонійдихлорйодату при 65°C перемішують в

43 мл оцтової кислоти, 7 мл води та 147 мл дихлоретану. Через 4,5 год. реакцію припиняють додаванням 400 мл розчину карбонату натрію та 50 мл 5%-вого розчину сульфату натрію. Компоненти, які не розчинилися, відокремлюють фільтрацією, промивають водою та сушать.

Вихід: 6,0 г (77%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 328$ .

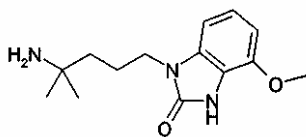
е) 7-бензилокси-5-оксираніл-1Н-хінолін-2-он

6,0 г (18,3 ммоль) 7-бензилокси-5-(2-хлорацетил)-1Н-хінолін-2-ону додають до 150 мл тетрагідрофурану та при 0-5°C змішують із 434 мг (19,9 ммоль) борогідриду літію. Потім суміш перемішують протягом 30 хв, після чого додають 43 мл 2,5-молярного розчину гідроксиду натрію та продовжують перемішувати ще протягом 4 год. при нагріванні до кімнатної температури. Далі суміш змішують із розчином хлориду натрію, фільтрують і знову екстрагують сумішшю етилацетат/тетрагідрофуран (у співвідношенні 1:1). Відфільтровану тверду речовину й органічні фази поєднують і видаляють розчинник. Залишок суспендують у метанолі, суспензію піддають вакуум-фільтрації й осад на фільтрі сушать.

Вихід: 4,8 г (89%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 294$ .

Проміжна сполука 9: 1-(3-аміно-3-метилбутил)-4-метокси-1,3-дигідробензоімідазол-2-он



а) 4-метил-4-нітропентан-1-ол

50 г (0,285 моль) метилового ефіру 4-метил-4-нітропентанової кислоти розчиняють у суміші ТГФ/етанол, взятих у співвідношенні 6:4 (1000 мл). Одержаний розчин охолоджують до -10°C і змішують із 24,2 г (0,571 моль) хлориду літію. Потім порціями додають 21,6 г (0,571 моль) борогідриду літію. Після цього суміш перемішують протягом 30 хв при -10°C і потім залишають на ніч нагріватися до кімнатної температури. Далі реакційну суміш перемішують протягом 6 год. при 60°C, після чого залишають перемішуватися на ніч при кімнатній температурі. Потім змішують із водою та додаванням розведеної соляної кислоти значення рН установлюють на 6. Після цього відганяють розчинник і залишок змішують із водою. Далі екстрагують дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивають водою та розчином хлориду амонію й сушать над сульфатом натрію. Після видалення розчинника одержують продукт у вигляді жовтого масла.

Вихід: 40,0 г (95%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 148$ .

б) 1-йод-4-метил-4-нітропентан

До 40 г (0,272 моль) 4-метил-4-нітропентан-1-олу та 81,5 г (0,544 моль) йодиду натрію в 350 мл ацетонітрилу при кімнатній температурі по краплях додають 70 мл (0,544 моль) триметилхлорсилану. Потім реакційну суміш фільтрують, концентрують і змішують із діетиловим ефіром. Органічну фазу промивають розчином бісульфату натрію та водою,

сушать і видаляють розчинник. Одержаний таким шляхом продукт являє собою жовте масло.

Вихід: 56,0 г (80%).

Мас-спектроскопія:  $[M-NO_2]^+ = 211$ .

в) 2-метокси-6-нітрофеніламін

До розчину 25 г (0,162 моль) 2-аміно-3-нітрофенолу в 200 мл ДМФ додають 85%-вий розчин гідроксиду калію (11,7 г, 0,179 моль). Після цього по краплях додають 11,1 мл (0,178 моль) йодметану й залишають перемішуватися на ніч при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш зливають на лід і перемішують протягом години. Продукт, який випав в осад, відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід: 23,8 г (87%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 169$ .

г) Етиловий ефір (2-метокси-6-нітрофеніл)карбаїнової кислоти

До розчину 23,8 г (0,142 моль) 2-метокси-6-нітрофеніламіну в 300 мл ТГФ при кип'ятінні зі зворотним холодильником по краплях додають 17,1 мл (0,141 моль) трихлорметилхлорформіату, після чого перемішують протягом 4 год. при цій же температурі. Потім відганяють розчинник і залишок розмішують із ізопропанолом, що супроводжується випаданням в осад жовтої твердої речовини.

Вихід: 25,0 г (73%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 241$ .

д) Етиловий ефір (2-аміно-6-метоксифеніл)карбаїнової кислоти

25,0 г (0,104 моль) етилового ефіру (2-метокси-6-нітрофеніл)карбаїнової кислоти розчиняють в 400 мл метанолу. Потім додають 116,4 г (0,516 моль)  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  і протягом 3 год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Далі реакційну суміш концентрують, змішують із розчином карбонату натрію та фільтрують. Водну фазу знову екстрагують дихлорметаном і об'єднані органічні фази промивають розчином хлориду натрію, сушать і концентрують. Залишок, що викристалізувався при стоянні, розмішують із ізопропанолом.

Вихід: 13,0 г (59%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 211$ .

є) Етиловий ефір 7-метокси-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-карбонової кислоти

13,0 г (0,062 моль) етилового ефіру (2-аміно-6-метоксифеніл)карбаїнової кислоти та 10,3 мл (0,074 моль) триетиламіну в 100 мл дихлорметану при охолодженні льодом додають до розчину 8,20 мл (0,068 моль) трихлорметилхлорформіату в 50 мл дихлорметану. Після 4-годинного перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш зливають на лід і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать і видаляють розчинник. Залишок розмішують у діетиловому ефірі.

Вихід: 9,0 г (62%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 237$ .

є) 4-метокси-1-(3-метил-3-нітробутил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

4,0 г (17 ммоль) етилового ефіру 7-метокси-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-карбонової кислоти в ДМФ при охолодженні за допомогою льодяної бані змішують із 85%-вим розчином гідроксиду калію (3,3 г, 51 ммоль). Через 30 хв додають розчин 5,2 г (21 ммоль) 1-йод-4-метил-4-нітропентану

в ДМФ і залишають перемішуватися на ніч при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать і видаляють розчинник. Масло, яке залишилося, очищають хроматографією на силікагелевій колонці (градієнтне елюювання сумішшю циклогексан/етилацетат).

