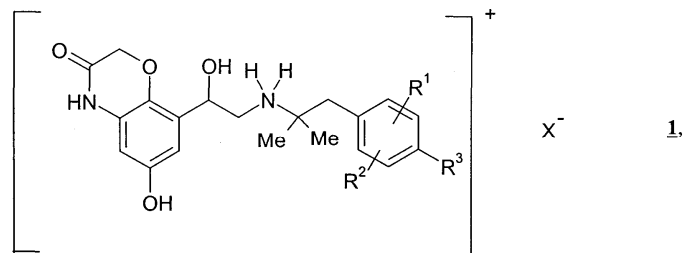


Настоящее изобретение относится к не содержащей пропеллент лекарственной композиции (лекарственной форме) для аэрозольной ингаляции, содержащей одно или несколько соединений общей формулы 1



в которой остатки  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $X^-$  могут иметь указанные в формуле изобретения и последующем описании значения.

### Предпосылки создания изобретения

Бетамиметики ( $\beta$ -адренергические вещества) известны из уровня техники. В этом отношении можно сослаться, например, на патент US 4460581, в котором предложены бетамиметики и их применение для терапии различных заболеваний.

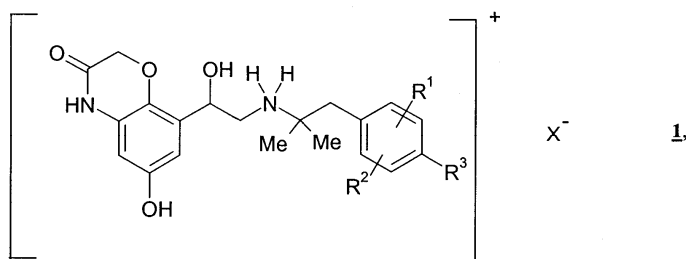
Для медикаментозной терапии различных заболеваний часто желательно располагать лекарственными средствами, обладающими продолжительным действием. За счет этого, как правило, удается в течение длительного промежутка времени обеспечить поддержание в организме необходимой для достижения терапевтического эффекта концентрации действующего вещества без необходимости излишне частого повторного введения лекарственного средства в организм. В остальном же введение действующего вещества в организм с меньшей периодичностью в значительной степени способствует хорошему самочувствию пациента. Наиболее желательно при этом располагать лекарственным средством, которое позволяло бы достигать требуемого терапевтического эффекта при его однократном введении в организм в день (т.е. лекарственным средством, рассчитанным на однократный прием в день). Преимущество, связанное с применением лекарственного средства только один раз в день, состоит в удобстве подобной схемы лечения для пациента благодаря сравнительно быстрому его привыканию к регулярному приему медикамента в определенное время суток.

Исходя из вышеизложенного, в основу настоящего изобретения была положена задача предложить лекарственные композиции для ингаляции, которые, с одной стороны, проявляли бы терапевтический эффект при лечении, например, заболеваний дыхательных путей, а с другой стороны, обладали бы более продолжительным действием и тем самым могли бы использоваться для получения лекарственных средств с более длительным действием.

### Подробное описание изобретения

Для решения указанной задачи в настоящем изобретении предлагаются лекарственные композиции, более подробно рассмотренные ниже.

Предлагаемые в изобретении лекарственные композиции представляют собой не содержащие пропеллент лекарственные композиции, содержащие в качестве единственного действующего вещества одно или несколько соединений общей формулы 1



в которой  $R^1$  обозначает водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкоксигруппу или галоген,  $R^2$  обозначает водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкоксигруппу или галоген,  $R^3$  обозначает водород,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкоксигруппу, галоген, OH,

-O- $C_1$ - $C_4$ алкилен- $COOH$  или -O- $C_1$ - $C_4$ алкилен- $COO$ - $C_1$ - $C_4$ алкил и  $X^-$  обозначает однозарядный анион, предпочтительно однозарядный анион, выбранный из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, бензоат, цитрат, салицилат, трифторацетат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат и п-толуолсульфонат, необязательно в виде их таутомеров, энантиомеров, смесей энантиомеров, рацематов или сольватов, по меньшей мере одну фармакологически приемлемую кислоту, необязательно другие фармакологически приемлемые вспомогательные вещества и/или комплексообразователи, а также воду, этанол или смесь этанола с водой в качестве растворителя.

Предпочтительны лекарственные композиции, содержащие соединения общей формулы 1, в кото-

рой

R<sup>1</sup> обозначает водород, метил, этил, фтор или хлор,

R<sup>2</sup> обозначает водород, метил, этил, фтор или хлор, R<sup>3</sup> обозначает водород, метил, этил, пропил, ОН, метоксигруппу, этоксигруппу, фтор, хлор, бром, -O-CH<sub>2</sub>-COOH, -O-CH<sub>2</sub>-COOметил,

-O-CH<sub>2</sub>-COOэтил, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COOH, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COOметил,

-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COOэтил, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COOH, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COOметил или -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOэтил, а

X<sup>-</sup> обозначает однозарядный анион, предпочтительно однозарядный анион, выбранный из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, бензоат, цитрат, салицилат, трифторацетат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат и п-толуолсульфонат, необязательно в виде их таутомеров, энантиомеров, смесей энантиомеров, рацематов или сольватов.

Предпочтительны, кроме того, лекарственные композиции, содержащие соединения общей формулы 1, в которой

R<sup>1</sup> обозначает водород или метил, предпочтительно водород,

R<sup>2</sup> обозначает водород или метил, предпочтительно водород, R<sup>3</sup> обозначает метил, ОН, метоксигруппу, фтор, хлор, бром, -O-CH<sub>2</sub>-COOH или -O-CH<sub>2</sub>-COOэтил, а

X<sup>-</sup> обозначает однозарядный анион, выбранный из группы, включающей

хлорид, бромид, сульфат, метансульфонат, малеат, ацетат, бензоат, цитрат,

салицилат, трифторацетат, фумарат, тартрат и сукцинат,

необязательно в виде их таутомеров, энантиомеров, смесей энантиомеров, рацематов или сольватов.

Предпочтительны далее лекарственные композиции, содержащие соединения общей формулы 1, в которой

R<sup>3</sup> обозначает метоксигруппу, этоксигруппу, фтор, хлор, бром, -O-CH<sub>2</sub>-COOH,

-O-CH<sub>2</sub>-COOметил или -O-CH<sub>2</sub>-COOэтил, а

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и X<sup>-</sup> могут иметь указанные выше значения,

необязательно в виде их таутомеров, энантиомеров, смесей энантиомеров, рацематов или сольватов.

