



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87312** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/536
A61P 11/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ АЕРОЗОЛЬНОЇ ІНГАЛЯЦІЇ β -АГОНІСТІВ

1

2

(21) а200612949

(22) 10.05.2005

(24) 10.07.2009

(86) РСТ/EP2005/005028, 10.05.2005

(31) 10 2004 024 452.9

(32) 14.05.2004

(33) DE

(46) 10.07.2009, Бюл.№ 13, 2009 р.

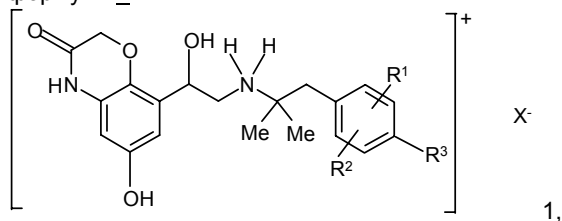
(72) ЕЙВЕН МАЙКЛ, US/DE

(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ, DE

(56) EP 0073505 (A1)

US 4460581 (A)

(57) 1. Лікарська композиція, яка містить як єдину діючу речовину одну або декілька сполук загальної формули 1



у якій

 R^1 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу або галоген, R^2 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу або галоген, R^3 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, OH, -O- C_1 - C_4 алкілен-COOH або -O- C_1 - C_4 алкілен-COO- C_1 - C_4 алкіл, та X^- означає однозарядний аніон, бажано однозарядний аніон, вибраний із групи, яка включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нітрат, малеат, ацетат, бензоат, цитрат, саліцилат, трифторацетат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат та п-толуолсульфонат, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів або сольватів, принаймні одну фармакологічно прийнятну кислоту, необов'язково інші фармакологічно прийнятні допоміжні речовини і/або комплексоутворювачі, а також воду, етанол або суміш води з етанолом як розчинник.2. Лікарська композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона містить одну або декілька сполук формули 1, у якій R^1 означає водень, метил, етил, фтор або хлор, R^2 означає водень, метил, етил, фтор або хлор, R^3 означає водень, метил, етил, пропіл, OH, метоксигрупу, етоксигрупу, фтор, хлор, бром, -O- CH_2 -COOH, -O- CH_2 -COOметил, -O- CH_2 -COOетил, -O- CH_2 - CH_2 -COOH, -O- CH_2 - CH_2 -COOметил, -O- CH_2 - CH_2 -COOетил, -O- CH_2 - CH_2 - CH_2 -COOH, -O- CH_2 - CH_2 - CH_2 -COOметил або -O- CH_2 - CH_2 - CH_2 -COOетил, а X^- означає однозарядний аніон, бажано однозарядний аніон, вибраний із групи, яка включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нітрат, малеат, ацетат, бензоат, цитрат, саліцилат, трифторацетат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат і п-толуолсульфонат, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів або сольватів.3. Лікарська композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона містить одну або декілька сполук формули 1, у якій R^1 означає водень або метил, краще водень, R^2 означає водень або метил, краще водень, R^3 означає метил, OH, метоксигрупу, фтор, хлор, бром, -O- CH_2 -COOH або -O- CH_2 -COOетил, а X^- означає однозарядний аніон, вибраний із групи, яка включає хлорид, бромід, сульфат, метансульфонат, малеат, ацетат, бензоат, цитрат, саліцилат, трифторацетат, фумарат, тартрат і сукцинат, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів або сольватів.

4. Лікарська композиція за п. 1, 2 або 3, у якій фармакологічно прийнятна кислота вибрана із групи неорганічних кислот, яка включає соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту та фосфорну кислоту, або із групи органічних кислот, яка включає аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту та пропіонову кислоту.

5. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що її значення pH становить від 2,5 до 6,5.(13) **C2**(11) **87312**(19) **UA**

6. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що як допоміжну речовину вона містить бензалконійхлорид.

7. Лікарська композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що вона містить бензалконійхлорид від 1 до 50 мг на 100 мл розчину.

8. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що вона містить сполуку формули 1' приблизно від 0,1 до 1600 мг на 100 мл розчину.

9. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що як додатковий компонент вона містить комплексоутворювач.

10. Лікарська композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що вона містить комплексоутворювач від 1 до 50 мг на 100 мл розчину.

11. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що як розчинник вона містить чисту воду.

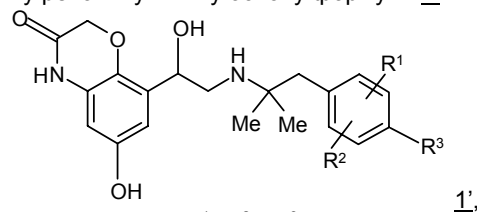
12. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що як розчинник вона містить чистий етанол.

13. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що як розчинник вона містить суміш води з етанолом.

14. Лікарська композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що як розчинник вона містить суміш

води з етанолом, у якій на масову частку етанолу припадає від 5 до 99 %.

15. Лікарська композиція, яка містить як єдину діючу речовину вільну основу формули 1'



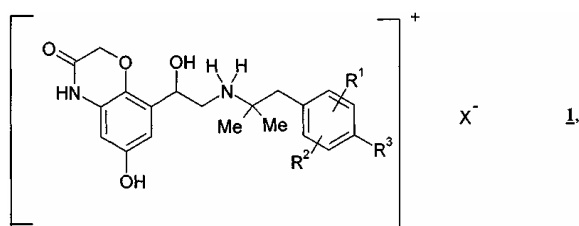
у якій залишки R^1 , R^2 і R^3 можуть мати зазначені в пп. 1-3 значення, необов'язково у вигляді її таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів або сольватів, принаймні одну фармакологічно прийнятну кислоту, необов'язково інші фармакологічно прийнятні допоміжні речовини і/або комплексоутворювачі, а також воду, етанол або суміш води з етанолом як розчинник.

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

17. Набір для інгаляції, який складається з лікарської композиції за будь-яким з пп. 1-15 та придатного для її розпилення інгалятора.

18. Набір для інгаляції за п. 17, у якому інгалятор являє собою інгалятор RespiMat®.

Даний винахід стосується лікарської композиції (лікарської форми) для аерозольної інгаляції, яка не містить пропеленту та містить одну або декілька сполук загальної формули 1



у якій залишки R^1 , R^2 , R^3 та X^- можуть мати зазначені у формулі винаходу й наступному описі значення.

Бетаміметики (β -адренергічні речовини) відомі з рівня техніки. Відносно цього можна послатися, наприклад, на патент US 4460581, у якому запропоновані бетаміметики та їх застосування для терапії різних захворювань.

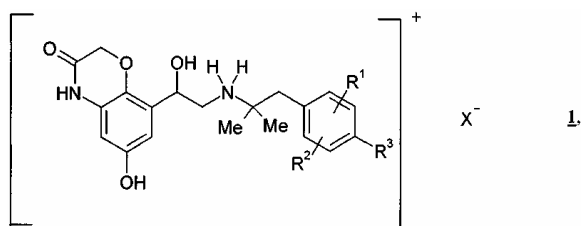
Для медикаментозної терапії різних захворювань часто бажано мати у своєму розпорядженні лікарські засоби, які мають тривалу дію. За рахунок цього, як правило, вдається протягом тривалого проміжку часу забезпечити підтримання в організмі необхідну для досягнення терапевтичного ефекту концентрацію діючої речовини без необхідності зайво частого повторного введення лікарського засобу в організм. В іншому ж введення діючої речовини в організм із меншою періодичніс-

тю в значній мірі сприяє гарному самопочуттю пацієнта. Найбільш бажано при цьому мати у своєму розпорядженні лікарський засіб, який дозволяє би досягати необхідного терапевтичного ефекту при його однократному введенні в організм на день (тобто лікарським засобом, розрахованим на однократний прийом на день). Перевага, пов'язана із застосуванням лікарського засобу тільки один раз на день, полягає в зручності подібної схеми лікування для пацієнта завдяки порівняно швидкому його звиканню до регулярного прийому медикаменту у визначений час доби.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу була покладена задача запропонувати лікарські композиції для інгаляції, які, з одного боку, проявляли б терапевтичний ефект при лікуванні, наприклад, захворювань дихальних шляхів, а з іншого боку, мали б більш тривалу дію й тим самим могли б використовуватися для одержання лікарських засобів з більш тривалою дією.

Для вирішення зазначеної задачі в даному винаході пропонуються лікарські композиції, більш докладно розглянуті нижче.

Пропоновані у винаході лікарські композиції являють собою лікарські композиції, які не містять пропеленту та які містять як єдину діючу речовину одну або декілька сполук загальної формули 1



у якій
 R^1 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу або галоген,
 R^2 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу або галоген,
 R^3 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, OH, $-O-C_1-C_4$ алкілен- $COOH$ або $-O-C_1-C_4$ алкілен- $COO-C_1-C_4$ алкіл та

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

необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів або сольватів, принаймні одну фармакологічно прийнятну кислоту, необов'язково інші фармакологічно прийнятні допоміжні речовини і/або комплексоутворювачі, а також воду, етанол або суміш етанолу з водою як розчинник.

Кращі лікарські композиції, які містять сполуки загальної формули 1, у якій

R^1 означає водень, метил, етил, фтор або хлор,

R^2 означає водень, метил, етил, фтор або хлор,

R^3 означає водень, метил, етил, пропіл, OH, метоксигрупу, етоксигрупу, фтор, хлор, бром, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-COO$ метил, $-O-CH_2-COO$ етил, $-O-CH_2-CH_2COOH$, $-O-CH_2-CH_2COO$ метил, $-O-CH_2-CH_2COO$ етил, $-O-CH_2-CH_2-CH_2COOH$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2COO$ метил або $-O-CH_2-CH_2-CH_2COO$ етил, а

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

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

Кращі, крім того, лікарські композиції, які містять сполуки загальної формули 1, у якій

R^1 означає водень або метил, краще водень,

R^2 означає водень або метил, краще водень,

R^3 означає метил, OH, метоксигрупу, фтор, хлор, бром, $-O-CH_2-COOH$ або $-O-CH_2-COO$ етил, а

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

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

Кращі далі лікарські композиції, які містять сполуки загальної формули 1, у якій

R^3 означає метоксигрупу, етоксигрупу, фтор, хлор, бром, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-COO$ метил або $-O-CH_2-COO$ етил, а

R^1 , R^2 та X^- можуть мати зазначені вище значення,

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

Кращі далі лікарські композиції, які містять сполуки загальної формули 1, у якій

R^1 та R^2 означають водень,

R^3 означає OH, фтор, хлор, метоксигрупу, етоксигрупу або $-O-CH_2-COOH$, краще OH, фтор, хлор, етокси- або метоксигрупу, а

X^- може мати одне із зазначених вище значень,

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

Кращі далі лікарські композиції, які містять сполуки загальної формули 1, вибрані із групи, яка включає

6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-феноксіетилацетат)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-феноксіоцтова кислота)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфеніл)етиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-гідроксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-ізопропілфеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-(2-[2-(4-етилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил)-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

4-(4-{2-[2-гідрокси-2-(6-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)етиламіно]-2-метилпропіл}фенокси)масляну кислоту,

8-{2-[2-(3,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(4-хлорфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(4-бромфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(4-фтор-3-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(4-хлор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(3-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(2,5-дифтор-4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(3,5-дихлорфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(4-хлор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(3,4,5-трифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,
 8-{2-[2-(3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он та
 8-{2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

у кожному випадку у вигляді кислотно-адитивної солі з кислотою HX , де X^- може мати одне із зазначених вище значень, а також необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів або сольватів.