Вихід: 0,5 г (8%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 366$ .

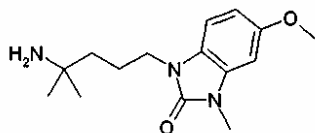
ж) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-4-метокси-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

1,4 г (4,8 ммоль) 4-метокси-1-(3-метил-3-нітробутил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону розчиняють у метанолі та гідрують у присутності нікелю Ренея при тиску 3 бар. Потім каталізатор відокремлюють, відганяють розчинник і залишок розчиняють у розчині соляної кислоти в етанолі. Після цього відганяють розчинник і тверду речовину, яка залишилася, розмішують із ізопропанолом.

Вихід: 0,6 г (42%, гідрохлорид).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 300$ .

Проміжна сполука 10: 1-(3-аміно-3-метилбутил)-5-метокси-3-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он



а) (5-метокси-2-нітрофеніл)метиламін

До 14,3 г (83,56 ммоль) 3-фтор-4-нітроанізола та 12,71 г (92,02 ммоль) карбонату калію в 200 мл дихлорметану по краплях додають 83,5 мл (167,0 ммоль) 2-молярного розчину метиламіну в ТГФ. Потім суміш залишають перемішуватися на ніч, після чого змішують із водою. Органічну фазу послідовно промивають водою та розчином хлориду амонію, сушать і концентрують. Тверду речовину, яка залишилася жовтою, розмішують із гексаном.

Вихід: 12,7 г (84%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 183$ .

б) 4-метокси-N-2-метилбензол-1,2-діамін

12,5 г (68,6 ммоль) (5-метокси-2-нітрофеніл)метиламіну та 77,39 г (343,0 ммоль)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в 200 мл етанолу протягом 6 год. кип'ять зі зворотним холодильником. Потім реакційну суміш промивають розчином карбонату натрію, фільтрують і концентрують. Залишок змішують із водою та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать та видаляють розчинник. Таким шляхом одержують продукт у вигляді масла.

Вихід: 8,0 г (77%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 153$ .

в) 5-метокси-1-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

8,0 г (52,56 ммоль) 4-метокси-N-2-метилбензол-1,2-діаміну та 8,7 мл (63,00 ммоль) триетиламіну розчиняють в 100 мл дихлорметану й по краплях додають до 7 мл (58,00 ммоль) трихлорметилхлорформіату в 50 мл дихлорметану. Потім реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при кімнатній температурі, після чого зливають у суміш води з льодом і екстрагують дихло-

рметаном. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать і концентрують. Тверду речовину, яка залишилася, розмішують із діетиловим ефіром.

Вихід: 4,2 г (45%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 179$ .

г) 5-метокси-3-метил-1-(3-метил-3-нітробутил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

До 2,5 г (14 ммоль) 5-метокси-1-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону в 30 мл ДМФ при охолодженні за допомогою льодяної бані додають 1,1 г (28 ммоль) 60%-вого гідриду натрію. Через 30 хв додають розчин 1-йод-4-метил-4-нітропентану в 20 мл ДМФ і залишають перемішуватися на ніч. Потім розбавляють водою та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать і концентрують. Тверду речовину, яка залишилася, розмішують із діетиловим ефіром.

Вихід: 2,7 г (63%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 308$ .

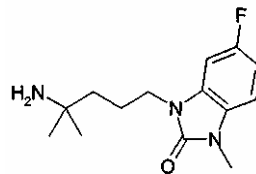
д) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-5-метокси-3-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

2,7 г (8,7 ммоль) 5-метокси-3-метил-1-(3-метил-3-нітробутил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону та 9,93 г (44,0 ммоль)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в 200 мл етанолу протягом 3 год. кип'ять зі зворотним холодильником. Потім реакційну суміш концентрують, змішують із розчином карбонату натрію та фільтрують. Фільтрат екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні фази промивають водою, сушать і видаляють розчинник. Залишок розчиняють в етанолі й одержаний розчин змішують із розчином соляної кислоти в діетиловому ефірі. Тверду речовину, яка залишилася після відгону розчинника, розмішують із діізопропіловим ефіром.

Вихід: 0,7 г (29%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 278$ .

Проміжна сполука 11: 3-(4-аміно-4-метилпентил)-5-фтор-1-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он



а) (4-фтор-2-нітрофеніл)метиламін

До 25 г (157 ммоль) 2,4-дифторнітробензолу та 23,9 г (173 ммоль) карбонату калію в 300 мл дихлорметану при охолодженні по краплях додають 157 мл (314 ммоль) 2-молярного розчину метиламіну в ТГФ. Далі суміш залишають перемішуватися на ніч при кімнатній температурі, після чого змішують із водою. Органічну фазу промивають водою, сушать і концентрують. Залишок розмішують із діетиловим ефіром.

Вихід: 18 г (69%).

Мас-спектроскопія  $[M+H]^+ = 171$ .

б) 4-фтор-N-1-метилбензол-1,2-діамін

22 г (0,12 моль) (4-фтор-2-нітрофеніл)метиламіну в 250 мл етанолу гідрують у присутності паладію на вугіллі як каталізатора при тиску водню 4 бар. Потім каталізатор відокремлюють і відганяють розчинник. Масло, яке зали-

шилося, очищують хроматографією (сілікагель, градієнтне елюювання сумішшю гексан/етилацетат). Таким шляхом одержують продукт у вигляді масла.

Вихід: 9 г (50%).

Мас-спектроскопія  $[M+H]^+ = 141$ .

в) 5-фтор-1-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

13,0 г (92,1 ммоль) 4-фтор-N-1-метилбензол-1,2-діаміну піддають взаємодії із трихлорметилхлорформіатом аналогічно стадії 10в) одержання проміжної сполуки 10. Після розмішування в діетиловому ефірі виділяють продукт у вигляді твердої речовини.

Вихід: 6,0 г (39%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 167$ .