Предпочтительны далее лекарственные композиции, содержащие соединения общей формулы 1, в которой

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> обозначают водород,

R<sup>3</sup> обозначает ОН, фтор, хлор, метоксигруппу, этоксигруппу или -O-CH<sub>2</sub>-COOH, предпочтительно ОН, фтор, хлор, этокси- или метоксигруппу, а

X<sup>-</sup> может иметь одно из указанных выше значений,

необязательно в виде их таутомеров, энантиомеров, смесей энантиомеров, рацематов или сольватов.

Предпочтительны далее лекарственные композиции, содержащие соединения общей формулы 1, выбранные из группы, включающей

6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]-оксазин-3-он,

6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-феноксиэтилацетат)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]-оксазин-3-он,

6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-феноксисукусная кислота)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфенил)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-гидроксифенил)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-изопропилфенил)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3,5-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

4-(4-{2-[2-гидрокси-2-(6-гидрокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)этиламино]-2-

метилпропил}фенокси)масляную кислоту,

8-{2-[2-(3,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(2-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-хлорфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-бромфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-хлор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-хлор-3-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3,5-дихлорфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-хлор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3,4,5-трифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он и

8-{2-[2-(3,4-дихлорфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

в каждом случае в виде кислотно-аддитивной соли с кислотой НХ, где Х<sup>-</sup> может иметь одно из указанных выше значений, а также необязательно в виде их таутомеров, энантиомеров, смесей энантиомеров, рацематов или сольватов.

В контексте настоящего описания под алкильными группами подразумеваются, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода. В качестве примера таких групп можно назвать метил, этил, пропил или бутил. Для обозначения подобных групп, т.е. метила, этила, пропила или же бутила, в некоторых случаях используются также соответствующие им сокращенные названия Me, Et, Prop или Bu. Если не указано иное, то в понятия "пропил" и "бутил" включены также все возможные изомерные формы каждого из таких остатков. Так, например, в понятие "пропил" включены н-пропил и изопропил, в понятие "бутил" включены изобутил, втор-бутил и трет-бутил и т.д.

Под алкиленовыми группами имеются в виду, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные алкильные мостики с двумя связями и с 1-4 атомами углерода. В качестве примера при этом можно назвать метилен, этилен, н-пропилен или н-бутилен.

Под алкилоксигруппами (или же -О-алкилгруппами либо алкоксигруппами) подразумеваются, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода, присоединенные через атом кислорода. В качестве примера при этом можно назвать метилокси-, этилокси-, пропилокси- или бутилоксигруппу. В некоторых случаях для обозначения таких групп, т.е. метилокси-, этилокси-, пропилокси- или же бутилоксигруппы, используются также соответствующие им сокращенные названия MeO-, EtO-, PropO- или BuO-. Если не указано иное, то в понятия "пропилоксигруппа" и "бутилоксигруппа" включены также все возможные изомерные формы каждого из таких остатков. Так, например, в понятие "пропилоксигруппа" включены н-пропилоксигруппа и изопропилоксигруппа, в понятие "бутилоксигруппа" включены изобутилоксигруппа, трет-бутилоксигруппа и трет-бутилоксигруппа и т.д. В некоторых случаях в настоящем описании вместо обозначения "алкилоксигруппа" используется

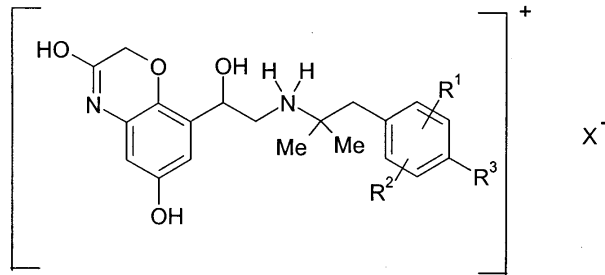
также эквивалентное ему понятие "алкоксигруппа". В соответствии с этим для обозначения таких групп, как метилокси-, этилокси-, пропилокси- или же бутилоксигруппа, в некоторых случаях используются эквивалентные им понятия метокси-, этокси-, пропокси-или бутокси-группа.

Под галогеном в контексте настоящего описания подразумевается фтор, хлор, бром или йод. Если не указано иное, то фтор, хлор и бром являются предпочтительными галогенами.

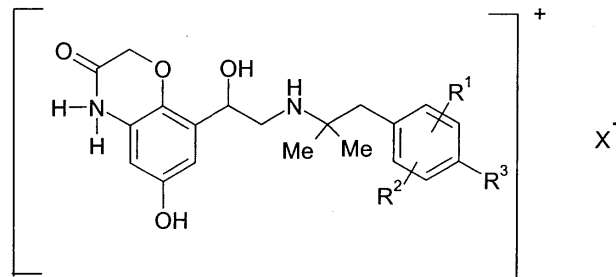
Предлагаемые в изобретении лекарственные композиции содержат в качестве растворителя чистую воду, чистый этанол или смеси этанола с водой. При использовании смесей этанола с водой процентное содержание в них этанола предпочтительно должно составлять от 5 до 99%, наиболее предпочтительно от 10 до 96%. Особенно предпочтительные предлагаемые в изобретении лекарственные композиции содержат в качестве растворителя чистую воду, чистый этанол или смеси этанола с водой, в которых на долю этанола приходится от 50 до 92%, наиболее предпочтительно от 69 до 91%. При необходимости наряду с этанолом и водой можно также использовать дополнительные соразтворители. Однако согласно изобретению в предлагаемых в нем лекарственных композициях предпочтительно не использовать никакой иной растворитель.

Используемые в предлагаемых в изобретении лекарственных композициях соединения можно получать аналогично уже известным из уровня техники методам. Соответствующие способы получения подобных соединений известны, например, из патента US 4460581, который в этом отношении в полном объеме включен в настоящее описание в качестве ссылки.