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

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

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

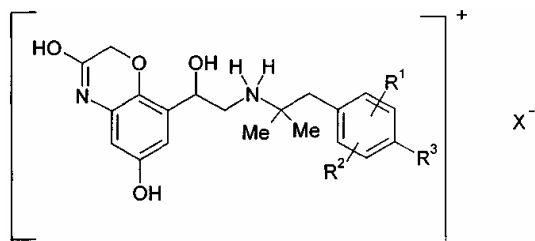
Під алкілоксигрупами (або ж -О-алкілгрупами або алкоксигрупами) маються на увазі, якщо не зазначено інше, розгалужені та нерозгалужені алкільні групи з 1-4 атомами вуглецю, приєднані через атом кисню. Як приклад при цьому можна назвати метилокси-, етилокси-, пропілокси- або бутилоксигрупу. У деяких випадках для позначення таких груп, тобто метилокси-, етилокси-, пропілокси- або ж бутилоксигрупи, використовуються також відповідні їм скорочені назви MeO-, EtO-, PropO- або BuO-. Якщо не зазначено інше, то в поняття "пропілоксигрупа" і "бутилоксигрупа" включені також всі можливі ізомерні форми кожного з таких залишків. Так, наприклад, у поняття "пропілоксигрупа" включені н-пропілоксигрупа та ізопропілоксигрупа, у поняття "бутилоксигрупа" включені ізобутилоксигрупа, втор-бутилоксигрупа та трет-бутилоксигрупа й т.д. У деяких випадках у даному описі замість позначення "алкілоксигрупа" використовується також еквівалентне йому поняття "алкоксигрупа". Відповідно до цього для позначення таких груп, як метилокси-, етилокси-, пропілокси- або ж бутилоксигрупа, у деяких випадках використовуються еквівалентні їм поняття метокси-, етокси-, пропокси- або бутоксигрупа.

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

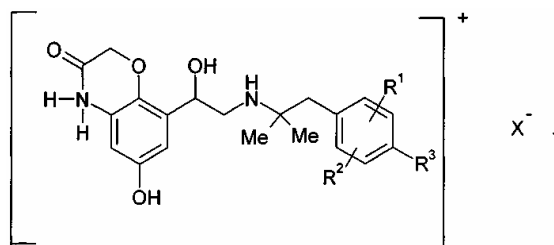
Пропоновані у винаході лікарські композиції містять як розчинник чисту воду, чистий етанол або суміші етанолу з водою. При використанні сумішей етанолу з водою відсотковий вміст з них етанолу бажано повинен становити від 5 до 99%, найбільше краще від 10 до 96%. Особливо кращі пропоновані у винаході лікарські композиції містять як розчинник чисту воду, чистий етанол або суміші етанолу з водою, у яких на частку етанолу припадає від 50 до 92%, найбільше краще від 69 до 91%. При необхідності поряд з етанолом і водою можна також використовувати додаткові співрозчинники. Однак відповідно до винаходу в пропонованих в ньому лікарських композиціях бажано не використовувати будь-який інший розчинник.

Використовувані в пропонованих у винаході лікарських композиціях сполуки можна одержувати аналогічно до вже відомих з рівня техніки методів. Відповідні способи одержання подібних сполук відомі, наприклад, з патенту US 4460581, який відносно цього в повному обсязі включений у даний опис як посилання.

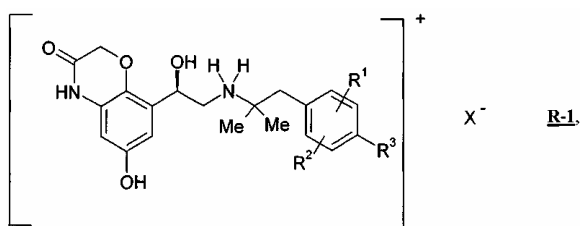
Сполуки формули 1 у деяких випадках можуть міститися в пропонованих у винаході лікарських композиціях у вигляді їх таутомерів. Під таутомерією мається на увазі поява ізомерних сполук, які утворюються при зсуві σ - або π -зв'язків та які можуть знаходитися в рівновазі. Прикладами можливих таутомерних форм сполук формули 1 є



або ж



У наступному варіанті даний винахід стосується лікарських композицій, які містять зазначені вище сполуки формули 1 у вигляді індивідуальних оптичних ізомерів, сумішей індивідуальних енантіомерів або рацематів. Особливо кращі при цьому лікарські композиції, які містять зазначені вище сполуки формули 1 у вигляді чистих енантіомерів, а найбільш кращі відповідно до винаходу лікарські композиції, які містять R-енантіомери сполук формули 1. Такі R-енантіомери можна представити загальною формулою R-1



у якій залишки R^1 , R^2 , R^3 та X^- можуть мати зазначені вище значення.

Наступним об'єктом даного винаходу є застосування пропонованих у ньому лікарських композицій для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, вибраних із групи, яка включає обструктивні захворювання легенів різного генезу, емфізему легенів різного генезу, рестриктивні захворювання легенів, інтерстиціальні захворювання легенів, кістозний фіброз, бронхіти різного генезу, бронхоектазії, респіраторний дистрес-синдром у дорослих (РДСД) та всі форми набряку легенів.

Краще далі застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для одержання лі-

карського засобу, призначеного для лікування обструктивних захворювань легенів, вибраних із групи, яка включає бронхіальну астму, дитячу астму, важку астму, гострий приступ астми, хронічний бронхіт і хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), а особливо краще відповідно до винаходу застосування для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування бронхіальної астми або ХОЗЛ.

Краще, крім того, застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування емфізем легенів, причиною яких є ХОЗЛ або дефіцит інгібіторів α 1-протеїнази.

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

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

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

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

Краще далі застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування бронхоектазій.

Краще далі застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування РДСД.

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

В особливо кращому варіанті даний винахід стосується застосування пропонованих у ньому

лікарських композицій для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування астми або ХОЗЛ. Особливе значення має далі зазначене вище застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для одержання лікарського засобу, призначеного для однократного на добу застосування при лікуванні запальних і обструктивних захворювань дихальних шляхів, найбільш краще для однократного на добу застосування при лікуванні астми або ХОЗЛ.

Даний винахід стосується рідких композицій, які вводять в організм шляхом інгаляції та які містять описані вище сполуки як діючу(-і) речовину(речовини), при цьому пропоновані у винаході рідкі композиції повинні задовольняти високим стандартам якості. Пропоновані у винаході композиції можна вводити в організм шляхом інгаляції через рот або через ніс. Діючі речовини для їх оптимального розподілення в легенях доцільно вводити в організм у вигляді рідкої композиції, яка не містить пропелентів, за допомогою придатних для цієї мети інгаляторів. Подібну композицію можна при цьому вводити в організм шляхом інгаляції і через рот, і через ніс. Найбільш придатні для застосування в зазначених цілях такі інгалятори, які дозволяють протягом декількох секунд розпилювати невелику кількість рідкої композиції в терапевтично необхідному дозуванні у вигляді аерозолі, який вводиться в організм шляхом інгаляції в терапевтичних цілях. Згідно з даним винаходом кращі такі інгалятори, які в оптимальному випадку вже при однократному або дворазовому введенні їх у дію (за один або два ходи поршня) дозволяють видавати розчин діючої речовини, який розпилюється у вигляді аерозолі із середнім розміром крапельок (відповідно середнім діаметром крапельок) менш ніж 20мкм, краще менш ніж 10мкм, порцією менш ніж 100мкл, краще менш ніж 50мкл, найкраще менш ніж 20мкл, таким чином, щоб частка аерозолі, яка інгалюється, тобто безпосередньо попадає в дихальні шляхи, вже відповідала терапевтично ефективній кількості діючої речовини. Подібний пристрій, призначений для інгаляційного введення в організм рідкого лікарського препарату, який розпилюється в дозованих кількостях у вигляді аерозолі без допомоги пропеленту, докладно розглянутий, наприклад, у публікації WO 91/14468, озаглавленій "Atomizing Device and Methods", а також у публікації WO 97/12687, зокрема представлений на Fig.6a та 6b цієї публікації й розглянутий в частині опису, яка відноситься до цих креслень. У такому аерозольному інгаляторі лікарський розчин за рахунок створення високого тиску, який досягає 500бар, переводиться в аерозоль, який здатний проникати в легені і розпилюється. Зазначені вище публікації в повному обсязі включені в даний опис як посилання. У таких інгаляторах представлені у вигляді розчину композиції містяться у відповідній ємності. При цьому використовувані композиції з діючими речовинами повинні мати досить високу стабільність при зберіганні й одночасно повинні мати такі властивості, які дозволяли б безпосередньо застосовувати їх відповідно до медичного призначення по можливості без необхідності виконувати з ними будь-які додаткові дії. Крім цього такі компо-

зиції не повинні містити ніяких компонентів, взаємодія яких з матеріалом, з якого виготовлені деталі інгалятора, могла б привести до його ушкодження або до погіршення фармацевтичної якості розчину, відповідно утвореного з нього аерозолі.

Для розпилення розчину, відповідно для його перетворення в аерозоль використовується спеціальне сопло (розпилювальна головка), описане, наприклад, у публікації WO 94/07607 або WO 99/16530. Обидві ці публікації в повному обсязі включені в даний опис як посилання.

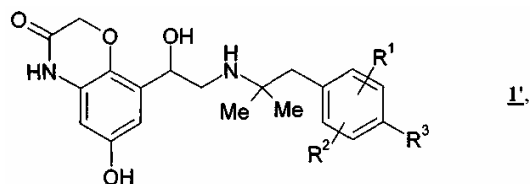
В основу даного винаходу була покладена також задача запропонувати водну, етанольну (спиртову) або водно-етанольну (водно-спиртову) композицію на основі сполуки формули 1, яка задовольняла б високим стандартам, дотримання яких забезпечує можливість оптимального розпилення розчину за допомогою описаних вище інгаляторів. При цьому пропоновані у винаході композиції на основі подібної діючої речовини повинні мати також досить високу фармацевтичну якість, тобто вони повинні залишатися фармацевтично стабільними протягом тривалого строку зберігання, який становить декілька років, краще принаймні один рік, найкраще два роки. Ще однією вимогою, яка висувається до таких композицій, які представлені у вигляді розчину й не містять пропелент, є можливість їх розпилення під тиском за допомогою інгалятора, при цьому кількість діючої речовини, яка видається з однією порцією одержуваного за допомогою інгалятора аерозолі, повинна знаходитися в визначених, постійно відтворених межах.

Відповідно до даного винаходу особливо краще використовувати ті сполуки формули 1, у яких аніон X^- вибраний із групи, яка включає хлорид, малеат, саліцилат, фумарат і сукцинат, необов'язково у вигляді їх гідратів і сольватів.

Відповідно до винаходу найбільш кращі ті пропоновані в ньому композиції, які містять сполуку формули 1, де X^- являє собою хлорид.

Під сполукою формули 1 відповідно до даного винаходу у всіх випадках маються на увазі всі можливі аморфні та кристалічні модифікації цієї сполуки. Крім цього під сполукою формули 1 відповідно до даного винаходу маються на увазі також всі можливі сольвати та гідрати, які можна утворити із цієї сполуки.

Під сполукою формули 1', яка згадується в деяких випадках в описі даного винаходу, мається на увазі фармакологічно активна вільна основа, яка міститься в солях формули 1, наступної формули



у якій залишки R^1 , R^2 , R^3 та X^- можуть мати зазначені вище значення.

Наступним об'єктом даного винаходу є лікарські композиції, які містять у як єдину діючу речо-

вину вільну основу формули 1', у якій залишки R^1 , R^2 , R^3 та X^- можуть мати зазначені вище значення, необов'язково у вигляді її таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів або сольватів, принаймні одну фармакологічно прийнятну кислоту, необов'язково інші фармакологічно прийнятні допоміжні речовини і/або комплексоутворювачі, а також воду, етанол або суміш води з етанолом як розчинник.

Відповідно до винаходу подібна композиція в кращому варіанті містить тільки одну сполуку формули 1. Очевидно, однак, що до складу пропонованої у винаході композиції можна включати й суміш з різних солей формули 1. Якщо пропоновані у винаході лікарські композиції містять різні солі формули 1, то відповідно до винаходу кращі ті композиції, у яких різними солями є різні солі однієї й тієї ж самої вільної основи формули 1'. Композиції, які містять інші діючі речовини, відмінні від таких формули 1, не є об'єктом даного винаходу.