г) 5-фтор-1-метил-3-(4-метил-4-нітропентил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

До розчину 2,1 г (12,6 ммоль) 5-фтор-1-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону в ДМФ спочатку додають 0,624 г (13,9 ммоль) 60%-вого гідриду натрію, а потім при охолодженні додають 4,6 г (17,8 ммоль) 1-йод-4-метил-4-нітропентану в 10 мл ДМФ. Далі реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при кімнатній температурі, після чого зливають у воду та екстрагують діетиловим ефіром. Органічні фази концентрують і залишок пере-кристилізовують у ізопропіловому ефірі.

Вихід: 1,8 г (48%).

Мас-спектроскопія  $[M+H]^+ = 296$ .

д) 3-(4-аміно-4-метилпентил)-5-фтор-1-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

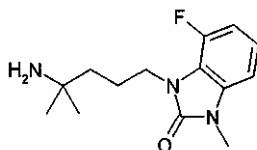
1,8 г (6,09 ммоль) 5-фтор-1-метил-3-(4-метил-4-нітропентил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону в 50 мл метанолу гідрують у присутності нікелю Ренея як каталізатора при тиску водню 3 бар. Потім каталізатор відокремлюють і відганяють розчинник. Для одержання гідрохлориду залишок змішують із етанолом і соляною кислотою у діетиловому ефірі.

Вихід: 1,5 г (83%, гідрохлорид).

Інтервал температур плавлення: 225-228°C.

Мас-спектроскопія  $[M+H]^+ = 303$ .

Проміжна сполука 12: 3-(4-аміно-4-метилпентил)-4-фтор-1-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он



а) (3-фтор-2-нітрофеніл)метиламін

Зазначену сполуку одержують аналогічно стадії 10а) одержання проміжної сполуки 10 взаємодією 2,0 г (2,6 ммоль) 2,6-дифторнітробензолу з 2-молярним розчином метиламіну в ТГФ. Одержаний таким шляхом продукт являє собою червону тверду речовину.

Вихід: 1,8 г (86%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 171$ .

б) 3-фтор-N-1-метилбензол-1,2-діамін

Зазначену сполуку одержують аналогічно стадії 10б) одержання проміжної сполуки 10 відновленням 8,0 г (47,0 ммоль) (3-фтор-2-нітрофеніл)метиламіну за допомогою  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

Одержаний таким шляхом продукт являє собою червоне масло.

Вихід: 4,5 г (68%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 141$ .

в) 4-фтор-1-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

Зазначену сполуку одержують аналогічно стадії 10в) одержання проміжної сполуки 10 з 4,5 г (32,1 ммоль) 3-фтор-N-1-метилбензол-1,2-діаміну. Одержаний таким шляхом продукт являє собою коричневу тверду речовину.

Вихід: 1,4 г (26%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 167$ .

г) 4-фтор-1-метил-3-(4-метил-4-нітропентил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

Зазначену сполуку одержують аналогічно стадії 10г) одержання проміжної сполуки 10 з 1,4 г (8,42 ммоль) 4-фтор-1-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону. Одержаний таким шляхом продукт являє собою жовте масло.

Вихід: 1,7 г (68%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 296$ .

д) 3-(4-аміно-4-метилпентил)-4-фтор-1-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

Розчин 2 г (6,7 ммоль) 4-фтор-1-метил-3-(4-метил-4-нітропентил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону в метанолі гідрують у присутності нікелю Ренея при тиску водню 3 бар. Після відділення каталізатора додають соляну кислоту в діетиловому ефірі. Гідрохлорид, який випав в осад, відфільтровують і сушать.

Вихід: 1,5 г (83%, гідрохлорид).

Інтервал температур плавлення: 230-232°C.

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 303$ .

Синтез кінцевих сполук

Загальна методика 1

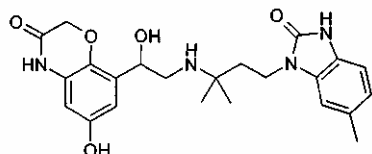
1 ммоль гліоксальальдегіду або -ацеталю та 1 ммоль аміну протягом 30 хв перемішують при 50°C в 5 мл тетрагідрофурану. Потім охолоджують до 0°C і в атмосфері аргону по краплях додають 1,5 мл 2-молярного розчину борогідриду літію в тетрагідрофурані. Далі перемішують протягом 30 хв при 0°C, змішують із 10 мл дихлорметану та 3 мл води, перемішують ще протягом години при кімнатній температурі й потім фільтрують через кизельгур, елюючи при цьому дихлорметаном. З елюату видаляють розчинник і залишок при необхідності очищують хроматографією. Одержаний таким шляхом бензиловий ефір розчиняють у метанолі та гідрують у присутності паладію на вугіллі (10%-вого) як каталізатора при тиску 2,5 бар та кімнатній температурі. Після цього каталізатор відокремлюють і сирий продукт очищують хроматографією (обернена фаза, градієнтне елюювання сумішшю ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти) або викристалізовують в ацетонітрилі.

Загальна методика 2

1 ммоль гліоксальальдегіду або -ацеталю та 1 ммоль аміну суспендують в 5 мл етанолу й нагрівають до 70°C. Одержаний розчин протягом години перемішують при 70°C, після чого охолоджують до кімнатної температури. Після додавання 113 мг (3 ммоль) борогідриду натрію перемішують протягом 3 та при кімнатній температурі, змішують із 0,7 мл насиченого розчину карбонату калію та перемішують ще протягом 30 хв. Далі фільтрують че-

рез оксид алюмінію (основний), знову промивають сумішшю дихлорметан/метанол у співвідношенні 15:1, концентрують і хроматографують (силікагель, дихлорметан з 0-10% суміші метанол/аміак у співвідношенні 9:1). Одержану таким шляхом бензильну сполуку розчиняють в 10 мл метанолу та гідрують у присутності паладію на вугіллі як каталізатора при тиску водню 1 бар. Після цього каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують.

Приклад 1: 8-{2-[1,1-диметил-3-(6-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

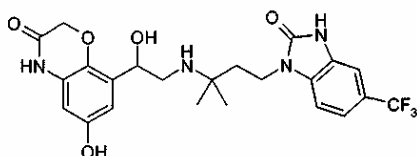


Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до загальної методики 1 з 357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-1,2-дигідроксіетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 233 мг (1 ммоль) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-6-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону.