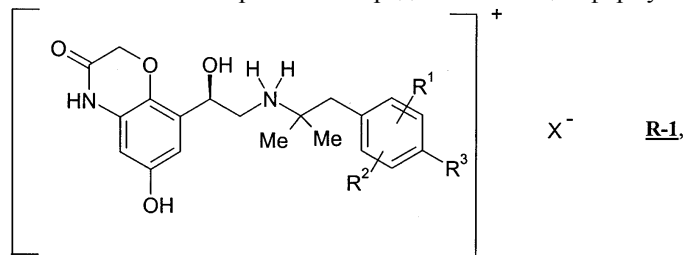
Соединения формулы 1 в некоторых случаях могут содержаться в предлагаемых в изобретении лекарственных композициях в виде их таутомеров. Под таутомерией подразумевается появление изомерных соединений, которые образуются при сдвиге  $\sigma$ - или  $\pi$ -связей и которые могут находиться в равновесии. Примерами возможных таутомерных форм соединений формулы 1 являются



или же



В следующем варианте настоящее изобретение относится к лекарственным композициям, содержащим указанные выше соединения формулы 1 в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов. Особенно предпочтительны при этом лекарственные композиции, содержащие указанные выше соединения формулы 1 в виде чистых энантиомеров, а наиболее предпочтительны согласно изобретению лекарственные композиции, содержащие R-энантиомеры соединений формулы 1. Такие R-энантиомеры можно представить общей формулой R-1



в которой остатки  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $X^-$  могут иметь указанные выше значения.

Следующим объектом настоящего изобретения является применение предлагаемых в нем лекарственных композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний

дыхательных путей, выбранных из группы, включающей обструктивные заболевания легких различного генеза, эмфиземы легких различного генеза, рестриктивные заболевания легких, интерстициальные заболевания легких, кистозный фиброз, бронхиты различного генеза, бронхоэктазии, респираторный дистресс-синдром у взрослых (РДСВ) и все формы отека легких.

Предпочтительно далее применение предлагаемых в изобретении лекарственных композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения обструктивных заболеваний легких, выбранных из группы, включающей бронхиальную астму, детскую астму, тяжелую астму, острый приступ астмы, хронический бронхит и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), а особенно предпочтительно согласно изобретению применение композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения бронхиальной астмы или ХОЗЛ.

Предпочтительно, кроме того, применение предлагаемых в изобретении лекарственных композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения эмфизем легких, причиной которых является ХОЗЛ или дефицит ингибиторов  $\alpha$ 1-протеиназы.

Предпочтительно далее применение предлагаемых в изобретении лекарственных композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения рестриктивных заболеваний легких, выбранных из группы, включающей аллергический альвеолит, вызванные профессиональными вредностями рестриктивные заболевания легких, такие как асбестоз или силикоз, и рестрицию вследствие опухолей легких, таких, например, как лимфангиоз (Lymphangiosis carcinomatosa), бронхоальвеолярный рак и лимфомы.

Предпочтительно далее применение предлагаемых в изобретении лекарственных композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения интерстициальных заболеваний легких, выбранных из группы, включающей инфекционные пневмонии, например вследствие инфекции вирусами, бактериями, грибами, простейшими, гельминтами или иными возбудителями, пневмонит различного генеза, такой, например, как аспирация и недостаточность левых отделов сердца, лучевой пневмонит или фиброз, коллагенозы, такие, например, как красная волчанка, системная склеродермия или саркоидоз, гранулематозы, такие, например, как болезнь Бека, идиопатическая интерстициальная пневмония или идиопатический фиброз легких (ИФЛ).

Предпочтительно далее применение предлагаемых в изобретении лекарственных композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения кистозного фиброза, соответственно муковисцидоза.

Предпочтительно далее применение предлагаемых в изобретении лекарственных композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения бронхитов, таких, например, как бронхит вследствие бактериальной или вирусной инфекции, аллергический бронхит и токсический бронхит.

Предпочтительно далее применение предлагаемых в изобретении лекарственных композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения бронхоэктазий.

Предпочтительно далее применение предлагаемых в изобретении лекарственных композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения РДСВ.

Предпочтительно далее применение предлагаемых в изобретении лекарственных композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения отеков легких, например токсического отека легких после аспирации или вдыхания токсических веществ и чужеродных веществ.

В особенно предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к применению предлагаемых в нем лекарственных композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы или ХОЗЛ. Особое значение имеет далее указанное выше применение предлагаемых в изобретении лекарственных композиций для получения лекарственного средства, предназначенного для однократного в сутки применения при лечении воспалительных и обструктивных заболеваний дыхательных путей, наиболее предпочтительно для однократного в сутки применения при лечении астмы или ХОЗЛ.

Настоящее изобретение относится к вводимым в организм путем ингаляции жидким композициям, содержащим описанные выше соединения в качестве действующего(-их) вещества(веществ), при этом предлагаемые в изобретении жидкие композиции должны удовлетворять высоким стандартам качества. Предлагаемые в изобретении композиции можно вводить в организм путем ингаляции через рот либо через нос. Действующие вещества для их оптимального распределения в легких целесообразно вводить в организм в виде жидкой, не содержащей пропеллентов композиции с помощью пригодных для этой цели ингаляторов. Подобную композицию можно при этом вводить в организм путем ингаляции и через рот, и через нос. Наиболее пригодны для применения в указанных целях такие ингаляторы, которые позволяют в течение нескольких секунд распылять небольшое количество жидкой композиции в терапевтически необходимой дозировке в виде аэрозоля, вводимого в организм путем ингаляции в терапевтических целях. Согласно настоящему изобретению предпочтительны такие ингаляторы, которые в оптимальном случае уже при однократном или двукратном приведении их в действие (за один или два хода поршня) позволяют выдавать распыляемый в виде аэрозоля со средним размером капелек (соответственно средним диаметром капелек) менее 20 мкм, предпочтительно менее 10 мкм раствор действующего вещества

порцией менее 100 мкл, предпочтительно менее 50 мкл, наиболее предпочтительно менее 20 мкл, таким образом, чтобы ингалируемая, т.е. непосредственно попадающая в дыхательные пути, доля аэрозоля уже соответствовала терапевтически эффективному количеству действующего вещества. Подобное устройство, предназначенное для ингаляционного введения в организм жидкого лекарственного препарата, распыляемого в дозированных количествах в виде аэрозоля без помощи пропеллента, подробно рассмотрено, например, в публикации WO 91/14468, озаглавленной "Atomizing Device and Methods", а также в публикации WO 97/12687, в частности представлено на фиг. 6a и 6b этой публикации и рассмотрено в относящейся к этим чертежам части описания. В таком аэрозольном ингаляторе лекарственный раствор за счет создания высокого давления, достигающего 500 бар, переводится в способный проникать в легкие аэрозоль и распыляется. Указанные выше публикации в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки. В таких ингаляторах представленные в виде раствора композиции содержатся в соответствующей емкости. При этом используемые композиции с действующими веществами должны обладать достаточно высокой стабильностью при хранении и одновременно должны обладать такими свойствами, которые позволяли бы непосредственно применять их в соответствии с медицинским назначением по возможности без необходимости выполнять с ними какие-либо дополнительные действия. Помимо этого такие композиции не должны содержать никаких компонентов, взаимодействие которых с материалом, из которого изготовлены детали ингалятора, могло бы привести к его повреждению или к ухудшению фармацевтического качества раствора, соответственно образуемого из него аэрозоля.