Концентрація сполуки формули 1 у перерахунку на частку фармакологічно активної вільної основи формули 1', у пропонованій у винаході лікарській композиції становить відповідно до винаходу приблизно від 0,1 до 1600 мг на 100 мл, краще приблизно від 0,5 до 1000 мг на 100 мл, особливо краще від 0,75 до 200 мг на 100 мл. У найкращому варіанті концентрація вільної основи формули 1' у пропонованих у винаході композиціях становить від приблизно 1 до приблизно 100 мг на 100 мл композиції.

Значення рН пропонованої у винаході композиції становить відповідно до винаходу переважно від 2,0 до 6,5, більш краще від 2,2 до 5,0, найкраще приблизно від 3,0 до 4,5.

Значення рН пропонованої у винаході композиції регулюють додаванням фармакологічно прийнятних кислот. Для цього можна використовувати фармакологічно прийнятні неорганічні або органічні кислоти. Як приклад кращих неорганічних кислот можна назвати кислоти із групи, яка включає соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту та фосфорну кислоту. Як приклад найбільш придатних для застосування в зазначених цілях органічних кислот можна назвати кислоти із групи, яка включає аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту та пропіонову кислоту. Кращими неорганічними кислотами є соляна кислота й сірчана кислота, при цьому особливе значення надається відповідно до винаходу соляній кислоті. Серед органічних кислот кращі відповідно до винаходу аскорбінова кислота, фумарова кислота й лимонна кислота, із числа яких найбільш краща відповідно до винаходу лимонна кислота. За певних умов припустиме використання й сумішей зазначених кислот, насамперед у випадку тих кислот, які поряд з їх підвищувальними кислотністю властивостями мають і інші властивості, наприклад, як смакових речовин або антиокислювачів, як, наприклад, лимонна кислота або аскорбінова кислота.

У деяких випадках для точного відтитрування значення рН можна також використовувати фармакологічно прийнятні основи. Як приклад прида-

тних для застосування в цих цілях основ можна назвати гідроксиди й карбонати лужних металів. Кращим іоном лужного металу є натрій. При застосуванні подібних основ їх слід вибирати з таким розрахунком, щоб і утворені з них солі, які в цьому випадку будуть присутні в готовій лікарській формі, були фармакологічно сумісні з відповідною кислотою із числа зазначених вище.

Пропоновані у винаході композиції можуть містити як інші компоненти комплексоутворювачі. Під комплексоутворювачами відповідно до даного винаходу маються на увазі молекули, здатні утворювати комплексні (координаційні) зв'язки. У кращому варіанті такі сполуки повинні утворювати комплекси з катіонами, найбільш краще з катіонами металів. Пропоновані у винаході композиції переважно містять як комплексоутворювач едитунову кислоту (ЕДТК) або одну з її відомих солей, наприклад, натрієву сіль ЕДТК, відповідно динатрієву сіль ЕДТК. Бажано використовувати динатрієдетат, необов'язково у вигляді його гідратів, найбільш краще у вигляді його дигідрату. При застосуванні в складі пропонованих у винаході композицій комплексоутворювачів їх вміст у перерахунку на 100 мл пропонованої у винаході композиції бажано повинен становити від 1 до 50 мг, більш краще від 2 до 15 мг. В одному із кращих варіантів вміст комплексоутворювача в пропонованих у винаході композиціях становить приблизно від 4 до 12 мг на 100 мл композиції, найкраще приблизно 10 мг на 100 мл композиції.

Сказане вище у відношенні динатрієдетату справедливо й щодо інших можливих, порівнянних з ЕДТК або її солями домішок, які мають комплексоутворювальні властивості і які можна використовувати замість нього, як, наприклад, нітрилотріоцтова кислота і її солі.

До пропонованої у винаході композиції можна додавати й інші фармакологічно прийнятні допоміжні речовини. Під допоміжними речовинами й домішками в даному контексті мається на увазі будь-яка фармакологічно прийнятна речовина, застосування якої доцільно з терапевтичної точки зору і яка не є діючою речовиною, але яку можна разом з діючою речовиною у фармакологічно прийнятному розчиннику включати до складу композиції для поліпшення її якісних характеристик. Ці речовини переважно 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 та добавок належать, наприклад, стабілізатори, антиокислювачі і/або консерванти, які дозволяють продовжити строк придатності готової лікарської форми, а також смакові речовини, вітаміни і/або інші відомі з рівня техніки добавки. До таких добавок належать також фармакологічно нешкідливі солі, такі, наприклад, як хлорид натрію.

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

Консерванти можуть використовуватися для захисту композиції від зараження патогенними

мікроорганізмами. Як подібні консерванти можуть використовуватися відомі з рівня техніки речовини, насамперед бензалконійхлорид або бензойна кислота, відповідно бензоати, такі як бензоат натрію, у відомих з рівня техніки концентраціях. До складу пропонованої у винаході композиції бажано включати бензалконійхлорид. У цьому випадку концентрація бензалконійхлориду повинна становити в перерахунку на 100мл пропонованої у винаході композиції від 1 до 50мг, краще приблизно від 2 до 15мг, більш краще приблизно від 3 до 12мг, найкраще приблизно від 4 до 10мг. Бензалконійхлорид можна відповідно до винаходу використовувати й у суміші з іншими консервантами.

Кращі композиції крім води як розчинника і сполук формули 1 містять також тільки бензалконійхлорид, едетат натрію й необхідну для регулювання значення рН кислоту.

Для застосування пропонованих у винаході лікарських композицій на основі сполук формули 1 бажано використовувати інгалятор зазначеного вище типу, що дозволяє без використання пропеленту одержувати з таких композицій пропоновані у винаході аерозолі. Відносно цього треба ще раз послатися на зазначені на початку опису патентні документи, які в повному обсязі включені в даний опис як посилання.

Як уже вказувалося на початку опису, у публікації WO 97/12687 (див. насамперед прикладені до неї Фіг.6а та 6b і розділи опису, які відносяться до цих креслень) розглянута вдосконалена конструкція інгалятора, застосування якого є кращим відповідно до даного винаходу. Саме подібний інгалятор (Respimat®) найбільш доцільно використовувати для одержання пропонованих у винаході аерозолів, які інгалюються. Пацієнт завжди може мати при собі подібний пристрій, який завдяки його близьким до циліндричної форми й підібраним по руці розмірам, що становлять від менше 9 до 15см у довжину й від 2 до 4см завширшки, зручно тримати в руці і який не займає багато місця. Подібний інгалятор дозволяє за рахунок створення високого тиску розпилювати через дрібні розпилювальні отвори строго визначений об'єм лікарського препарату з утворенням аерозолів, які інгалюються.

В кращому варіанті такий інгалятор складається в основному з верхньої корпусної деталі, корпусу насоса, розпилювальної головки із соплом або соплами, стопорно-затискного механізму, корпусної деталі для розміщення пружини, пружини та витратної ємності й відрізняється наявністю

- корпусу насоса, який (корпус) закріплений у верхній корпусній деталі й на одному кінці якого розташована розпилювальна головка із соплом, відповідно системою сопел,
- порожнистого поршня із клапанним елементом,
- веденого фланця, у якому закріплений порожнистий поршень і який розташований у верхній корпусній деталі,
- стопорно-затискного механізму, розташованого у верхній корпусній деталі,
- корпусної деталі з розміщеною в ній пружиною, яка (корпусна деталь) змонтована на верхній корпусній деталі в поворотній опорі з можливістю

повороту відносно цієї верхньої корпусної деталі, та

- нижньої корпусної деталі, насадженої в осьовому напрямку на корпусну деталь для розміщення пружини.

Зазначений вище порожнистий поршень із клапанним елементом відповідає описаному в заявці WO 97/12687 пристрою. Цей порожнистий поршень частково виступає в циліндр корпусу насоса і може переміщуватися в цьому циліндрі в осьовому напрямку. У цьому відношенні слід насамперед послатися на Фіг.1-4 зазначеної заявки, зокрема на Фіг.3, і на відповідні розділи опису цієї заявки. У момент звільнення або спуска пружини порожнистий поршень із клапанним елементом створює на стороні його високого тиску прикладений до рідини, тобто до розчину, що дозують, діючої речовини тиск величиною від 5 до 60МПа (приблизно від 50 до 600бар), краще від 10 до 60МПа (приблизно від 100 до 600бар). При цьому об'єм однієї порції лікарського препарату, що видається за один хід поршня, переважно складає від 10 до 50мкл, найкраще від 10 до 15мкл.

Клапанний елемент переважно розташований на тому кінці порожнистого поршня, що напрямлений до розпилювальної головки.

Сопло в розпилювальній головці повинно у кращому випадку бути виконане мікроструктурованим, тобто виготовлено методами мікротехніки. Мікроструктуровані розпилювальні головки описані, наприклад, у заявці WO 99/16530, яка тим самим у повному обсязі включена в даний опис як посилання, що відноситься насамперед до Фіг.1 доданих до цієї заявки креслень і до опису цієї Фіг.1.

Розпилювальна головка складається, наприклад, із двох міцно з'єднаних між собою пластин із скла і/або кремнію, з яких принаймні в одній пластині є один або декілька мікроструктурованих каналів, що з'єднують вхідний бік сопла з його вихідним боком. На вихідному боці сопла розташований принаймні один круглий або не круглий отвір глибиною від 2 до 10мкм і шириною від 5 до 15мкм, при цьому кращі значення глибини такого отвору лежать у діапазоні від 4,5 до 6,5мкм, а довжини - від 7 до 9мкм. При використанні декількох, переважно двох, розпилювальних отворів вони можуть проходити в розпилювальній головці паралельно один одному і тим самим формувати паралельні між собою струмені або ж вони можуть під нахилом один до одного сходитися в напрямку вихідного боку сопла. У розпилювальній головці принаймні з двома розпилювальними отворами на вихідному боці кут, що утворений між формованими ними і нахиленими один до одного струменями, може складати від 20 до 160°, краще від 60 до 150°, насамперед від 80 до 100°. Розпилювальні отвори краще розташовувати на відстані від 10 до 200мкм один від одного, більш краще на відстані від 10 до 100мкм один від одного, особливо краще на відстані від 30 до 70мкм один від одного. Найкраще, щоб відстань між розпилювальними отворами складала 50мкм. Відповідно до цього струмені, що формуються такими розпилювальними отворами, перетинаються безпосередньо поблизу них.

Як вже вказувалося вище, рідкий лікарський препарат нагнітається до розпилювальної головки під тиском, що досягає на вході до неї 600бар, що переважно складає від 200 до 300бар, і потім розпилюється через розпилювальний отвір у вигляді аерозолі, що інгалюється. Розмір крапельок такого аерозолі переважно складає до 20мкм, краще від 3 до 10мкм.

Стопорно-затискний механізм містить як акумулятор механічної енергії пружину, краще циліндричну гвинтову пружину стиснення. Подібна пружина впливає на ведений фланець, що являє собою елемент, який стрибкоподібно виштовхується, переміщення якого визначається положенням стопора. Хід веденого фланця точно обмежений верхнім і нижнім упорами. Стиснення (взведення) пружини переважно забезпечується передаточним механізмом у вигляді перетворювача сили, наприклад гвинтовою передачею, що забезпечує поступальне переміщення ланок, під дією зовнішнього крутного моменту, створюваного при повороті верхньої корпусної деталі щодо корпусної деталі, яка знаходиться в нижній корпусній деталі, для розміщення пружини. У цьому випадку верхня корпусна деталь і ведений фланець містять одно- або багатозахідний клиновий механізм.

Стопор разом з його запірними поверхнями кільцем охоплює ведений фланець. Такий стопор являє собою, наприклад, кільце з пластмаси або металу, яке пружно деформується в радіальному напрямку. Це кільце розташоване в площині, перпендикулярної подовжньої осі інгальатора. Після стиснення або взведення пружини стопорні поверхні стопора зміщуються в сторону і з'являються на шляху переміщення веденого фланця, не дозволяючи тим самим пружині розтиснутися. Стопор деблокується за допомогою спускової кнопки. Така спускова кнопка з'єднана або зв'язана із стопором. Для спуска стопорно-затискного механізму необхідно натиснути на спускову кнопку, змістивши її паралельно площині розташування зазначеного вище кільця, переважно усередину розпилювача, що супроводжується деформуванням такого деформівного кільця, в площині його розташування. Конструктивні особливості подібного стопорно-затискного механізму більш докладно описані в заявці WO 97/20590.