Вихід: 170 мг (31%, трифторацетат).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 441$ .

Приклад 2: 8-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-5-трифторметил-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

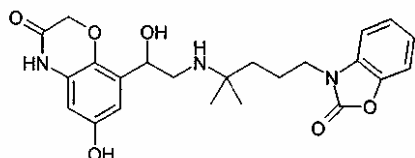


Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до загальної методики 1 з 357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-1,2-дигідроксіетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 287 мг (1 ммоль) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-5-трифторметил-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону.

Вихід: 76 мг (13%, трифторацетат).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 495$ .

Приклад 3: 8-{2-[1,1-диметил-4-(2-оксобензооксазол-3-іл)бутиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

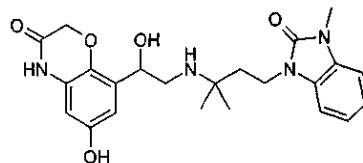


357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-1,2-дигідроксіетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 287 мг (1 ммоль) 3-(4-аміно-4-метилпентил)-3Н-бензооксазол-2-ону піддають взаємодії між собою відповідно до загальної методики 1. Після гідрогенолітичного відщиплення бензильної захисної групи одержують масло, з якого розмішуванням у суміші ацетон/діетиловий ефір одержують необхідний продукт.

Вихід: 161 мг (29%, трифторацетат).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 442$ .

Приклад 4: 8-{2-[1,1-диметил-3-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

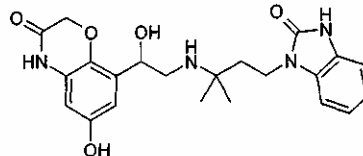


Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до загальної методики 2 з 357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-1,2-дигідроксіетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 233 мг (1 ммоль) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-3-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону.

Вихід: 270 мг (61%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 441$ .

Приклад 5: 8-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

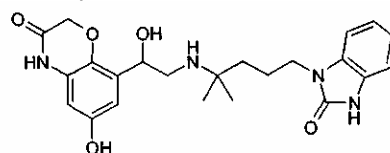


Необхідну, зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до загальної методики 2 з 357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-1,2-дигідроксіетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 219 мг (1 ммоль) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону.

Вихід: 187мг(44%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 427$ .

Приклад 6: 8-{2-[1,1-диметил-4-(2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)бутиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

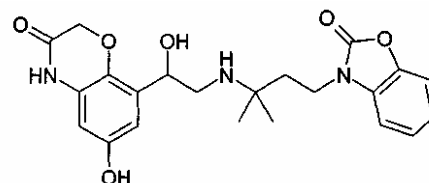


Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до загальної методики 2 з 357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-1,2-дигідроксіетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 233 мг (1 ммоль) 1-(4-аміно-4-метилпентил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону.

Вихід: 192 мг (44%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 441$ .

Приклад 7: 8-(2-[1,1-диметил-3-(2-оксобензооксазол-3-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до загальної методики 1 з 357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-1,2-

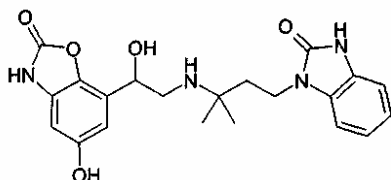


дигідроксіетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 220 мг (1 ммоль) 3-(3-аміно-3-метилбутил)-3Н-бензооксазол-2-ону.

Вихід: 227 мг (42%, трифторацетат).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 428$ .

Приклад 8: 7-(2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил)-5-гідрокси-3Н-бензооксазол-2-он



а) 5-бензилокси-7-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил}-3Н-бензооксазол-2-он

343 мг (1 ммоль) 5-бензилокси-7-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-3Н-бензооксазол-2-ону та 219 мг (1 ммоль) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону протягом 1,5 год. перемішують при 80°C в 15 мл етанолу. Після охолодження до кімнатної температури додають 80 мг (2 ммоль) борогідриду натрію та перемішують протягом 2 год. Потім реакційну суміш підкисляють 3 мл 1-молярного розчину соляної кислоти, перемішують протягом 10 хв і підлогувають розчином карбонату калію. Далі екстрагують етилацетатом, органічні фази сушать над сульфатом натрію та відганяють розчинник. Залишок очищають хроматографією на силікагелевій колонці (градієнтне елюювання сумішшю дихлорметан/метанол). Таким шляхом одержують бежеву тверду речовину.

Вихід: 340 мг (68%).

Мас-спектроскопія  $[M+H]^+ = 503$ .

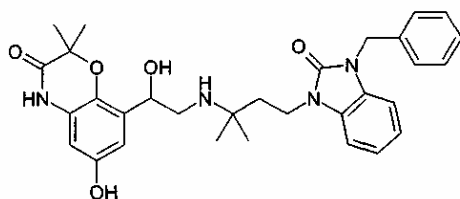
б) 7-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил}-5-гідрокси-3Н-бензооксазол-2-он

320 мг (0,64 ммоль) 5-бензилокси-7-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил}-3Н-бензооксазол-2-ону розчиняють в 12 мл метанолу та підрують у присутності паладію на вугіллі як каталізатора при кімнатній температурі. Потім каталізатор відокремлюють і з фільтрату видаляють розчинник. Таким шляхом одержують бежеву тверду речовину.

Вихід: 150 мг (57%).

Мас-спектроскопія  $[M-H]^+ = 411$ .

Приклад 9: 8-{2-[3-(3-бензил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилпропіламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



а) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-3-бензил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

трет-Бутиловий ефір [1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіл]карбамінової кислоти, бензилхлорид і трет-бутил калію зали-

шають перемішуватися на ніч при кімнатній температурі в диметилсульфоксиді.

Одержаний у результаті цієї взаємодії як продукт алкілювання трет-бутиловий ефір [3-(3-бензил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилпропіл]карбамінової кислоти для видалення захисної групи обробляють потім трифтороцтовою кислотою у дихлорметані.

Мас-спектроскопія  $[M+H]^+ = 310$ .