Для распыления раствора, соответственно для его превращения в аэрозоль, используется специальное сопло (распылительная головка), описанное, например, в публикации WO 94/07607 или WO 99/16530. Обе эти публикации в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки.

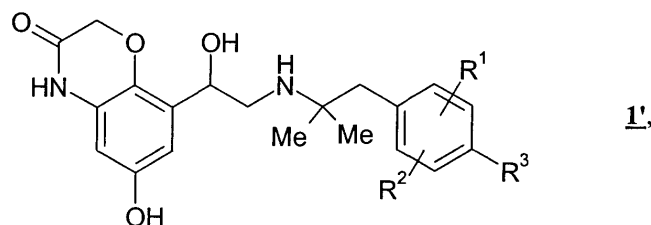
В основу настоящего изобретения была положена также задача предложить водную, этанольную (спиртовую) или водно-этанольную (водно-спиртовую) композицию на основе соединения формулы 1, которая удовлетворяла бы высоким стандартам, соблюдение которых обеспечивает возможность оптимального распыления раствора с помощью описанных выше ингаляторов. При этом предлагаемые в изобретении композиции на основе подобного действующего вещества должны обладать также достаточно высоким фармацевтическим качеством, т.е. они должны оставаться фармацевтически стабильными в течение длительного срока хранения, составляющего несколько лет, предпочтительно по меньшей мере один год, наиболее предпочтительно два года. Еще одним требованием, предъявляемым к таким представленным в виде раствора и не содержащим пропеллент композициям, является возможность их распыления под давлением с помощью ингалятора, при этом количество действующего вещества, выдаваемого с одной порцией получаемого с помощью ингалятора аэрозоля, должно лежать в определенных, постоянно воспроизводимых пределах.

Согласно настоящему изобретению особенно предпочтительно использовать те соединения формулы 1, в которых анион  $X^-$  выбран из группы, включающей хлорид, малаат, салицилат, фумарат и сукцинат, необязательно в виде их гидратов и сольватов.

Согласно изобретению наиболее предпочтительны те предлагаемые в нем композиции, которые содержат соединение формулы 1, где  $X^-$  представляет собой хлорид.

Под соединением формулы 1 согласно настоящему изобретению во всех случаях подразумеваются все возможные аморфные и кристаллические модификации этого соединения. Помимо этого под соединением формулы 1 согласно настоящему изобретению подразумеваются также все возможные сольваты и гидраты, которые возможно образовать из этого соединения.

Под упоминаемым в некоторых случаях в описании настоящего изобретения соединением формулы 1' подразумевается содержащееся в солях формулы 1 фармакологически активное свободное основание следующей формулы



в которой остатки  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $X^-$  могут иметь указанные выше значения.

Следующим объектом настоящего изобретения являются лекарственные композиции, содержащие в качестве единственного действующего вещества свободное основание формулы 1', в которой остатки  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $X^-$  могут иметь указанные выше значения, необязательно в виде его таутомеров, энантиомеров, смесей энантиомеров, рацематов или сольватов, по меньшей мере одну фармакологически приемлемую кислоту, необязательно другие фармакологически приемлемые вспомогательные вещества и/или комплексообразователи, а также воду, этанол или смесь воды с этанолом в качестве растворителя.

Согласно изобретению подобная композиция в предпочтительном варианте содержит только одно

соединение формулы 1. Очевидно, однако, что в состав предлагаемой в изобретении композиции можно включать и смесь из различных солей формулы 1. Если предлагаемые в изобретении лекарственные композиции содержат различные соли формулы 1, то согласно изобретению предпочтительны те композиции, в которых различными солями являются разные соли одного и того же свободного основания формулы 1'. Композиции, которые содержат иные действующие вещества, отличные от таковых формулы 1, не являются объектом настоящего изобретения.

Концентрация соединения формулы 1 в пересчете на долю фармакологически активного свободного основания формулы 1' в предлагаемой в изобретении лекарственной композиции составляет согласно изобретению примерно от 0,1 до 1600 мг на 100 мл, предпочтительно примерно от 0,5 до 1000 мг на 100 мл, особенно предпочтительно от 0,75 до 200 мг на 100 мл. В наиболее предпочтительном варианте концентрация свободного основания формулы 1' в предлагаемых в изобретении композициях составляет от примерно 1 до примерно 100 мг на 100 мл композиции.

Значение pH предлагаемой в изобретении композиции составляет согласно изобретению предпочтительно от 2,0 до 6,5, более предпочтительно от 2,2 до 5,0, наиболее предпочтительно примерно от 3,0 до 4,5.

Значение pH предлагаемой в изобретении композиции регулируют добавлением фармакологически приемлемых кислот. Для этого можно использовать фармакологически приемлемые неорганические или органические кислоты. В качестве примера предпочтительных неорганических кислот можно назвать кислоты из группы, включающей соляную кислоту, бромисто-водородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и фосфорную кислоту. В качестве примера наиболее пригодных для применения в указанных целях органических кислот можно назвать кислоты из группы, включающей аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту и пропионовую кислоту. Предпочтительными неорганическими кислотами являются соляная кислота и серная кислота, при этом особое значение придается согласно изобретению соляной кислоте. Среди органических кислот предпочтительны согласно изобретению аскорбиновая кислота, фумаровая кислота и лимонная кислота, из числа которых наиболее предпочтительна согласно изобретению лимонная кислота. При определенных условиях допустимо использование смесей и указанных кислот, прежде всего в случае тех кислот, которые наряду с их повышающими кислотность свойствами обладают и иными свойствами, например в качестве вкусовых веществ или антиокислителей, как, например, лимонная кислота или аскорбиновая кислота.

В некоторых случаях для точного оттитровывания значения pH можно также использовать фармакологически приемлемые основания. В качестве примера пригодных для применения в этих целях оснований можно назвать гидроксиды и карбонаты щелочных металлов. Предпочтительным ионом щелочного металла является натрий. При применении подобных оснований их следует выбирать с таким расчетом, чтобы и образуемые из них соли, которые в этом случае будут присутствовать в готовой лекарственной форме, были фармакологически совместимы с соответствующей кислотой из числа указанных выше.