Нижня корпусна деталь насаджується в осьовому напрямку на корпусну деталь для розміщення пружини і закриває елементи кріплення, відповідно опорні елементи, привід шпинделя і витратну ємність з рідиною.

При приведенні інгальатора в дію верхню корпусну деталь повертають відносно нижньої корпусної деталі, разом з якою одночасно повертається і корпусна деталь для розміщення пружини. При цьому пружина стискується і зводиться за допомогою гвинтової передачі, і стопорний механізм автоматично фіксується в застопореному положенні. Краще, щоб кут повороту верхньої корпусної деталі відносно нижньої корпусної деталі був у ціле число раз менше 360°, наприклад дорівнював 180°. Одночасно із стискуванням пружини ведена деталь (ведений фланець) переміщується у верхній корпусній деталі на задану відстань, а порожнистий поршень відводиться назад усередину ци-

ліндра в корпусі насоса, у результаті чого в порожнину високого тиску, розташовану перед соплом, з витратної ємності всмоктується визначена порція рідини.

В інгальатор при необхідності можна послідовно вставляти і використовувати декілька змінних витратних ємностей (змінних балончиків), які містять рідину, що розпилюється. Витратна ємність при цьому заповнена запропонованим у винаході складом для аерозольної інгаляції.

Для розпилення лікарського препарату необхідно злегка надавити на спускову кнопку. При цьому стопорний механізм деблокує ведену деталь (ведений фланець), звільнюючи її шлях. Одночасно з цим стиснута пружина, розтискаючись, переміщує поршень у циліндр корпусу насоса. У результаті рідина виходить із розпилювальної головки інгальатора в розпиленому вигляді.

Більш докладно інші конструктивні особливості такого пристрою описано в заявках WO 97/12683 і WO 97/20590, які тим самим у повному обсязі включені в даний опис як посилання.

Деталі й елементи інгальатора (аерозольного розпилювача) виконані з урахуванням їх функціонального призначення з відповідного матеріалу. Так, зокрема, корпус інгальатора, а також інші його деталі, якщо це припустимо з погляду виконуваних ними функцій, переважно виконані з пластмаси, наприклад литтям під тиском. У цілому ж для виготовлення пристроїв, призначених для застосування в медичних цілях, використовують фізіологічно нешкідливі матеріали.

Для інгаляції пропонованих у винаході композицій для аерозольної інгаляції на водній основі краще використовувати інгальатор (RespiMat®), що показаний на Фіг.6а та 6b прикладених до публікації WO 97/12687 креслень.

На Фіг.6а інгальатор показаний у поздовжньому розрізі з стиснутою (зведеною) пружиною, а на Фіг.6б інгальатор показаний у поздовжньому розрізі з розтиснутою пружиною.

У верхній корпусній деталі (51) розміщений корпус (52) насоса, на кінці якого (корпуса) розташований тримач (53) розпилювальної головки. У цьому тримачі знаходиться розпилювальна головка (54) і фільтр (55). Закріплений у веденому фланці (56) стопорно-затискного механізму порожнистий поршень (57) частково виступає в циліндр корпусу насоса. На одному з кінців цього порожнистого поршня розташований клапанний елемент (58). Порожнистий поршень ущільнений ущільненням (59). Ведений фланець має упор (60), яким обмежується хід цього веденого фланця усередині верхньої корпусної деталі при розжатій пружині. Ведений фланець має також упор (61), що обмежує хід цього веденого фланця при стиснутій пружині. Після стиску пружини стопор (62) зміщується в проміжок між упором (61) і опорою (63) у верхній корпусній деталі. Зі стопором з'єднана спускова кнопка (64). Верхня корпусна деталь закінчується мундштуком (65) і закрита знімним захисним ковпачком (66), що надягається на неї.

Корпусна деталь (67) разом з розміщеною в ній пружиною (68) стиснення закріплена на верхній корпусній деталі за допомогою фіксаторів-засувки (69) і змонтована в поворотній опорі з можливістю

повороту відносно цієї верхньої корпусної деталі. На корпусну деталь для розміщення пружини насаджена нижня корпусна деталь (70). Усередині корпусної деталі для розміщення пружини розташована змінна витратна ємність (71) (змінний балончик), заповнена рідиною (72), що розпилюється. Витратна ємність закрита пробкою (73), крізь яку проходить виступаючий у витратну ємність порожнистий поршень, занурений одним з його кінців у рідину (у розчин діючої речовини).

У бічну зовнішню стінку корпусної деталі для розміщення пружини вбудований ходовий гвинт (74) механічного лічильника. На тому кінці цього шпінделя, що напрямлений до верхньої корпусної деталі, розташована привідна шестерня (75). На шпінделі встановлений бігунок (76).

Описаний вище інгалятор може використовуватися для розпилення пропонованих у винаході аерозольних складів у вигляді придатного для інгаляції аерозолу.

При використанні для розпилення пропонованої у винаході композиції описаного вище пристрою (Respimat®) порція композиції, яка видається принаймні при 97%, краще принаймні при 98%, всіх циклів приведення інгалятора в дію (ходів поршня), повинна відповідати деякій заданій кількості лікарського препарату при припустимому відхиленні від цієї кількості, що дорівнює максимум 25%, краще 20%. При цьому така задана порція композиції, що видається за один хід поршня, повинна краще складати від 5 до 30мг, найбільше краще від 5 до 20мг.

Для розпилення пропонованої у винаході композиції можна, однак, використовувати не тільки описаний вище інгалятор, але й інгалятори інших типів, наприклад струминні інгалятори.

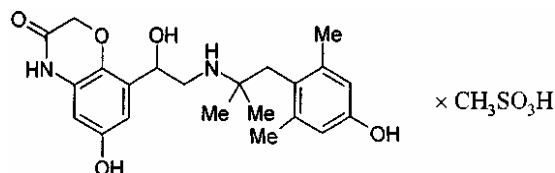
У даному винаході пропонується далі набір для інгаляції, що складається з однієї з описаних вище пропонованих у винаході лікарських композицій і придатного для її розпилення інгалятора. У кращому варіанті у винаході пропонується набір для інгаляції, що складається з однієї з описаних вище пропонованих у винаході лікарських композицій і описаного вище інгалятора Respimat®.

Нижче, як приклади, що ілюструють, але не обмежують обсяг винаходу, представлені конкретні склади пропонованих у винаході композицій або препаратів.

Представлені нижче приклади синтезу сполук і приклади пропонованих у винаході композицій призначені для більше докладного пояснення даного винаходу і не обмежують його об'єм описаними нижче конкретними варіантами його здійснення.

I. Одержання сполук формули 1

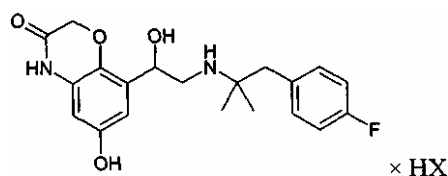
Приклад 1: Метансульфонат 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-гідрокси-2,6-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



Ця сполука відома з US 4460581.

У наступних прикладах розглянутий синтез нових, застосовуваних у пропонованих у винаході лікарських композиціях сполук. Однак ці приклади, які носять винятково ілюстративний характер, використовуються для більш докладного пояснення даного винаходу й не обмежують його обсяг описаними нижче конкретними варіантами його здійснення.

Приклад 2: Кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксиетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



300мг (0,91ммоль) 6-бензилокси-8-(2,2-дигідроксіяцетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 183мг (1,09ммоль) 2-(4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіну розчиняють в 3мл етанолу. Далі додають молекулярне сито й нагрівають до 80°C з витримкою при цій температурі протягом 30хв. Після охолодження до кімнатної температури додають 35мг (0,91ммоль) боргідриду натрію. Потім суміш протягом 1год при кімнатній температурі перемішують, після чого до реакційної суміші додають розчин гідрокарбонату натрію та екстрагують етилацетатом. Органічні фази концентрують і залишок хроматографують (елюент: гексан/етилацетат/метанол). Одержаний таким шляхом етаноламін (223мг) для відщеплення бензильної захисної групи розчиняють у метанолі та потім гідрують при кімнатній температурі й нормальному тиску в присутності 150мг гідроксиду паладію як каталізатора. Після цього каталізатор відокремлюють шляхом фільтрації суміші через Celite®, з фільтрату видаляють розчинник і залишок хроматографують (силікагель, елюент: дихлорметан/метанол). Таким шляхом одержують тверду речовину бежевого кольору.

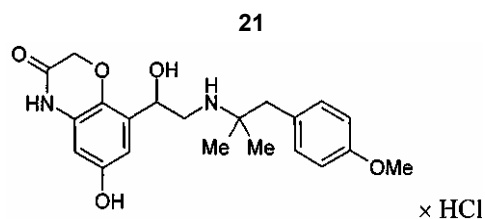
Вихід: 76мг (22%).

Мас-спектрометрія: $[M+H]^+ = 375$.

Одержаний продукт можна шляхом його взаємодії з відповідною кислотою HX перевести в необхідну кислотно-адитивну сіль.

(R)- та (S)-енантіомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

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



а) 8-{2-[1,1-диметил-2-(4-метоксифеніл)етиламіно]-1-гідроксіетил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

До розчину 3,6г 1,1-диметил-2-(4-метоксифеніл)етиламіну в 100мл етанолу при 70°C додають 7,5г гідрату (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глюксалю та перемішують протягом 15хв. Потім протягом 30хв при 10-20°C додають 1г боргідриду натрію. Далі суміш перемішують протягом години, після чого додають 10мл ацетону та перемішують ще протягом наступних 30хв. Потім реакційну суміш розбавляють 150мл етилацетату, промивають водою, сушать над сульфатом натрію та концентрують. Залишок розчиняють в 50мл метанолу й 100мл етилацетату та підкисляють концентрованою соляною кислотою. Після додавання 100мл діетилового ефіру продукт випадає в осад. Кристали відфільтровують, промивають і перекристалізують в 50мл етанолу.

Вихід: 7г (68%, гідрохлорид).

Температура плавлення 232-234°C.

б) Гідрохлорид 8-{2-[1,1-диметил-2-(4-метоксифеніл)етиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

6,8г одержаної на попередній стадії бензильної сполуки гідрують при кімнатній температурі й нормальному тиску в 125мл метанолу з додаванням 1г паладію на вугіллі (5%-вому). Після цього каталізатор відфільтровують і з фільтрату видаляють розчинник. Після перекристалізації залишку в 50мл ацетону й невеликій кількості води одержують тверду речовину, яку відфільтровують і промивають.

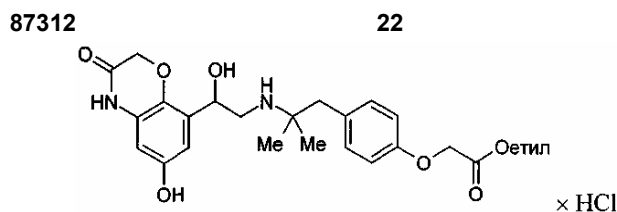
Вихід: 5,0г (89%, гідрохлорид).

Температура плавлення 155-160°C.

(R)- та (S)-енантіомери сполуки із прикладу 3 можна одержати з рацемату, наприклад, за допомогою ВЕРХ на хіральних фазах (наприклад, з використанням колонки Chirobiotic T фірми Astec, 250×22,1мм). Як рухливу фазу можна використовувати метанол з 0,05% триетиламіну та 0,05% оцтової кислоти. Як матеріал колонки можна використовувати силікагель із розміром частинок 5мкм, з яким ковалентно зв'язаний глікопротеїн тейкопланін (Teicoplanin). Час утримання R-енантіомера становить 40,1хв, а S-енантіомера - 45,9хв. Обидва енантіомери одержують цим методом у вигляді вільних основ, які можна шляхом взаємодії з необхідною кислотою (наприклад, соляною кислотою) загальновідомими з рівня техніки методами перевести у відповідні кислотно-адитивні солі.