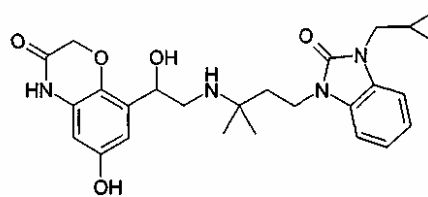
б) 8-{2-[3-(3-бензил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилпропіламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

385 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 423 мг (1 ммоль) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-3-бензил-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону піддають взаємодії між собою та переробці відповідно до загальної методики 1.

Вихід: 39 мг (6%, трифторацетат).

Мас-спектроскопія  $[M+H]^+ = 545$ .

Приклад 10: 8-{2-[3-(3-циклопропілметил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилпропіламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



а) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-3-циклопропілметил-1,3-дигідробензоімідазол-2-он

Взаємодією трет-бутилового ефіру [1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіл]карбамінової кислоти з (хлорметил)циклопропаном і трет-бутилатом калію в диметилсульфоксиді при кімнатній температурі одержують трет-бутиловий ефір [3-(3-циклопропілметил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилпропіл]карбамінової кислоти. Потім від одержаного продукту алкілювання обробкою трифтороцтовою кислотою у дихлорметані відщепляють захисну групу.

Мас-спектроскопія  $[M+H]^+ = 274$ .

б) 8-{2-[3-(3-циклопропілметил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилпропіламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

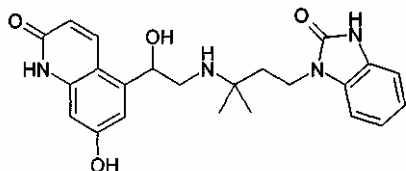
165 мг (0,5 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 194 мг (0,5 ммоль) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-3-циклопропілметил-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону розчиняють в 8 мл етанолу та протягом 1,5 год. перемішують при 80°C. Потім суміші дають охолонути до кімнатної температури, після чого змішують із 19 мг (0,5 ммоль) борогідриду натрію та перемішують ще протягом 2 год. Далі реакційну суміш підкисляють 1-молярною соляною кислотою, перемішують протягом 10 хв і підлогувають розчином карбонату калію. Після цього додають етилацетат і фільтрацію через кізельгур відокремлюють водну фазу. З органічної фази видаляють

розчинник і залишок суспендують у суміші ацетоні-трил/вода. Наступне дебензилювання здійснюють аналогічно загальній методиці 1.

Вихід: 77 мг (26%, трифторацетат).

Мас-спектроскопія  $[M+H]^+ = 481$ .

Приклад 11: 5-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил}-7-гідрокси-1Н-хінолін-2-он



а) 7-бензилокси-5-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил}-1Н-хінолін-2-он

До 121 мг (0,413 ммоль) 7-бензилокси-5-оксираніл-1Н-хінолін-2-ону додають 125 мг (0,570 ммоль) 1-(3-аміно-3-метилбутил)-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону та 0,4 мл ізопропанолу й протягом 30 хв піддають при 135°C впливу НВЧ-випромінюванню. Потім реакційну суміш змішують із соляною кислотою 0,5-молярною винною кислотою, що супроводжується випаданням в осад твердої речовини. Це тверду речовину та водну фазу відокремлюють і додають воду, дихлорметан і невелику кількість метанолу. Водну фазу екстрагують дихлорметаном, об'єднані дихлорметанові фази сушать і видаляють розчинник. Залишок змішують із соляною кислотою в етилацетаті, відганяють розчинник і залишок розмішують в етилацетаті. Таким шляхом одержують білу тверду речовину.

Вихід: 87 мг (38%, гідрохлорид).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 513$ .

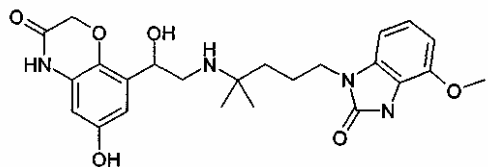
б) 5-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил}-7-гідрокси-1Н-хінолін-2-он

71 мг (0,129 ммоль) гідрохлориду 7-бензилокси-5-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)пропіламіно]-1-гідроксіетил}-1Н-хінолін-2-ону розчиняють у метанолі та гідрують у присутності паладію на вугіллі як каталізатора при нормальному тиску. Потім каталізатор відокремлюють шляхом фільтрації через целіт і з фільтрату видаляють розчинник. Розмішуванням залишку з етилацетатом одержують продукт у вигляді твердої речовини.

Вихід: 31 мг (52%, гідрохлорид).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 423$ .

Приклад 12: 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[4-(4-метокси-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



а) 6-бензилокси-8-{1-гідрокси-2-[4-(4-метокси-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

200 мг (0,667 ммоль) гідрохлориду 1-(3-аміно-3-метилбутил)-4-метокси-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону та 120 мкл (0,733 ммоль) триетиламіну в 5 мл ТГФ перемішують протягом 30 хв, після чого змішують із 200 мг (0,666 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону. Через 2 год. реакційну суміш охолоджують до 10°C і додають 60 мг (2,76 ммоль) борогідриду літію. Потім суміш перемішують протягом години при кімнатній температурі, після чого охолоджують до 10°C і змішують із 15 мл води. Органічну фазу екстрагують дихлорметаном, об'єднані органічні екстракти сушать і видаляють розчинник. Масло, яке залишилося, розчиняють в етилацетаті й додаванням соляної кислоти в етилацетаті значення рН установлюють на 2. Потім відганяють розчинник і залишок розмішують із сумішшю дихлорметан/діетиловий ефір.

Вихід: 130 мг (35%, гідрохлорид).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 561$ .

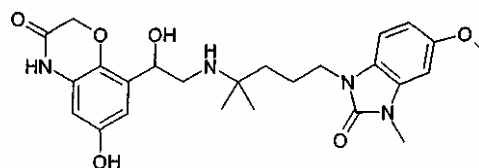
б) 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[4-(4-метокси-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

130 мг (0,213 ммоль) гідрохлориду 6-бензилокси-8-{1-гідрокси-2-[4-(4-метокси-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону розчиняють у метанолі та гідрують у присутності паладію на вугіллі як каталізатора при нормальному тиску. Після цього каталізатор відокремлюють фільтрацією через целіт, з фільтрату видаляють розчинник і залишок розмішують із етилацетатом. Таким шляхом одержують продукт у вигляді твердої речовини.

Вихід: 50 мг (45%, гідрохлорид).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 471$ .