Предлагаемые в изобретении композиции могут содержать в качестве других компонентов комплексообразователи. Под комплексообразователями согласно настоящему изобретению подразумеваются молекулы, способные образовывать комплексные (координационные) связи. В предпочтительном варианте такие соединения должны образовывать комплексы с катионами, наиболее предпочтительно с катионами металлов. Предлагаемые в изобретении композиции предпочтительно содержат в качестве комплексообразователя эдтиновую кислоту (ЭДТК) или одну из ее известных солей, например натриевую соль ЭДТК, соответственно динатриевую соль ЭДТК. Предпочтительно использовать динатрийэдетат необязательно в виде его гидратов, наиболее предпочтительно в виде его дигидрата. При применении в составе предлагаемых в изобретении композиций комплексообразователей их содержание в пересчете на 100 мл предлагаемой в изобретении композиции предпочтительно должно составлять от 1 до 50 мг, более предпочтительно от 2 до 15 мг. В одном из предпочтительных вариантов содержание комплексообразователя в предлагаемых в изобретении композициях составляет примерно от 4 до 12 мг на 100 мл композиции, наиболее предпочтительно примерно 10 мг на 100 мл композиции.

Сказанное выше в отношении динатрийэдетата справедливо и в отношении иных возможных, сопоставимых с ЭДТК или ее солями добавок, которые обладают комплексообразующими свойствами и которые можно использовать вместо него, как, например, нитрилотриуксусная кислота и ее соли.

К предлагаемой в изобретении композиции можно добавлять и другие фармакологически приемлемые вспомогательные вещества. Под вспомогательными веществами и добавками в данном контексте подразумевается любое фармакологически приемлемое вещество, применение которого целесообразно с терапевтической точки зрения и которое не является действующим веществом, но которое можно совместно с действующим веществом в фармакологически приемлемом растворителе включать в состав композиции для улучшения ее качественных характеристик. Эти вещества предпочтительно не должны проявлять никакого или с учетом целевого терапевтического эффекта никакого сколько-нибудь значительного или, по меньшей мере, никакого нежелательного фармакологического действия. К подобным вспомогательным веществам и добавкам относятся, например, стабилизаторы, антиокислители и/или консер-

ванты, позволяющие продлить срок годности готовой лекарственной формы, а также вкусовые вещества, витамины и/или иные известные из уровня техники добавки. К таким добавкам относятся также фармакологически безвредные соли, такие, например, как хлорид натрия.

К числу предпочтительных вспомогательных веществ относятся антиокислители, такие, например, как аскорбиновая кислота, если только она уже не используется для регулирования значения pH, витамин А, витамин Е, токоферолы и аналогичные встречающиеся в организме человека витамины или провитамины.

Консерванты могут использоваться для защиты композиции от заражения патогенными микроорганизмами. В качестве подобных консервантов могут использоваться известные из уровня техники вещества, прежде всего бензалконийхлорид или бензойная кислота, соответственно бензоаты, такие как бензоат натрия, в известных из уровня техники концентрациях. В состав предлагаемой в изобретении композиции предпочтительно включать бензалконийхлорид. В этом случае концентрация бензалконийхлорида должна составлять в пересчете на 100 мл предлагаемой в изобретении композиции от 1 до 50 мг, предпочтительно примерно от 2 до 15 мг, более предпочтительно примерно от 3 до 12 мг, наиболее предпочтительно примерно от 4 до 10 мг. Бензалконийхлорид можно согласно изобретению использовать и в смеси с другими консервантами.

Предпочтительные композиции помимо воды в качестве растворителя и соединений формулы 1 содержат также только бензалконийхлорид, эдетат натрия и необходимую для регулирования значения pH кислоту.

Для применения предлагаемых в изобретении лекарственных композиций на основе соединений формулы 1 предпочтительно использовать ингалятор указанного выше типа, позволяющий без использования пропеллента получать из таких композиций предлагаемые в изобретении аэрозоли. В этом отношении следует еще раз сослаться на указанные в начале описания патентные документы, которые в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Как уже указывалось в начале описания, в публикации WO 97/12687 (см. прежде всего прилагаемые к ней фиг. 6a и 6b и относящиеся к этим чертежам разделы описания) рассмотрена усовершенствованная конструкция ингалятора, применение которого является предпочтительным согласно настоящему изобретению. Именно подобный ингалятор (Respimat®) наиболее целесообразно использовать для получения предлагаемых в изобретении ингалируемых аэрозолей. Пациент всегда может иметь при себе подобное устройство, которое благодаря его близкой к цилиндрической форме и подобранным по руке размерам, составляющим от менее 9 до 15 см в длину и от 2 до 4 см в ширину, удобно держать в руке и которое не занимает много места. Подобный ингалятор позволяет за счет создания высокого давления распылять через мелкие распылительные отверстия строго определенный объем лекарственного препарата с образованием ингалируемых аэрозолей.

В предпочтительном варианте такой ингалятор состоит в основном из верхней корпусной детали, корпуса насоса, распылительной головки с соплом или соплами, стопорно-зажимного механизма, корпусной детали для размещения пружины, пружины и расходной емкости и отличается наличием

корпуса насоса, который (корпус) закреплен в верхней корпусной детали и на одном конце которого расположена распылительная головка с соплом, соответственно системой сопел, полого поршня с клапанным элементом, ведомого фланца, в котором закреплен полый поршень и который расположен в верхней корпусной детали,

стопорно-зажимного механизма, расположенного в верхней корпусной детали, корпусной детали с размещенной в ней пружиной, которая (корпусная деталь) смонтирована на верхней корпусной детали в поворотной опоре с возможностью поворота относительно этой верхней корпусной детали и

нижней корпусной детали, насаженной в осевом направлении на корпусную деталь для размещения пружины.

Указанный выше полый поршень с клапанным элементом соответствует описанному в публикации WO 97/12687 устройству. Этот полый поршень частично выступает в цилиндр корпуса насоса и может перемещаться в этом цилиндре в осевом направлении. В этом отношении следует прежде всего сослаться на фиг. 1-4 указанной публикации, в частности на фиг. 3, и на соответствующие разделы описания к этой публикации. В момент освобождения или спуска пружины полый поршень с клапанным элементом создает на стороне его высокого давления приложенное к жидкости, т.е. к дозируемому раствору действующего вещества, давление величиной от 5 до 60 МПа (примерно от 50 до 600 бар), предпочтительно от 10 до 60 МПа (примерно от 100 до 600 бар). При этом объем одной порции лекарственного препарата, выдаваемой за один ход поршня, предпочтительно составляет от 10 до 50 мкл, более предпочтительно от 10 до 20 мкл, наиболее предпочтительно от 10 до 15 мкл.

Клапанный элемент предпочтительно расположен на том конце полого поршня, который обращен к распылительной головке.