Відповідно до винаходу особливе значення має R-енантіомер сполуки із прикладу 3.

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



а) 8-{2-[1,1-диметил-2-(4-феноксіетилацетат)етиламіно]-1-гідроксіетил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують аналогічно прикладу 3а) з 15г гідрату (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глюксалю та 11,8г гідрохлориду 1,1-диметил-2-(4-феноксіетилацетат)етиламіну.

Вихід: 16,5г (69%, гідрохлорид).

Температура плавлення 212-214°C.

б) Гідрохлорид 8-{2-[1,1-диметил-2-(4-феноксіетилацетат)етиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

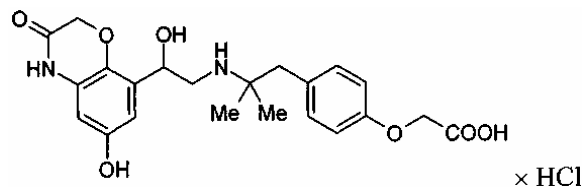
8г одержаного на попередній стадії бензильового спирту розчиняють в 100мл етанолу, 100мл метанолу та 10мл води та гідрують у присутності 1г паладію на вугіллі (5%-вому). Після поглинання теоретично розрахованої кількості водню каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують. Продукт, який викристалізувався при відгоні розчинника відокремлюють вакуум-фільтрацією й промивають.

Вихід: 5,5г (81%, гідрохлорид).

Температура плавлення 137-140°C.

(R)- та (S)-енантіомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 5: Гідрохлорид 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-феноксіоцтова кислота)-1,1-диметилетиламіно]етил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



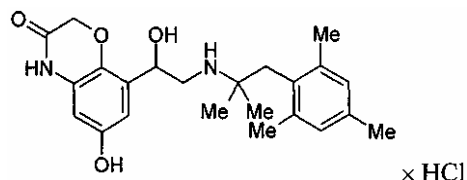
11г гідрохлориду 8-{2-[1,1-диметил-2-(4-феноксіетилацетат)етиламіно]-1-гідроксіетил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (приклад 4а)) розчиняють в 125мл метанолу й гідрують у присутності 1г паладію на вугіллі (5%-вому). Після поглинання теоретично розрахованої кількості водню каталізатор відфільтровують. До фільтрату додають 2,6г гідроксиду натрію, розчиненого в 20мл води. Після цього суміш протягом 30хв кип'ятять зі зворотним холодильником, відганяють метанол і додають 10мл води, 20мл н-бутанолу та 3,9мл оцтової кислоти. Тверду речовину, яка випала в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією й промивають діетиловим ефіром.

Вихід: 7г (87%). Після перекристалізації з 0,5-молярної соляної кислоти одержують гідрохлорид.

Температура плавлення 152°C.

(R)- та (S)-енантиомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 6: Гідрохлорид 8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфеніл)етил]аміно}-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



а) 1-(6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфеніл)етил]аміно]етанон

7,2г гідрату (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глюксалу та 3,6г 1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфеніл)етиламіну нагрівають до 70°C в 100мл етанолу з витримкою при цій температурі протягом години. Кристали, які випали після охолодження в осад, відфільтровують і промивають етанолом і діетиловим ефіром.

Вихід: 8,6г (94%).

Температура плавлення 175°C.

б) 8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфеніл)етил]аміно}-1-гідроксіетил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

8,6г одержаної в прикладі 6а) основи шиффа розчиняють в 100мл етанолу й 20мл ТГФ, змішують протягом 30хв при 10-20°C з 0,7г боргідриду натрію й перемішують протягом години. Після додавання 10 мл ацетону суміш перемішують ще протягом 30хв і потім розбавляють етилацетатом і водою. Продукт, який викристалізувався при підкисленні концентрованою соляною кислотою, відфільтровують і промивають.

Вихід: 7,4г (80%, гідрохлорид).

Температура плавлення 235°C (з розкладанням).

в) Гідрохлорид 8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфеніл)етил]аміно}-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

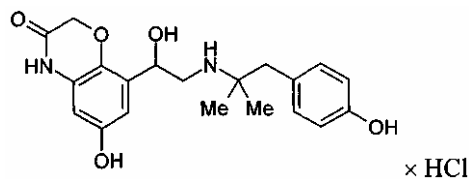
7,4г одержаної на стадії б) бензильної сполуки гідрують при кімнатній температурі й нормальному тиску в 125мл метанолу з додаванням 1г паладію на вугіллі (5%-вому). Після цього каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують. Продукт, який викристалізувався при додаванні ацетону, відокремлюють вакуум-фільтрацією й промивають ацетоном і діетиловим ефіром.

Вихід: 5г (78%, гідрохлорид).

Температура плавлення 160°C (з розкладанням).

(R)- та (S)-енантиомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 7: Гідрохлорид 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-гідроксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



а) 8-{2-[1,1-диметил-2-(4-гідроксифеніл)етил]аміно}-1-гідроксіетил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують аналогічно прикладу 3а) з 10г гідрату (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глюксалу та 4,6г 1,1-диметил-2-(4-гідроксифеніл)етиламіну.

Вихід: 9,0г (64%, гідрохлорид).

Температура плавлення 255-258°C.

б) Гідрохлорид 8-{2-[1,1-диметил-2-(4-гідроксифеніл)етил]аміно}-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

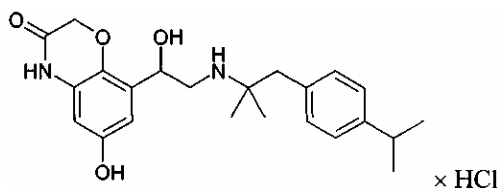
5,7г одержаного на попередній стадії продукту реакції сполучення гідрують в 100мл метанолу в присутності 0,6г паладію на вугіллі (5%-вому). Після поглинання теоретично розрахованої кількості водню каталізатор відфільтровують і з фільтрату видаляють розчинник. Залишок при нагріванні розчиняють в етанолі й потім змішують із діетиловим ефіром. Продукт, який випав в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією й однократно перекристалізовують у воді.

Вихід: 3,6г (72%, гідрохлорид).

Температура плавлення 159-162°C.

(R)- та (S)-енантиомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

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



а) 1-(4-ізопропілфеніл)-2-метилпропан-2-ол

Необхідну сполуку одержують у вигляді безбарвного масла взаємодією сполуки Гриньяра, одержаної з 20г (119ммоль) 4-ізопропілбензилхлориду, з 11,4мл (155ммоль) ацетону.

Вихід: 13,0г (57%).

Мас-спектрометрія: $[M+H]^+ = 193$.

б) N-[2-(4-ізопропілфеніл)-1,1-диметилетил]ацетамід

Аналогічно прикладу 9б) проводять реакцію Ріттера з використанням 10,2г (53ммоль) 1-(4-ізопропілфеніл)-2-метилпропан-2-олу. Потім реакційну суміш зливають у суміш води з льодом і підлюговують розчином їдкого натру, що супроводжується випаданням в осад твердої речовини. Його відокремлюють вакуум-фільтрацією та сушать.

Вихід: 9,90г (80%).

Мас-спектрометрія: $[M+H]^+ = 234$.

в) 2-(4-ізопропілфеніл)-1,1-диметилетиламін

Зазначену в заголовку сполуку одержують перетворенням 9,80г (42ммоль) N-[2-(4-ізопропілфеніл)-1,1-диметилетил]ацетаміду аналогічно прикладу 9в).

Вихід: 7,00г (71%, гідрохлорид).

Температура плавлення 202-206°C.

г) 6-бензилокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-ізопропілфеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

2,18г (6,1ммоль) бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 1,1г (5,8ммоль) 2-(4-ізопропілфеніл)-1,1-диметилетиламіну перемішують протягом години при 50-80°C в 40мл етанолу. Після охолодження до кімнатної температури додають 0,24г (6,3ммоль) боргідриду натрію. Потім суміш перемішують протягом години, після чого розбавляють 5мл ацетону й перемішують ще протягом 30хв. Далі реакційну суміш підкисляють соляною кислотою, змішують з 100мл води та 80мл етилацетату й підлугуюють аміаком. Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом натрію й видаляють розчинник. Залишок розчиняють в 20мл етилацетату й 10мл води, підкисляють концентрованою соляною кислотою та розбавляють діетиловим ефіром. Після додавання речовини, яка сприяє кристалізації, тверду речовину, яка випала в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією та промивають. Одержаний таким шляхом продукт являє собою білу тверду речовину.

Вихід: 1,7г (52%, гідрохлорид).

Температура плавлення 220-222°C.

д) Гідрохлорид 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-ізопропілфеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

1,6г (3,0ммоль) 6-бензилокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-ізопропілфеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону розчиняють у метанолі та гідрують при нормальному тиску й кімнатній температурі в присутності паладію на вугіллі як каталізатор. Потім каталізатор відокремлюють вакуум-фільтрацією, відганяють розчинник і залишок викристалізовують в ізопропанолі. Одержаний таким шляхом продукт являє собою білу тверду речовину.

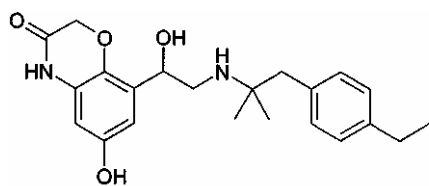
Вихід: 1,1г (85%, гідрохлорид).

Температура плавлення 248-250°C.

Мас-спектрометрія: $[M+H]^+ = 399$.

(R)- та (S)-енантіомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 9: Гідрохлорид 8-{2-[2-(4-етилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



а) 1-(4-етилфеніл)-2-метилпропан-2-ол

До 39мл 3-молярного розчину метилмагнійброміду в діетиловому ефірі при охолодженні льодяною банею по краплях додають 14,8г (90ммоль) 1-(4-етилфеніл)пропан-2-ону, розчиненого в діетиловому ефірі, таким чином, щоб температура не піднімалася вище 30°C. По завершенні цієї операції додавання реакційну суміш протягом 1,5год кип'ять зі зворотним холодильником і потім гідролізують 10%-вим розчином хлориду амонію. Після відділення органічної фази водну фазу екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані ефірні фази промивають водою, сушать над сульфатом натрію та концентрують. Одержане таким шляхом масло безпосередньо використовують у наступній реакції.

Вихід: 15,5г (90%).

б) N-[2-(4-етилфеніл)-1,1-диметилетил]ацетамід

До 15,5г (87ммоль) 1-(4-етилфеніл)-2-метилпропан-2-олу в 4,8мл (91ммоль) ацетонітрилу та 15мл льодяної оцтової кислоти протягом 15хв по краплях додають 6,2мл концентрованої сірчаної кислоти, що супроводжується підвищенням температури до 65°C. Після цього суміш перемішують протягом години, розбавляють сумішшю води з льодом і підлугуюють концентрованим розчином їдкового натру. Потім перемішують ще протягом 30хв і тверду речовину, яка випала в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією й промивають водою. Сирий продукт розчиняють в етилацетаті, сушать над сульфатом натрію й концентрують. Одержане як залишок масло змішують із петролейним ефіром, що супроводжується випаданням в осад твердої речовини, яку відфільтровують і сушать.

Вихід: 16,3г (85%).

Температура плавлення 90-92°C.

в) 2-(4-етилфеніл)-1,1-диметилетиламін

16,3г (74ммоль) N-[2-(4-етилфеніл)-1,1-диметилетил]ацетаміду та 8,0г гідроксиду калію протягом 15год кип'ять зі зворотним холодильником в 60мл етиленгліколю. Далі реакційну суміш змішують із сумішшю води з льодом і тричі екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать над сульфатом натрію та видаляють розчинник. Для одержання гідрохлориду сирий продукт розчиняють в ацетонітрилі й послідовно змішують із розчином соляної кислоти в діетиловому ефірі та діетиловим ефіром. Тверду речовину, яка випала в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією й сушать.