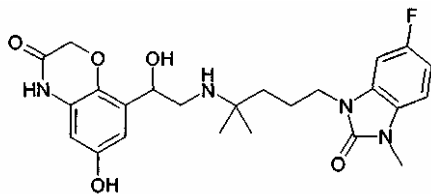
Приклад 13: 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[4-(5-метокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



Зазначену в заголовку сполуку одержують аналогічно прикладу 13 з 1-(3-аміно-3-метилбутил)-5-метокси-3-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону та 6-бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону.

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 485$ .

Приклад 14: 8-(2-[4-(6-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



а) 6-бензилокси-8-{2-[4-(6-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

200 мг (0,754 ммоль) гідрохлориду 3-(4-аміно-4-метилпентил)-5-фтор-1-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону та 237 мг (0,663 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону піддають взаємодії між собою аналогічно прикладу 13 а. Продукт очищують потім хроматографією на силікагелевій колонці.

Вихід: 164мг(44%).

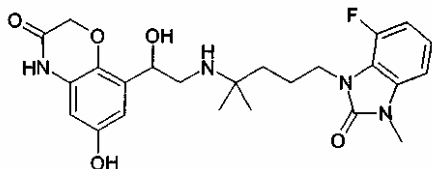
Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 563$ .

б) 8-{2-[4-(6-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

164 мг (0,274 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[4-(6-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону дебензилюють аналогічно прикладу 13б. Для очищення сирий продукт розмешують із етилацетатом.

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 473$ .

Приклад 15: 8-{2-[4-(7-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



а) 6-бензилокси-8-{2-[4-(7-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

200 мг (0,663 ммоль) гідрохлориду 3-(4-аміно-4-метилпентил)-4-фтор-1-метил-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону та 237 мг (0,663 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону піддають взаємодії між собою аналогічно прикладу 13 а. Продукт очищують потім хроматографією на силікагелевій колонці.

Вихід: 68 мг (17%).

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 563$ .

б) 8-{2-[4-(7-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

68 мг (0,121 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[4-(7-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензоімідазол-1-іл)-1,1-диметилбутиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-

бензо[1,4]оксазин-3-ону дебензилюють аналогічно прикладу 13б. Для очищення сирий продукт розмешують в етилацетаті.

Вихід: 60 мг.

Мас-спектроскопія:  $[M+H]^+ = 474$ .

Як приклад лікарських форм, придатних для введення в організм у їх складі сполук формули 1, можна назвати таблетки, капсули, супозиторії, розчини, порошки і т.д. На частку фармацевтично активної(-их) сполуки(-лук) у таких лікарських формах повинно припадати в кожному випадку від 0,05 до 90 мас.%, переважно від 0,1 до 50 мас.%, від загальної маси препарату.

Відповідні таблетки можна виготовляти, наприклад, змішуванням діючої речовини або діючих речовин з відомими допоміжними речовинами, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, фосфат кальцію або лактоза, розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, сполучними, такими як крохмаль або желатин, змашувальними речовинами, такими як стеарат магнію або тальк, і/або засобами для забезпечення депо-ефекту, такими як карбоксиметилцелюлоза, ацетофталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки можуть також складатися з декількох шарів.

Відповідним чином можна виготовляти драже нанесенням на одержані аналогічно таблеткам ядра покриттів зі звичайно застосовуваних у цих цілях матеріалів, наприклад, колідону або шелаку, гуміарабіку, тальку, діоксиду титану або цукрів. Ядра драже для забезпечення депо-ефекту або щоб уникнути несумісності також можна виготовляти багат шаровими. Так само й оболонка драже також може складатися для забезпечення депо-ефекту з декількох шарів, при цьому можна використовувати допоміжні речовини, зазначені вище для таблеток.

До складу мікстур із пропонуванними у винаході діючими речовинами, відповідно комбінаціями діючих речовин додатково можуть входити також, підсолоджувальна речовина, така як сахарин, цикламат, гліцерин або цукор, а також поліпшувач смаку, наприклад, ароматизатор, такий як ванілін або апельсиновий екстракт. Крім цього мікстури можуть містити суспендуючі допоміжні речовини або загусники, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, змочувальні речовини, наприклад, продукти конденсації жирних спиртів з етиленоксидом, або захисні речовини (консерванти), такі як п-гідроксибензоати.

Розчини приготують за відомою технологією, наприклад, з додаванням агентів, що надають ізотонічності, консервантів, таких як п-гідроксибензоати, або стабілізаторів, таких як солі етилендіамінтетраоцтової кислоти з лужними металами, і при необхідності із застосуванням емульгаторів і/або диспергаторів, при цьому, наприклад, при застосуванні води як розріджувача при необхідності можна використовувати органічні розчинники як гідротропні солюбілізатори, відповідно допоміжні розчинники, і потім розливають по пляшках для ін'єкцій, ампулам або пляшкам для інфузії.

Капсули, що містять одну або кілька діючих речовин, відповідно комбінацій діючих речовин,

можна виготовляти, наприклад, змішуванням діючих речовин з інертними носіями, такими як лактоза або сорбіт, і розфасовуванням одержаної суміші в желатинові капсули.

Відповідні супозиторії можна виготовляти, наприклад, змішуванням діючої речовини або діючих речовин з передбаченими для цієї мети носіями, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь, відповідно його похідні.

Як приклад допоміжних речовин, які можна використовувати при виготовленні лікарських форм, можна назвати воду, фармацевтично прийнятні (нешкідливі) органічні розчинники, такі як парафіни (наприклад, фракції мінерального масла), олії рослинного походження (наприклад, арахісова або кунжутна олія), моно- або поліфункціональні спирти (наприклад, етанол або гліцерин), носії, такі як природне борошно гірських порід (наприклад, каолін, глинозем, тальк, крейда), синтетичне борошно гірських порід (наприклад, високодисперсна кремнієва кислота та силікати), цукри (наприклад, тростинний, молочний і виноградний цукор), емульгатори (наприклад, лігнін, сульфітний луг, метилцелюлоза, крохмаль і полівінілпіролідон) і ковзні речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк, стеаринова кислота та лаурилсульфат натрію).