Сопло в распылительной головке предпочтительно выполнено микроструктурированным, т.е. изготовлено методами микротехники. Микроструктурированные распылительные головки описаны, напри-



мер, в публикации WO 99/16530, которая тем самым в полном объеме включена в настоящее описание в качестве ссылки, что относится прежде всего к фиг. 1 приложенных к этой публикации чертежей и к описанию этой фиг. 1. Распылительная головка состоит, например, из двух прочно соединенных между собой пластинок из стекла и/или кремния, по меньшей мере в одной из которых имеется один или несколько микроструктурированных каналов, соединяющих входную сторону сопла с его выходной стороной. На выходной стороне сопла расположено по меньшей мере одно круглое или некруглое отверстие глубиной от 2 до 10 мкм и шириной от 5 до 15 мкм, при этом предпочтительные значения глубины такого отверстия составляют от 4,5 до 6,5 мкм, а длины - от 7 до 9 мкм. При использовании нескольких, предпочтительно двух, распылительных отверстий они могут проходить в распылительной головке параллельно друг другу и тем самым формировать параллельные между собой струи или же они могут под наклоном друг к другу сходиться в направлении выходной стороны сопла. У распылительной головки по меньшей мере с двумя распылительными отверстиями на выходной стороне угол, образуемый между формируемыми ими и наклоненными друг к другу струями, может составлять от 20 до 160°, предпочтительно от 60 до 150°, прежде всего от 80 до 100°. Распылительные отверстия предпочтительно располагать на расстоянии от 10 до 200 мкм друг от друга, более предпочтительно на расстоянии от 10 до 100 мкм, особенно предпочтительно от 30 до 70 мкм. Наиболее предпочтительное расстояние между распылительными отверстиями составляет 50 мкм. В соответствии с этим струи, формируемые такими распылительными отверстиями, пересекаются непосредственно вблизи них.

Как уже указывалось выше, жидкий лекарственный препарат нагнетается к распылительной головке под давлением, достигающим на входе в нее 600 бар, предпочтительно составляющим от 200 до 300 бар, и затем распыляется через распылительные отверстия в виде ингалируемого аэрозоля. Размер капелек такого аэрозоля предпочтительно составляет до 20 мкм, преимущественно от 3 до 10 мкм.

Стопорно-зажимной механизм содержит в качестве аккумулятора механической энергии пружину, предпочтительно цилиндрическую винтовую пружину сжатия. Подобная пружина воздействует на ведомый фланец, который представляет собой скачкообразно выталкиваемый элемент, перемещение которого определяется положением стопора. Ход ведомого фланца точно ограничен верхним и нижним упорами. Сжатие (взведение) пружины предпочтительно обеспечивается передаточным механизмом в виде преобразователя силы, например упорно-винтовым механизмом, обеспечивающим поступательное перемещение звеньев, под действием внешнего крутящего момента, создаваемого при повороте верхней корпусной детали относительно находящейся в нижней корпусной детали корпусной детали для размещения пружины. В этом случае верхняя корпусная деталь и ведомый фланец содержат одно- или многозаходный клиновой механизм.

Стопор вместе с его запорными поверхностями кольцом охватывает ведомый фланец. Такой стопор представляет собой, например, упруго деформируемое в радиальном направлении кольцо из пластмассы или металла. Это кольцо расположено в плоскости, перпендикулярной продольной оси ингалятора. После сжатия или взведения пружины запорные поверхности стопора смещаются вбок и оказываются на пути перемещения ведомого фланца, препятствуя тем самым разжатию пружины. Стопор выключается с помощью спусковой кнопки. Такая спусковая кнопка соединена или связана со стопором. Для спуска стопорно-зажимного механизма необходимо нажать на спусковую кнопку, сместив ее параллельно плоскости расположения указанного выше кольца и, в частности, сместив ее предпочтительно внутрь распылителя, что сопровождается деформированием такого деформируемого кольца в плоскости его расположения. Конструктивные особенности подобного стопорно-зажимного механизма более подробно описаны в публикации WO 97/20590.

Нижняя корпусная деталь насаживается в осевом направлении на корпусную деталь для размещения пружины и закрывает элементы крепления, соответственно опорные элементы, привод ходового винта и расходную емкость с жидкостью.

При приведении ингалятора в действие верхнюю корпусную деталь поворачивают относительно нижней корпусной детали, вместе с которой одновременно поворачивается и корпусная деталь для размещения пружины. При этом пружина сжимается и взводится упорно-винтовым механизмом, и стопорный механизм автоматически фиксируется в застопоренном положении. Предпочтительно, чтобы угол поворота верхней корпусной детали относительно нижней корпусной детали был в целое число раз меньше 360°, например равнялся 180°. Одновременно со сжатием пружины ведомая деталь (ведомый фланец) перемещается в верхней корпусной детали на заданное расстояние, а полый поршень отводится назад внутри цилиндра в корпусе насоса, в результате чего в полость высокого давления, расположенную перед распылительной головкой, из расходной емкости всасывается определенная порция жидкости.

В ингалятор при необходимости можно последовательно вставлять и использовать несколько содержащих распыляемую жидкость сменных расходных емкостей (сменных баллончиков). Расходная емкость при этом заполнена предлагаемым в изобретении составом для аэрозольной ингаляции.

Для распыления лекарственного препарата необходимо слегка надавить на спусковую кнопку. При этом стопорный механизм деблокирует ведомую деталь (ведомый фланец), освобождая ей путь. Одновременно с этим сжатая пружина, разжимаясь, перемещает поршень в цилиндр корпуса насоса. В результате жидкость выходит из распылительной головки ингалятора в распыленном виде.

Другие конструктивные особенности такого устройства более подробно описаны в публикациях WO 97/12683 и WO 97/20590, которые тем самым в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Детали и элементы ингалятора (аэрозольного распылителя) выполнены с учетом их функционального назначения из соответствующего материала. Так, в частности, корпус ингалятора, а также другие его детали, если это допустимо с точки зрения выполняемой ими функции, предпочтительно выполнены из пластмассы, например, литьем под давлением. В целом же для изготовления устройств, предназначенных для применения в медицинских целях, используют физиологически безвредные материалы.

Для ингаляции предлагаемых в изобретении композиций для аэрозольной ингаляции на водной основе предпочтительно использовать ингалятор (Respimat®), который показан на фиг. 6а и 6б приложенных к публикации WO 97/12687 чертежей. На фиг. 6а такой ингалятор показан в продольном разрезе со сжатой (введенной) пружиной, а на фиг. 6б ингалятор показан в продольном разрезе с разжатой пружиной.