Вихід: 11,0г (69%, гідрохлорид).

Температура плавлення 165-167°C.

г) 6-бензилокси-8-{2-[2-(4-етилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

Необхідну сполуку одержують аналогічно прикладу 8г) з 2,14г (6,0ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 1,0г (5,6ммоль) 2-(4-етилфеніл)-1,1-диметилетиламіну. Одержаний таким шляхом продукт являє собою білу тверду речовину.

Вихід: 1,7г (54%, гідрохлорид).

Температура плавлення 210-214°C.

д) Гідрохлорид 8-{2-[2-(4-етилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

Необхідну сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини гідрогенолізом 1,45г (2,75ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(4-етилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону, одержаного в прикладі 8д).

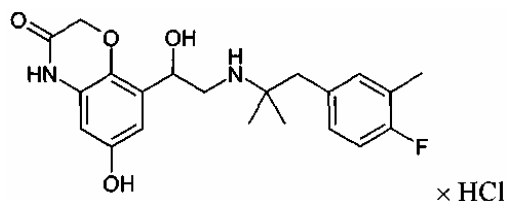
Вихід: 1,07г (92%, гідрохлорид).

Температура плавлення 266-269°C.

Мас-спектрометрія: $[M+H]^+ = 385$.

(R)- та (S)-енантиомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 10: Гідрохлорид 8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



а) 1-фтор-2-метил-4-(2-метилпропеніл)бензол 100мл 0,5-молярного розчину 4-фтор-3-метилфенілмагнійброміду в ТГФ протягом 30хв змішують із 4,7мл (50ммоль) ізопропілальдегіду, що супроводжується підвищенням температури до 45°C. Далі суміш перемішують протягом 30хв, протягом 1год кип'ятять зі зворотним холодильником і потім гідролізують 10%-вим розчином хлориду амонію. Після відділення органічної фази екстрагують діетиловим ефіром. Органічні фази об'єднують, сушать і концентрують. Одержаний таким шляхом спирт розчиняють в 100мл толуолу, змішують із 1г моногідрату n-толуолсульфонової кислоти й протягом трьох годин нагрівають зі зворотним холодильником на водовіддільнику. Далі реакційну суміш зливають у воду та підлугуюють концентрованим розчином їдкого натру. Після відділення органічної фази її промивають водою, сушать над сульфатом натрію та видаляють розчинник. Залишок піддають фракційній перегонці, одержуючи продукт у вигляді безбарвної рідини (температура кипіння 80-85°C при 10мбар).

Вихід: 4,1г (50%).

б) N-[2-(4-фтор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетил]формамід

До 1,5г (31ммоль) ціаніду натрію в 5мл льодяної оцтової кислоти при 5-15°C по краплях додають 4,9мл концентрованою сірчаною кислотою. Потім суміш змішують з 3,9г (24ммоль) 1-фтор-2-метил-4-(2-метилпропеніл)бензолу, розчиненого в 10мл льодяної оцтової кислоти, і перемішують протягом 1год при 50-60°C. Далі реакційну суміш розбавляють сумішшю води з льодом, підлугуюють концентрованим розчином їдкого натру й екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію та розчинники видаляють у вакуумі. Одержане таким шляхом світло-жовте масло

безпосередньо використовують у наступній реакції.

Вихід: 4,3г (87%).

в) 2-(4-фтор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламін

4,3г (20,6ммоль) N-[2-(4-фтор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетил]формаміду, 20мл концентрованої соляної кислоти та 20мл води протягом 2год нагрівають зі зворотним холодильником. Потім реакційну суміш розбавляють водою, підлугуюють концентрованим розчином їдкого натру й екстрагують дихлорметаном. Органічні фази сушать над сульфатом натрію та концентрують. Залишок розчиняють в етилацетаті, змішують із розчином соляної кислоти в діетиловому ефірі й охолоджують. Кристали, які випали в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають діетиловим ефіром і сушать. Одержаний таким шляхом продукт являє собою білу тверду речовину.

Вихід: 3,9г (87%, гідрохлорид).

Температура плавлення 196-198°C.

г) 6-бензилокси-8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

1,10г (3,1ммоль) бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 0,50г (2,8ммоль) 2-(4-фтор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіну піддають хімічному перетворенню й переробці аналогічно прикладу 8г). Одержаний таким шляхом продукт являє собою білу тверду речовину.

Вихід: 0,75г (47%, гідрохлорид).

Температура плавлення 228-230°C.

д) Гідрохлорид 8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

Необхідну сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини гідруванням 0,70г (1,4ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону.

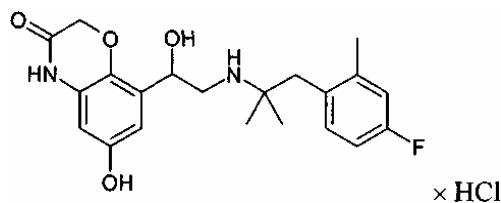
Вихід: 0,50г (87%, гідрохлорид).

Температура плавлення 278-280°C.

Мас-спектроскопія: $[M+H]^+ = 389$.

(R)- та (S)-енантиомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 11: Гідрохлорид 8-{2-[2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



а) 1-(4-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіловий ефір оцтової кислоти

500мл 0,5-молярного розчину 4-фтор-6-метилфенілмагнійброміду та 23,2мл (260ммоль) ізопропілальдегіду піддають взаємодії між собою

аналогічно прикладу 10а). Після гідролізу 10%-вим розчином хлориду амонію водну фазу відокремлюють і екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію та концентрують. Одержаний таким шляхом спирт потім розчиняють в 50мл оцтового ангідриду, змішують із 1мл концентрованої сірчаної кислоти й перемішують протягом трьох годин при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Далі реакційну суміш зливають у воду, перемішують протягом наступної години та підлговують. Потім екстрагують дихлорметаном, органічні фази сушать над сульфатом натрію й відганяють розчинники. Залишок піддають фракційній перегонці, одержуючи продукт у вигляді безбарвної рідини (температура кипіння 105-110°C при 8мбар).

Вихід: 29,0г (52%).

б) N-[2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетил]формамід

29,0г (130ммоль) 1-(4-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропілового ефіру оцтової кислоти піддають хімічному перетворенню й переробці аналогічно прикладу 10б). Одержаний таким шляхом продукт являє собою жовте масло.

Вихід: 27,0г (99%).

в) 2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламін

Для одержання аміну 27,0г (130ммоль) N-[2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетил]формаміду піддають хімічному перетворенню аналогічно прикладу 10в). Одержаний таким шляхом продукт являє собою білу тверду речовину.

Вихід: 15,5г (55%, гідрохлорид).

Температура плавлення 277-280°C.

г) 6-бензилокси-8-{2-[2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують аналогічно прикладу 8г) з 0,95г (2,66ммоль) бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 0,43г (2,37ммоль) 2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіну.

Вихід: 0,75г (55%, гідрохлорид).

Температура плавлення 233-236°C.

д) Гідрохлорид 8-{2-[2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

Необхідну сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини дебензилуванням 0,70г (1,36ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону.

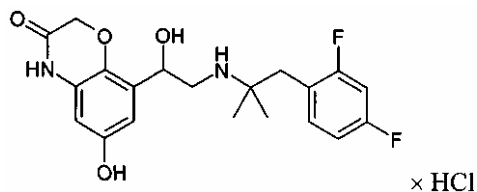
Вихід: 0,50г (87%, гідрохлорид).

Температура плавлення 278-280°C.

Мас-спектроскопія: $[M+H]^+ = 389$.

(R)- та (S)-енантіомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 12: Гідрохлорид 8-{2-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



а) 1-(2,4-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

До 500мл 0,25-молярного розчину 2,4-дифторбензилмагнійброміду в діетиловому ефірі протягом 20хв по краплях додають 11,0мл ацетону, розведеного 50мл діетилового ефіру. Після цього перемішують протягом 1,5год при кип'ятінні зі зворотним холодильником і потім гідролізують 10%-вим розчином хлориду амонію. Ефірну фазу відокремлюють, промивають водою, сушать над сульфатом натрію та концентрують. Залишок піддають фракційній перегонці, одержуючи спирт у вигляді безбарвної рідини (температура кипіння 70-73°C при 2мбар).

Вихід: 20,0г (86%).

б) N-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетил]формамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують описаним у прикладі 10б) методом за реакцією Ріттера з використанням 20г (110ммоль) 1-(2,4-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу. Одержаний таким шляхом продукт являє собою жовте масло.

Вихід: 22,0г (94%).

в) 2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламін

Зазначену в заголовку сполуку одержують перетворенням 22,0г (100ммоль) N-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетил]формаміду аналогічно прикладу 10в).

Вихід: 16,0г (72%, гідрохлорид).

Температура плавлення 201-203°C.

г) 6-бензилокси-8-{2-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують аналогічно прикладу 8г) взаємодією 0,89г (2,49ммоль) бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 0,40г (2,16ммоль) 2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіну.

Вихід: 0,80г (62%, гідрохлорид).

Температура плавлення 245-247°C.

д) Гідрохлорид 8-{2-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

Необхідну сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини гідрогенолізом 0,70г (1,35ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону.

Вихід: 0,48г (83%, гідрохлорид).

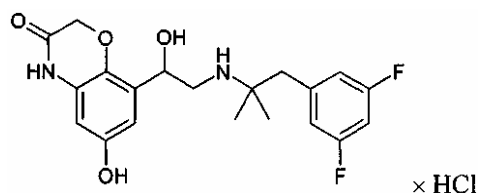
Температура плавлення 279-280°C.

Мас-спектроскопія: $[M+H]^+ = 393$.

(R)- та (S)-енантіомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 13: Гідрохлорид 8-{2-[2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-

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



а) 1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

Необхідну сполуку одержують взаємодією сполуки Гриньяра, одержаної з 25,0г (121ммоль) 3,5-дифторбензилброміду, з 12,6мл (171ммоль) ацетону. Одержаний таким шляхом продукт являє собою жовте масло.

Вихід: 13,5г (60%).

б) 2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламін

За реакцією Ріттера взаємодією 5,5г (29,5ммоль) 1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу та 1,8г ціаніду натрію одержують 7,0г формаміду, який для відщеплення формільної групи обробляють соляною кислотою. Одержаний таким шляхом продукт являє собою світло-жовте масло.

Вихід: 4,6г (75%).

в) 6-бензилокси-8-{2-[2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують звичайним шляхом з 1,73г (4,84ммоль) бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 0,80г (4,32ммоль) 2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіну.

Вихід: 1,50г (58%, гідрохлорид).

Температура плавлення 240-244°C.

г) Гідрохлорид 8-{2-[2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

Необхідну сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини гідрогенолізом 1,30г (2,43ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону.

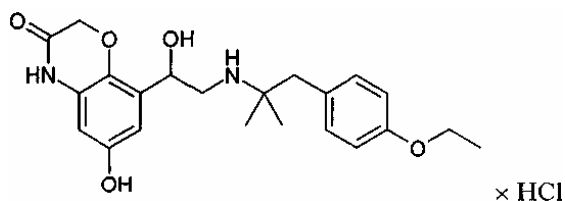
Вихід: 0,90г (86%, гідрохлорид).

Температура плавлення 150-158°C.

Мас-спектроскопія: $[M+H]^+ = 393$.

(R)- та (S)-енантіомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 14: Гідрохлорид 8-{2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



а) Бензиловий ефір [2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетил]карбамінової кислоти

15,0г (50ммоль) бензилового ефіру [2-(4-гідроксифеніл)-1,1-диметилетил]карбамінової кислоти протягом 10год перемішують при 90-100°C з 7,5мл (92ммоль) етиліодиду та 21г (150ммоль) карбонату калію. Далі реакційну суміш змішують із етилацетатом, двічі промивають водою та сушать над сульфатом натрію. Після відгону розчинників залишається жовте масло (15,0г, 92%), яке безпосередньо використовують у наступній реакції.