До складу призначених для прийому усередину таблеток крім вищевказаних носіїв можна, як очевидно, включати також такі добавки, як, наприклад, цитрат натрію, карбонат кальцію та дикальційфосфат, разом з різного роду наповнювачами, такими як крохмаль, переважно картопляний крохмаль, желатин і т.п. Крім цього при виробництві таблеток можуть використовуватися також ковзні речовини, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк. У випадку водних суспензій діючі речовини крім вищеописаних допоміжних речовин можна також змішувати з різного роду поліпшувачами смаку або барвниками.

При передбаченому відповідно до винаходу застосуванні сполук формули 1 для терапії захворювань дихальних шляхів найбільш краще використовувати лікарські форми, відповідно фармацевтичні композиції, які вводять в організм шляхом інгаляції. Як приклад лікарських форм для інгаляції можна назвати інгаляційні порошки, дозовані аерозолі із пропелентом або інгаляційні розчини без пропеленту. Відповідно до даного винаходу під виразом "інгаляційні розчини без пропеленту" маються на увазі також концентрати або стерильні, готові до застосування інгаляційні розчини. Подібні використовувані згідно з даним винаходом лікарські форми більш докладно розглянуті в наступній частині опису.

В застосованих відповідно до винаходу інгаляційних порошках сполуки формули 1 можуть міститися або індивідуально, або в суміші із прийнятними фізіологічно нешкідливими допоміжними речовинами. Якщо діючі речовини формули 1 містяться в пропонованих у винаході інгаляційних порошках у суміші з фізіологічно нешкідливими допоміжними речовинами, то для одержання таких інгаляційних порошків можуть використовуватися наступні фізіологічно нешкідливі допоміжні речовини: моносахариди (наприклад, глюкоза або арабіноза), дисахариди (наприклад, лактоза, сахаро-

за, мальтоза), оліго- і полісахариди (наприклад, декстрини), поліспирти (наприклад, сорбіт, маніт, ксиліт), солі (наприклад, хлорид натрію, карбонат кальцію) або суміші цих допоміжних речовин між собою. Краще використовувати моно- або дисахариди, при цьому особливо краще застосування лактози або глюкози, насамперед, але не винятково, у вигляді їх гідратів. Особливо кращим відповідно до винаходу є застосування як допоміжної речовини лактози, найбільш краще моногідрату лактози.

Максимальний середній розмір частинок допоміжних речовин, застосовуваних у складі пропонованих у винаході інгаляційних порошків, становить аж до 250 мкм, переважно від 10 до 150 мкм, найбільш переважно від 15 до 80 мкм. За певних умов може виявитися доцільним домішувати до зазначених вище допоміжних речовин їх же фракції з меншим середнім розміром частинок, таким, що становить від 1 до 9 мкм. Подібні допоміжні речовини з меншим розміром частинок також вибирають із описаної вище групи допоміжних речовин, застосовуваних в інгаляційних порошках. Крім цього при одержанні пропонованих у винаході інгаляційних порошків пропонується домішувати до суміші допоміжних речовин мікронізовану діючу речовину формули 1, середній розмір частинок якої переважно становить від 0,5 до 10 мкм, найбільш переважно від 1 до 5 мкм. Способи одержання пропонованих у винаході інгаляційних порошків шляхом розмелу та мікронізації компонентів з наступним їх змішуванням відомі з рівня техніки.

Для введення пропонованих у винаході інгаляційних порошків в організм можуть використовуватися відомі з рівня техніки інгалятори.

У пропонованих у винаході препаратах із пропелентом для аерозольної інгаляції діючі речовини формули 1 можуть бути присутніми у розчиненому або в диспергованому у пропеленті вигляді. Використовувані для одержання препаратів для аерозольної інгаляції пропеленти відомі з рівня техніки. Придатні для цієї мети пропеленти вибирають із групи, що включає вуглеводні, такі як n-пропан, n-бутан або ізобутан, і галогеновані вуглеводні, такі як фторовані похідні метану, етану, пропану, бутану, циклопропану або циклобутану. Зазначені вище пропеленти можуть при цьому використовуватися індивідуально або у вигляді їх сумішей. Найбільш кращими пропелентами є галогеновані похідні алканів, вибрані із групи, що включає TG134a та TG227, а також їх суміші.

До складу препаратів із пропелентом для аерозольної інгаляції можуть входити також інші компоненти, такі як співрозчинники, стабілізатори, поверхнево-активні речовини (ПАР), антиокисники, змащувальні речовини, а також засоби для регулювання значення pH. Всі такі компоненти відомі з рівня техніки.

Для введення описаних вище препаратів із пропелентом в організм шляхом аерозольної інгаляції можуть використовуватися відомі з рівня техніки інгалятори (інгалятори з дозувальною шкалою).

Пропоновані у винаході діючі речовини формули 1 можна також вводити в організм у складі

інгаляційних розчинів і інгаляційних суспензій без пропеленту. Як такі розчини можуть використовуватися водні або спиртові, переважно етанольні, розчини. Розчинником при цьому може бути тільки вода або суміш води з етанолом. Відносний вміст етанолу в перерахунку на кількість води не обмежений якими-небудь конкретними межами, краще, однак, щоб максимальний вміст етанолу становив до 70 об.%, насамперед до 60 об.%, найбільш переважно до 30 об.%. Решта кількості, якої бракує до 100 об.%, припадає на воду. Значення рН розчинів або суспензій, які містять діючі речовини формули 1, встановлюють за допомогою придатних для цієї мети кислот на 2-7, переважно на 2-5. Для регулювання значення рН з метою його установки на зазначені вище значення можуть використовуватися кислоти із числа неорганічних або органічних кислот. Як приклад кращих щодо цього неорганічних кислот можна назвати соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту і/або фосфорну кислоту. Як приклад найбільш придатних для застосування в зазначених цілях органічних кислот можна назвати аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту і/або пропіонову кислоту, а також інші кислоти. Кращими неорганічними кислотами є соляна кислота та сірчана кислота. Можливо також використання кислот, які з одним з діючих речовин вже утворюють кислотно-адитивну сіль. Серед органічних кислот кращі аскорбінова кислота, фумарова кислота та лимонна кислота. За певних умов припустимо використання й сумішей зазначених кислот, насамперед у випадку тих кислот, які поряд з властивістю підвищувати кислотність мають і інші властивості, наприклад, вони можуть використовуватися як смакові речовини, антиокисники або комплексоутворювачі, як, наприклад, лимонна кислота або аскорбінова кислота. Для регулювання значення рН найбільш краще відповідно до винаходу використовувати соляну кислоту.