В верхней корпусной детали (51) размещен корпус (52) насоса, на конце которого (корпуса) расположен держатель (53) распылительной головки. В держателе находится распылительная головка (54) и фильтр (55). Закрепленный в ведомом фланце (56) стопорно-зажимного механизма полый поршень (57) частично выступает в цилиндр корпуса насоса. На одном из концов этого полого поршня расположен клапанный элемент (58). Полый поршень уплотнен уплотнением (59). Ведомый фланец имеет упор (60), которым ограничивается ход этого ведомого фланца внутри верхней корпусной детали при разжатой пружине. Ведомый фланец имеет также упор (61), ограничивающий ход этого ведомого фланца при сжатой пружине. После сжатия пружины стопор (62) смещается в промежуток между упором (61) и опорой (63) в верхней корпусной детали. Со стопором соединена спусковая кнопка (64). Верхняя корпусная деталь оканчивается мундштуком (65) и закрыта надеваемым на нее съемным защитным колпачком (66).

Корпусная деталь (67) вместе с размещенной в ней пружиной (68) сжатия закреплена на верхней корпусной детали с помощью фиксаторов-защелок (69) и смонтирована в поворотной опоре с возможностью поворота относительно этой верхней корпусной детали. На корпусную деталь для размещения пружины насажена нижняя корпусная деталь (70). Внутри корпусной детали для размещения пружины расположена сменная расходная емкость (71) (сменный баллончик), заполненная распыляемой жидкостью (72). Расходная емкость закрыта пробкой (73), сквозь которую проходит выступающий в расходную емкость полый поршень, погруженный одним из его концов в жидкость (в раствор действующего вещества или действующих веществ).

В боковую наружную стенку корпусной детали для размещения пружины встроены ходовой винт (74) механического счетчика. На том конце этого ходового винта, который обращен к верхней корпусной детали, расположена приводная шестерня (75). На ходовом винте установлен бегунок (76).

Описанный выше ингалятор может использоваться для распыления предлагаемых в изобретении композиций в виде пригодного для ингаляции аэрозоля.

При использовании для распыления предлагаемой в изобретении композиции описанного выше устройства (Respimat®) порция композиции, выдаваемая по меньшей мере при 97%, а предпочтительно по меньшей мере при 98% всех циклов приведения ингалятора в действие (ходов поршня), должна соответствовать некоторому заданному количеству лекарственного препарата при допустимом отклонении от этого количества, равном максимум 25%, предпочтительно 20%. При этом такая заданная порция композиции, выдаваемая за один ход поршня, предпочтительно составляет от 5 до 30 мг, наиболее предпочтительно от 5 до 20 мг.

Для распыления предлагаемой в изобретении композиции можно, однако, использовать не только описанный выше ингалятор, но и ингаляторы иных типов, например струйные ингаляторы.

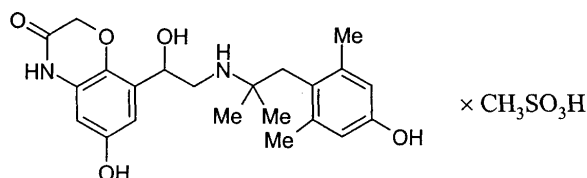
В настоящем изобретении предлагается далее набор для ингаляции, состоящий из одной из описанных выше предлагаемых в изобретении лекарственных композиций и пригодного для ее распыления ингалятора. В предпочтительном варианте в изобретении предлагается набор для ингаляции, состоящий из одной из описанных выше предлагаемых в изобретении лекарственных композиций и описанного выше ингалятора Respimat®.

Ниже в качестве иллюстрирующих, но не ограничивающих объем изобретения примеров представлены конкретные составы предлагаемых в изобретении композиций или препаратов.

Представленные ниже примеры синтеза соединений и примеры предлагаемых в изобретении композиций служат для более подробного пояснения настоящего изобретения и не ограничивают его объем описанными ниже конкретными вариантами его осуществления.

#### 1. Получение соединений формулы 1.

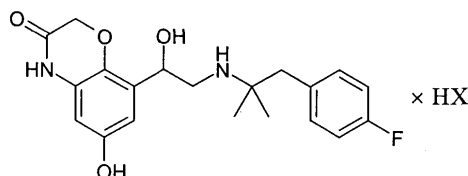
Пример 1. Метансульфонат 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)-1,1-диметиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



Это соединение известно из US 4460581.

В последующих примерах рассмотрен синтез новых, применяемых в предлагаемых в изобретении лекарственных композициях соединений. Однако эти примеры, которые носят исключительно иллюстративный характер, служат для более подробного пояснения настоящего изобретения и не ограничивают его объем описанными ниже конкретными вариантами его осуществления.

Пример 2. Кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



300 мг (0,91 ммоль) 6-бензилокси-8-(2,2-дигидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 183 мг (1,09 ммоль) 2-(4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламина растворяют в 3 мл этанола. Далее добавляют молекулярное сито и нагревают до 80°C с выдержкой при этой температуре в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 35 мг (0,91 ммоль) боргидрида натрия. Затем смесь в течение 1 ч при комнатной температуре перемешивают, после чего к реакционной смеси добавляют раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы концентрируют и остаток хроматографируют (элюент: гексан/этилацетат/метанол). Полученный таким путем этаноламин (223 мг) для отщепления бензильной защитной группы растворяют в метаноле и затем гидрируют при комнатной температуре и нормальном давлении в присутствии 150 мг гидроксида палладия в качестве катализатора. После этого катализатор отделяют путем фильтрации смеси через Celite®, из фильтрата удаляют растворитель и остаток хроматографируют (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол). Таким путем получают твердое вещество бежевого цвета.

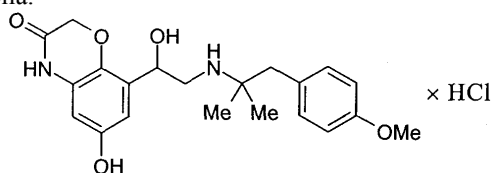
Выход: 76 мг (22%).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 375$ .

Полученный продукт можно путем его взаимодействия с соответствующей кислотой НХ перевести в требуемую кислотно-аддитивную соль.

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 3. Гидрохлорид 8-{2-[1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 8-{2-[1,1-Диметил-2-(4-метоксифенил)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он.