б) 2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламін

Розчин 15,0г (49ммоль) бензилового ефіру [2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетил]карбамінової кислоти змішують в 100мл льодяної оцтової кислоти з 2г паладію на вугіллі (10%-вому) і потім гідрують при тиску 5бар і температурі 40-50°C. Після цього каталізатор відфільтровують і з фільтрату видаляють розчинник. Залишок розчиняють у невеликій кількості води, підлогувають концентрованою розчином їдкою натру й екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію й концентрують. Сирий продукт розчиняють в ацетонітрилі та підкисляють розчином соляної кислоти в діетиловому ефірі. Тверду речовину, яка випала в осад після додавання діетилового ефіру відокремлюють вакуум-фільтрацією та сушать.

Вихід: 8,8г (гідрохлорид, 84%).

Температура плавлення 198-200°C.

в) 6-бензилокси-8-{2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

2,14г (6,0ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 1,0г (5,2ммоль) 2-(4-етоксифеніл)-1,1-

диметилетиламіну протягом години перемішують при 50-80°C в 40мл етанолу. Після охолодження до кімнатної температури додають 0,23г (6,0ммоль) боргідриду натрію та перемішують ще протягом години. Далі реакційну суміш змішують із 5 мл ацетону, перемішують протягом 30хв, підкисляють льодяною оцтовою кислотою й концентрують. Залишок змішують із водою й етилацетатом та підлогувають. Органічну фазу відокремлюють, промивають водою, сушать над сульфатом натрію й у вакуумі видаляють розчинник. Залишок знову розчиняють в етилацетаті та воді, змішують із концентрованою соляною кислотою й розбавляють діетиловим ефіром. Тверду речовину, яка випала в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією та промивають діетиловим ефіром. Одержаний таким шляхом продукт являє собою білу тверду речовину.

Вихід: 2,0г (61%, гідрохлорид).

Температура плавлення 214-216°C.

г) Гідрохлорид 8-{2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

1,5г (2,8ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону в 80мл метанолу гідрують при кімнатній температурі та нормальному тиску з 250мг паладію на вугіллі (10%-вому) як каталізатор. Потім каталізатор відокремлюють вакуум-фільтрацією й фільтрат концентрують. Залишок розчиняють в 5мл етанолу шляхом нагрівання, вводять затравку і розбавляють

етилацетатом. Тверду речовину, яка випала в осад, відфільтровують і промивають. Одержаний таким шляхом продукт являє собою білу тверду речовину.

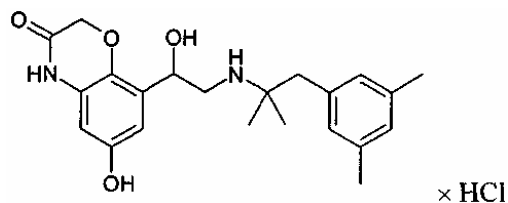
Вихід 1,0г (83%, гідрохлорид).

Температура плавлення 232-235°C.

Мас-спектрометрія: $[M+H]^+ = 401$.

(R)- та (S)-енантиомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 15: Гідрохлорид 8-{2-[2-(3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



а) 1-(3,5-диметилфеніл)-2-метилпропанол-2-ол
Зазначену в заголовку сполуку одержують взаємодією (3,5-диметилфеніл)етилацетату з метилмагнійбромідом.

б) 2-(3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламін
За реакцією Ріттера взаємодією 6,00г (34ммоль) 1-(3,5-диметилфеніл)-2-метилпропанол-2-олу та 2,00г (41ммоль) ціаніду натрію одержують 2,40г 2-(3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіну (вихід 35%). Для вивільнення аміну формамід (2,40г, 11,7ммоль) обробляють соляною кислотою. Наступну переробку проводять аналогічно прикладу 10в). Одержаний таким шляхом продукт являє собою масло.

Вихід: 1,70г (82%).

Мас-спектроскопія: $[M+H]^+ = 178$.

в) 6-бензилокси-8-{2-[2-(3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують аналогічно прикладу 8г) з 1,47г (4,1ммоль) бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 0,65г (3,7ммоль) 2-(3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіну.

Вихід: 1,1г (51%, гідрохлорид).

Температура плавлення 220-222°C.

г) Гідрохлорид 8-{2-[2-(3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону

Необхідну сполуку одержують гідрогенолізом 0,90г (1,71ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону й перекристалізацією сирого продукту з ізопропанолу. Одержаний таким шляхом продукт являє собою білу тверду речовину.

Вихід: 0,50г (69%, гідрохлорид).

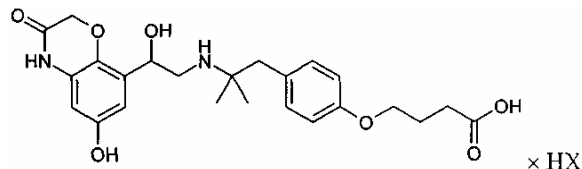
Температура плавлення 235-238°C.

Мас-спектроскопія: $[M+H]^+ = 385$.

(R)- та (S)-енантиомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням

рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 16: Кислотно-адитивна сіль 4-(4-{2-[2-гідрокси-2-(6-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)етиламіно]-2-метилпропіл}фенокси)масляної кислоти



а) Етиловий ефір 4-[4-(2-аміно-2-метилпропіл)фенокси]масляної кислоти 4,5г (15,0ммоль) бензилового ефіру [2-(4-гідроксифеніл)-1,1-диметилетил]карбамінової кислоти, 2,3мл (16,0ммоль) етилового ефіру 4-броммасляної кислоти, 2,3г (16,6ммоль) карбонату калію та 0,3г (1,8ммоль) йодиду калію в 20мл диметилформаміду нагрівають до 120°C і витримують при цій температурі протягом 13год. Далі реакційну суміш розбавляють етилацетатом і послідовно промивають водою, розчином гідроксиду натрію й водою. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію й концентрують. Залишок очищують шляхом хроматографії (елюент: циклогексан/етилацетат у співвідношенні 9:1). Таким шляхом виділяють 5,0г жовтого масла, яке розчиняють в 50мл оцтової кислоти та гідрують при температурі 40°C і тиску 3бар в присутності 1,0г паладію на вугіллі як каталізатор. Після цього каталізатор відфільтровують і з фільтрату видаляють розчинник. Залишок розчиняють у діетиловому ефірі й змішують з розчином соляної кислоти в діетиловому ефірі. Тверду речовину, яка випала в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією та сушать.

Вихід: 2,9г (66% за двома стадіями, гідрохлорид).

Температура плавлення 103-105°C.

б) Етиловий ефір 4-(4-{2-[2-(6-бензилокси-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-2-гідроксіетиламіно]-2-метилпропіл}фенокси)масляної кислоти

1,20г (3,36ммоль) бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону піддають взаємодії з 0,90г (3,22ммоль) етилового ефіру 4-[4-(2-аміно-2-метилпропіл)фенокси]масляної кислоти аналогічно прикладу 8г). Сирий продукт розчиняють в 10мл етилацетату й 10мл води та при перемішуванні змішують із щавлевою кислотою. Розчин розбавляють діетиловим ефіром, тверду речовину, яка випала в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією та промивають діетиловим ефіром.

Вихід: 1,20г (54%, оксалат).

Температура плавлення 223-227°C.

в) 4-(4-{2-[2-(6-бензилокси-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-2-гідроксіетиламіно]-2-метилпропіл}фенокси)масляна кислота

Розчин 1,00г (1,73ммоль) етилового ефіру 4-(4-{2-[2-(6-бензилокси-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-2-гідроксіетиламіно]-2-метилпропіл}фенокси)масляної кислоти в 25мл метанолу змішують із 2,5мл 1н. розчину гідроксиду

натрію, протягом 30хв кип'ятять зі зворотним холодильником і потім нейтралізують 1н. соляною кислотою. Розчин концентрують і масло, яке залишилося, розчиняють шляхом нагрівання в 5мл н-бутанолу. Після додавання речовини, яка сприяє кристалізації, в осад випадає тверда речовина, яку відокремлюють вакуум-фільтрацією та промивають ацетоном і діетиловим ефіром.

Вихід: 0,75г (79%).

Температура плавлення 216-218°C.

г) 4-(4-{2-[2-гідрокси-2-(6-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)етиламіно]-2-метилпропіл}фенокси)масляна кислота

0,70г (1,28ммоль) 4-(4-{2-[2-(6-бензилокси-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-2-гідроксietiламіно]-2-метилпропіл}фенокси)масляної кислоти розчиняють в 25мл метанолу та 2мл оцтової кислоти й гідрують при кімнатній температурі й нормальному тиску в присутності 150мг паладію на вугіллі (10%-вому). Після цього каталізатор відфільтровують і з фільтрату видаляють розчинник. Продукт одержують шляхом кристалізації із суміші метанолу з ацетоном.

Вихід: 0,40г (68%).

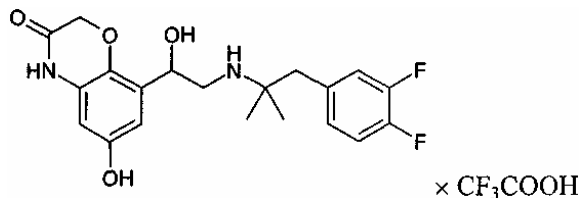
Температура плавлення 201-204°C.

Мас-спектроскопія: $[M+H]^+ = 459$.

Одержаний продукт можна його взаємодією з відповідною кислотою НХ перевести в необхідну кислотну-адитивну сіль.

(R)- та (S)-енантимери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 17: Трифторацетат 8-{2-[2-(3,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietiл]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



а) 1-(3,4-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол
3 23,0г (111ммоль) 3,4-дифторбензилброміду одержують реактив Грин'єра, який потім піддають взаємодії з 11,6мл (158ммоль) ацетону. Одержаний таким шляхом продукт являє собою світло-жовте масло.

Вихід: 9,7г (47%).

Значення R_f: 0,55 (етилацетат/петролейний ефір у співвідношенні 1:3).

б) N-[2-(3,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетил]формамід

Необхідну сполуку одержують за реакцією Ріттера з використанням 4,0г (21,5ммоль) 1-(3,4-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу. Одержаний таким шляхом продукт являє собою світло-жовте масло.

Вихід: 4,0г (87%).

Мас-спектрометрія: $[M+H]^+ = 214$.

в) 2-(3,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламін

4,00г (18,5ммоль) N-[2-(3,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетил]формаміду розчиняють в етанолі, змішують із концентрованою соляною кислотою та залишають на ніч кип'ятитися зі зворотним холодильником. Потім реакційний розчин зливають у суміш води з льодом, підлугуюють гідроксидом натрію й екстрагують трет-бутилметиловим ефіром. Органічні фази промивають водою, сушать над сульфатом натрію й концентрують. Одержаний таким шляхом продукт являє собою жовте масло.

Вихід: 3,2г (92%).

Мас-спектрометрія: $[M+H]^+ = 186$.

г) 8-{2-[2-(3,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietiл]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

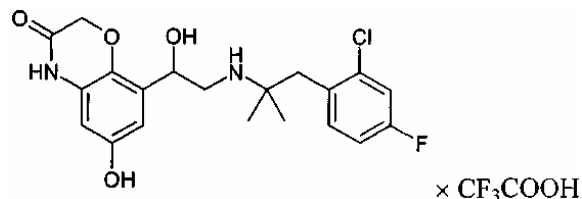
357мг (1ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксietiл)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 185мг (1ммоль) 2-(3,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіну протягом 30хв перемішують в 5мл тетрагідрофурану при кімнатній температурі. Після цього суміш охолоджують до 0°C і в атмосфері аргону по краплях додають 1,5мл 2-молярного розчину боргідриду літію в тетрагідрофурані. Потім суміш протягом 30хв перемішують при кімнатній температурі, змішують із 10мл дихлорметану та 3мл води, перемішують і впротязі наступної години й після цього фільтрують через Extrelut®. З елюату, який містить етаноламін, видаляють розчинник. Залишок розчиняють у метанолі та гідрують при тиску 2,5бар та кімнатній температурі в присутності паладію на вугіллі (10%-вому) як каталізатор. Після цього каталізатор відокремлюють і сирий продукт очищають хроматографією (ацетонітрил/вода/0,1% трифтороцтової кислоти). Одержаний таким шляхом продукт являє собою білу тверду речовину.