Відповідно до винаходу можна відмовитися від включення до складу таких препаратів едетинової кислоти (ЕДТК) або однієї з її відомих солей, зокрема едетату натрію, як стабілізатора або комплексоутворювача. Однак в інших варіантах передбачається використання цієї(цих) сполуки(сполук). В одному з таких кращих варіантів, у якому передбачене застосування едетату натрію, його концентрація в розчині становить менш ніж 100 мг на 100 мл, переважно менш ніж 50 мг на 100 мл, найбільш переважно менш ніж 20 мг на 100 мл. У цілому ж кращі такі інгаляційні розчини, вміст у яких едетату натрію становить від 0 до 10 мг на 100 мл.

До інгаляційних розчинів, що не містять пропелент, можна додавати співрозчинники і/або інші допоміжні речовини. Як такі співрозчинники краще використовувати такі, які містять гідроксильні групи або інші полярні групи, наприклад, спирти, насамперед ізопропіловий спирт, гліколи, насамперед пропіленгліколь, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, гліколевий ефір, гліцерин, поліоксietиленові спирти та ефіри поліоксietилену та жирних кислот. Під допоміжними речовинами та добавками в

даному контексті маєтися на увазі будь-яка фармакологічно прийнятна речовина, що не є діючою речовиною, але яку можна включати до складу препарату разом з діючою(-ими) речовиною(-ами) у фармакологічно прийнятному розчиннику для поліпшення якісних характеристик такого препарату. Ці речовини не повинні проявляти будь-якої або з урахуванням цільового терапевтичного ефекту будь-якої значної або принаймні будь-якої небажаної фармакологічної дії. До подібних допоміжних речовин і добавок належать, наприклад, поверхнево-активні речовини, такі як соєвий лецитин, олеїнова кислота, сорбітановий ефір, зокрема полісорбати, полівінілпіролідон, інші стабілізатори, комплексоутворювачі, антиокисники і/або консерванти, які забезпечують збереження готового лікарського препарату або які дозволяють продовжити строк його придатності, смакові речовини, вітаміни і/або інші відомі з рівня техніки добавки. До таких добавок належать також фармакологічно нешкідливі солі, такі, наприклад, як хлорид натрію, як агенти, що надають ізотонічності.

До числа кращих допоміжних речовин належать антиокисники, такі, наприклад, як аскорбінова кислота, якщо тільки вона вже не використовується для регулювання значення рН, вітамін А, вітамін Е, токоферолі та аналогічні вітаміни і провітаміни, що зустрічаються в організмі людини.

Консерванти можуть використовуватися для захисту лікарського препарату від зараження патогенними мікроорганізмами. Як подібні консерванти можуть використовуватися відомі з рівня техніки речовини, насамперед цетилпіридинійхлорид, бензалконійхлорид або бензойна кислота, відповідно бензоати, такі як бензоат натрію, у відомих з рівня техніки концентраціях. Концентрація зазначених вище консервантів бажано повинна становити до 50 мг на 100 мл розчину, найкраще від 5 до 20 мг на 100 мл розчину.

Кращі лікарські препарати крім розчинника, яким є вода, і діючої речовини формули 1, містять також тільки бензалконійхлорид і едетат натрію. В іншому кращому варіанті пропонується повністю відмовитися від застосування едетату натрію.

Призначувана доза пропонованих у винаході сполук в істотному ступені залежить, як очевидно, від методу їх введення в організм і захворювання, що підлягає лікуванню. При введенні сполук формули 1 в організм шляхом інгаляції виражений ефект від їх застосування проявляється вже при їх введенні в організм у дозах, що знаходяться у мікрограмовому діапазоні. Однак сполуки формули 1 доцільно застосовувати й у дозах, що перевищують мікрограмовий діапазон. При цьому відповідна доза може, наприклад, знаходитися в міліграмовому діапазоні.

Ще одним об'єктом даного винаходу є описані вище фармацевтичні композиції (лікарські препарати), які відрізняються тим, що вони містять сполуку формули 1 як таку, найбільш переважно описані вище фармацевтичні композиції для введення в організм шляхом інгаляції.

Нижче винахід проілюстрований на прикладах, у яких представлені склади деяких лікарських форм і які не обмежують його обсяг.

А) Розчин в ампулах  
діюча речовина формули 1 25 мг  
хлорид натрію 50 мг  
вода з розрахунку на одну ін'єкцію 5 мл  
Діючу речовину при власному значенні рН або за певних умов при рН від 5,5 до 6,5 розчиняють у воді та змішують із хлоридом натрію як агентом, що надає ізотонічності. Від одержаного розчину відфільтровують пірогенні продукти і фільтрат в асептичних умовах розливають по ампулах, які потім стерилізують і запаюють. Такі ампули можуть містити 5 мг, 25 мг та 50 мг діючої речовини.

Б) Дозований аерозоль (суспензія)  
діюча речовина формули 1 0,3 мас. %  
сорбітантриолеат 0,6 мас. %  
суміш пропелентів  
HFA134a/HFA227 у співвідно- 99,1  
шенні 2:1 мас. %  
Суспензію заливають у звичайний аерозоль-ний балончик, обладнаний дозуючим клапаном.

Порція суспензії, яка видається за однократне натискання на такий клапан, переважно становить 50 мкл. При необхідності діючу речовину можна вводити в організм і у більш високих дозах.

В) Дозований аерозоль (розчин)  
діюча речовина формули 1 0,3 мас. %  
етанол, абс. 20 мас. %  
водна HCl, 0,01 моль/л 2,0 мас. %  
пропелент HFA134a 77,7 мас. %  
Розчин такого складу приготують за звичайною технологією змішування окремих компонентів.

Г) Інгаляційний порошок  
діюча речовина формули 1. 80 мкг  
моногідрат лактози до 10 мг  
Інгаляційний порошок зазначеного складу одержують за звичайною технологією змішування окремих компонентів.