Вихід: 31мг (6%, трифторацетат).

Мас-спектроскопія: $[M+H]^+ = 393$.

(R)- та (S)-енантимери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 18: Трифторацетат 8-{2-[2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксietiл]-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



а) 1-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-метилпропан-2-ол
Зазначену в заголовку сполуку одержують аналогічно прикладу 8а) з 20г (97ммоль) метилового ефіру (2-хлор-4-фторфеніл)оцтової кислоти та 98мл 3-молярного розчину метилмагнійброміду.

б) N-[2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетил]формамід

7,5г (37ммоль) 1-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-метилпропан-2-олу піддають хімічному перетворенню та переробці аналогічно прикладу 10б).

Одержане таким шляхом масло для наступного очищення хроматографують на короткій силікагелевій колонці (петролейний ефір/етилацетат у співвідношенні 9:1). Одержаний таким шляхом продукт являє собою масло.

Вихід 7,4г (87%).

Мас-спектрометрія: $[M+H]^+ = 230/232$.

в) 2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламін

Зазначену в заголовку сполуку одержують аналогічно прикладу 17в) перетворенням 7,4г (32ммоль) N-[2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетил]формаміду. Одержаний таким шляхом продукт являє собою коричневе масло.

Вихід: 5,14г (79%).

Мас-спектрометрія: $[M+H]^+ = 202/204$.

г) 8-{2-[2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

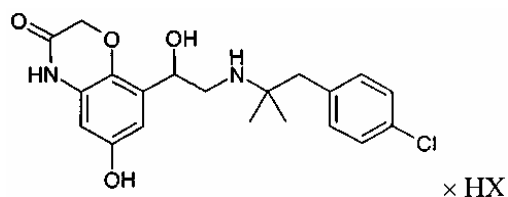
357мг (1ммоль) 6-бензилокси-8-(2-етокси-2-гідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 202мг (1ммоль) 2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіну піддають взаємодії аналогічно прикладу 10г) з боргідридом літію. Для дебензилування одержаного таким шляхом етаноламіну його розчиняють в 3мл дихлорметану й охолоджують до -78°C . При цій температурі по краплях додають 2мл 1-молярного розчину триброміду бору в дихлорметані та суміші дають повільно нагрітисся до кімнатної температури. Далі реакційну суміш змішують з 10мл дихлорметану й 3мл води та фільтрують через Extrelut[®]. З елюату видаляють розчинник і залишок очищають хроматографією (ацетонітрил/вода/0,1% трифтороцтової кислоти). Одержаний таким шляхом продукт являє собою білу тверду речовину.

Вихід: 70мг (13%, трифторацетат).

Мас-спектроскопія: $[M+H]^+ = 409/11$.

(R)- та (S)-енантіомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 19: Кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-хлорфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



Розчин 300мг (0,91ммоль) 6-бензилокси-8-(2,2-дигідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 200мг (1,09ммоль) 2-(4-хлорфеніл)-1,1-диметилетиламіну в 3мл етанолу змішують з молекулярним ситом і перемішують протягом 90хв при 80°C . Після цього суміші дають остудитися до кімнатної температури, додають 35мг (0,91ммоль) боргідриду натрію та перемішують протягом 1год. Потім реакційну суміш змішують із розчином гідроксиду натрію й екстрагують етилацетатом. З об'єднаних органічних фаз видаляють розчинник і залишок хроматографують (елюент: гек-

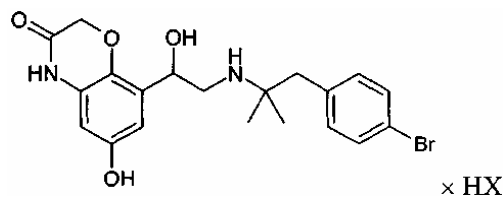
сан/етилацетат/метанол), одержуючи 305мг етаноламіну. Його розчиняють в 3мл дихлорметану та в атмосфері аргону охолоджують до -78°C . Далі по краплях додають 3мл 1-молярного розчину триброміду бору в дихлорметані та перемішують протягом години при -78°C , а потім протягом 20хв при кімнатній температурі. Потім при -78°C по краплях додають 3мл концентрованого розчину аміаку та перемішують протягом 5хв. Далі реакційну суміш змішують із розчином хлориду амонію й екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази концентрують і залишок для наступного очищення хроматографують (силікагель; елюент: дихлорметан/метанол+1% аміаку). Таким шляхом одержують 93мг (26%) твердої речовини бежевого кольору.

Мас-спектрометрія: $[M+H]^+ = 391$.

Одержаний продукт можна його взаємодією з відповідною кислотою HX перевести в необхідну кислотно-адитивну сіль.

(R)- та (S)-енантіомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Приклад 20: Кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-бромфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону



З 300мг (0,91ммоль) 6-бензилокси-8-(2,2-дигідроксіацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону та 250мг (1,09ммоль) 2-(4-бромфеніл)-1,1-диметилетиламіну аналогічно прикладу 19 одержують етаноламін, який дебензилують. Одержаний таким шляхом продукт являє собою тверду речовину бежевого кольору.

Вихід: 54мг (14%).

Мас-спектрометрія: $[M+H]^+ = 435, 437$.

Одержаний продукт можна його взаємодією з відповідною кислотою HX перевести в необхідну кислотно-адитивну сіль.

(R)- та (S)-енантіомери одержаної в цьому прикладі сполуки можна одержувати розділенням рацемату аналогічно до традиційних, відомих з рівня техніки методів.

Аналогічно до описаних вище прикладів синтезу можна також одержати наступні пропоновані у винаході сполуки формули 1:

приклад 21: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 22: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-фтор-3-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 23: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-

гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазпн-3-ону.

приклад 24: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-хлор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 25: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 26: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 27: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(3-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 28: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 29: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(2,5-дифтор-4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 30: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 31: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(3,5-дихлорфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 32: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-хлор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 33: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(3,4,5-трифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазлн-3-ону,

приклад 34: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону.

II. Приклади композицій (лікарських форм)

А) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 1. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100мл лікарської композиції в очищеній воді, відповідно воді для ін'єкцій.

Приклад	Сполука формули 1 (1'-CH ₃ SO ₃ H) (мг)	Бензалконійхлорид (мг)	Дигідрат динатрійедетату (мг)	Лимонна кислота (мг)
1	10	10	-	3
2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	90	5	12	3
9	10	5	10	4
10	2,7	10	10	3
11	0,5	15	10	2

Б) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 3.

У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100мл лікарської композиції в очищеній воді, відповідно воді для ін'єкцій.

Приклад	Сполука формули 1 (1'-HCl) (мг)	Бензалконійхлорид (мг)	Дигідрат динатрійедетату (мг)	Лимонна кислота (мг)
1	10	10	-	3
2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	90	10	10	3
9	23	10	10	3
10	2,7	10	10	3
11	0,5	15	10	2

В) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 7. У цій таб-

лиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100мл лікарської композиції в очищеній воді, відповідно воді для ін'єкцій.

41

87312

42

Приклад	Сполука формули 1 (1'-HCl) (мг)	Бензалконіхлорид (мг)	Дигідрат динатрійедетату (мг)	Лимонна кислота (мг)
1	10	10	-	3
2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	100	5	12	3
9	10	5	10	4
10	2,5	10	10	3
11	0,5	15	10	2

Г) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 9. У цій таб-

лиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100мл лікарської композиції в очищеній воді, відповідно воді для ін'єкцій.

Приклад	Сполука формули 1 (1'-HCl) (мг)	Бензалконіхлорид (мг)	Дигідрат динатрійедетату (мг)	Лимонна кислота (мг)
1	10	10	-	3
2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	100	5	12	3
9	10	5	10	4
10	2,5	10	10	3
11	0,5	15	10	2

Д) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 14. У цій

таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100мл лікарської композиції в очищеній воді, відповідно воді для ін'єкцій.

Приклад	Сполука формули 1 (1'-HCl) (мг)	Бензалконіхлорид (мг)	Дигідрат динатрійедетату (мг)	Лимонна кислота (мг)
1	10	10	-	3
2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	100	5	12	3
9	10	5	10	4
10	2,5	10	10	3
11	0,5	15	10	2

Е) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 17. У цій

таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100мл лікарської композиції в очищеній воді, відповідно воді для ін'єкцій.

Приклад	Сполука формули 1 (1'-CF ₃ COOH) (мг)	Бензалконіхлорид (мг)	Дигідрат динатрійедетату (мг)	Лимонна кислота (мг)
1	2	3	4	5
1	10	10	-	3
2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
7	1000	5	15	4
8	100	5	12	3
9	10	5	10	4
10	2,5	10	10	3
11	0,5	15	10	2

Є) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 3. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100мл лікарської композиції.

Приклад	Сполука формули 1	Бензалконійхлорид	Дигідрат динатрійедетату	Лимонна кислота	На 100мл у суміші
1	10	10	10	3	20/80
2	10	10	10	3	50/50
3	1,0	5	-	3	70/30
4	100	-	10	5	70/30
5	10	-	20	2	70/30
6	1,0	-	10	3	90/10
7	0,5	-	10	2	90/10
8	1000	-	-	4	90/10
9	100	-	-	3	90/10
10	10	-	-	4	95/5
11	2,5	-	-	3	95/5
12	0,5	5	-	3	95/5
13	10	-	5	3	100/0
14	10	5	-	3	100/0

Ж) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 1. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100мл лікарської композиції.

Приклад	Сполука формули 1 (1'-CH ₃ SO ₃ H) (мг)	Бензалконійхлорид (мг)	Дигідрат динатрійедетату (мг)	Лимонна кислота (мг)	На 100мл у суміші етанол/вода (мас.%)
1	10	10	10	3	20/80
2	10	10	10	3	50/50
3	1,0	5	-	3	70/30
4	100	-	10	5	70/30
5	10	-	20	2	70/30
6	1,0	-	10	3	90/10
7	0,5	-	10	2	90/10
8	1000	-	-	4	90/10
9	100	-	-	3	90/10
10	10	-	-	4	95/5
11	2,5	-	-	3	95/5
12	0,5	5	-	3	95/5
13	10	-	5	3	100/0
14	10	5	-	3	100/0

З) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 17. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100мл лікарської композиції.

Приклад	Сполука формули 1 (1'-CF ₃ COOH) (мг)	Бензалконійхлорид (мг)	Дигідрат динатрій- детату (мг)	Лимонна кис- лота (мг)	На 100мл у суміші етанол/вода (мас.%)
1	10	10	10	3	20/80
2	10	10	10	3	50/50
3	1,0	5	-	3	70/30
4	100	-	10	5	70/30
5	10	-	20	2	70/30
6	1,0	-	10	3	90/10
7	0,5	-	10	2	90/10
8	1000	-	-	4	90/10
9	100	-	-	3	90/10
10	10	-	-	4	95/5
11	2,5	-	-	3	95/5
12	0,5	5	-	3	95/5
13	10	-	5	3	100/0
14	10	5	-	3	100/0

И) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 13. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100мл лікарської композиції.

Приклад	Сполука формули 1 (1'-HCl) (мг)	Бензалконійхлорид (мг)	Дигідрат динатрій- детату (мг)	Лимонна кис- лота (мг)	На 100мл суміші етанол/вода (мас.%)
1	10	10	10	3	20/80
2	10	10	10	3	50/50
3	1,0	5	-	3	70/30
4	100	-	10	5	70/30
5	10	-	20	2	70/30
6	1,0	-	10	3	90/10
7	0,5	-	10	2	90/10
8	1000	-	-	4	90/10
9	100	-	-	3	90/10
10	10	-	-	4	95/5
11	2,5	-	-	3	95/5
12	0,5	5	-	3	95/5
13	10	-	5	3	100/0
14	10	5	-	3	100/0