К раствору 3,6 г 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина в 100 мл этанола при 70°C добавляют 7,5 г гидрата (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глиоксаля и перемешивают в течение 15 мин. Затем в течение 30 мин при 10-20°C добавляют 1 г боргидрида натрия. Далее смесь перемешивают в течение часа, после чего добавляют 10 мл ацетона и перемешивают еще в течение последующих 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляют 150 мл этилацетата, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток растворяют в 50 мл метанола и 100 мл этилацетата и подкисляют концентрированной соляной кислотой. После добавления 100 мл диэтилового эфира продукт выпадает в осадок. Кристаллы отфильтровывают, промывают и перекристаллизовывают в 50 мл этанола.

Выход: 7 г (68%, гидрохлорид).

Температура плавления 232-234°C.

б) Гидрохлорид 8-{2-[1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

6,8 г полученного на предыдущей стадии бензильного соединения гидрируют при комнатной температуре и нормальном давлении в 125 мл метанола с добавлением 1 г палладия на угле (5%-ного). После этого катализатор отфильтровывают и из фильтрата удаляют растворитель. После перекристаллиза-

ции остатка в 50 мл ацетона и небольшом количестве воды получают твердое вещество, которое отфильтровывают и промывают.

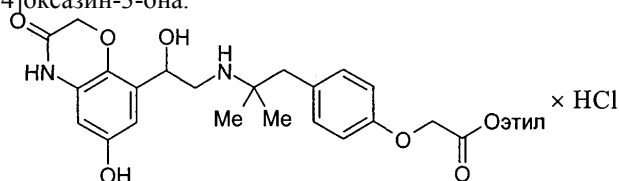
Выход: 5,0 г (89%, гидрохлорид).

Температура плавления 155-160°C.

(R)- и (S)-энантиомеры соединения из примера 3 можно получить из рацемата, например, с помощью ЖХВР на хиральных фазах (например, с использованием колонки Chirobiotic T фирмы Astec, 250×22,1 мм). В качестве подвижной фазы можно использовать метанол с 0,05% триэтиламина и 0,05% уксусной кислоты. В качестве материала колонки можно использовать силикагель с размером частиц 5 мкм, с которым ковалентно связан гликопротеин тейкоплагин (Teicoplanin). Время удерживания R-энантиомера составляет 40,1 мин, а S-энантиомера - 45,9 мин. Оба энантиомера получают этим методом в виде свободных оснований, которые можно путем взаимодействия с требуемой кислотой (например, соляной кислотой) общеизвестными из уровня техники методами перевести в соответствующие кислотно-аддитивные соли.

Согласно изобретению особое значение имеет R-энантиомер соединения из примера 3.

Пример 4. Гидрохлорид 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-феноксиэтилацетат)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 8-{2-[1,1-Диметил-2-(4-феноксиэтилацетат)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он.

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 3а) из 15 г гидрата (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глиоксаля и 11,8 г гидрохлорида 1,1-диметил-2-(4-феноксиэтилацетат)-этиламина.

Выход: 16,5 г (69%, гидрохлорид).

Температура плавления 212-214°C.

б) Гидрохлорид 8-(2-[1,1-диметил-2-(4-феноксиэтилацетат)этиламино]-1-гидроксиэтил)-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она

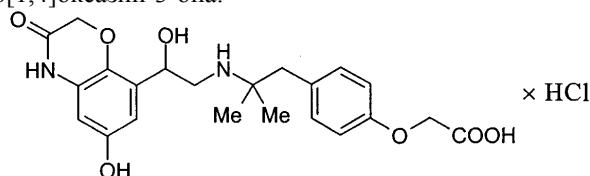
8 г полученного на предыдущей стадии бензилового спирта растворяют в 100 мл этанола, 100 мл метанола и 10 мл воды и гидрируют в присутствии 1 г палладия на угле (5%-ного). После поглощения теоретически рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Выкристаллизовавшийся при отгонке растворителя продукт отделяют вакуум-фильтрацией и промывают.

Выход: 5,5 г (81%, гидрохлорид).

Температура плавления 137-140°C.

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 5. Гидрохлорид 6-гидрокси-8-(1-гидрокси-2-[2-(4-феноксиуксусная кислота)-1,1-диметилэтиламино]этил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



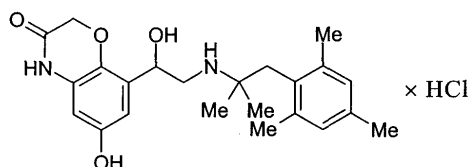
11 г гидрохлорида 8-{2-[1,1-диметил-2-(4-феноксиэтилацетат)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она (пример 4а)) растворяют в 125 мл метанола и гидрируют в присутствии 1 г палладия на угле (5%-ного). После поглощения теоретически рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают. К фильтрату добавляют 2,6 г гидроксида натрия, растворенного в 20 мл воды. После этого смесь в течение 30 мин кипятят с обратным холодильником, отгоняют метанол и добавляют 10 мл воды, 20 мл н-бутанола и 3,9 мл уксусной кислоты. Выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и промывают диэтиловым эфиром.

Выход: 7 г (87%). После перекристаллизации из 0,5-молярной соляной кислоты получают гидрохлорид.

Температура плавления 152°C.

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 6. Гидрохлорид 8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфенил)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 1-(6-Бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфенил)этил-имино]этанол

7,2 г гидрата (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глиоксаля и 3,6 г 1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфенил)этиламина нагревают до 70°C в 100 мл этанола с выдержкой при этой температуре в течение часа. Выпавшие после охлаждения в осадок кристаллы отфильтровывают и промывают этанолом и диэтиловым эфиром.

Выход: 8,6 г (94%).

Температура плавления 175°C.

б) 8-{2-[1,1-Диметил-2-(2,4,6-триметилфенил)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он.

8,6 г полученного в примере ба) шиффова основания растворяют в 100 мл этанола и 20 мл ТГФ, смешивают в течение 30 мин при 10-20°C с 0,7 г боргидрида натрия и перемешивают в течение часа. После добавления 10 мл ацетона смесь перемешивают еще в течение 30 мин и затем разбавляют этилацетатом и водой. Выкристаллизовавшийся при подкислении концентрированной соляной кислотой продукт отфильтровывают и промывают.

Выход: 7,4 г (80%, гидрохлорид).

Температура плавления 235°C (с разложением).

в) Гидрохлорид 8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфенил)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

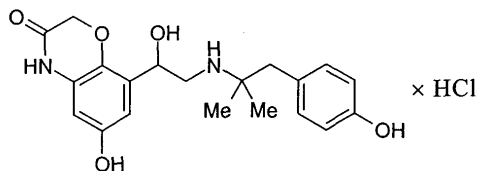
7,4 г полученного на стадии б) бензильного соединения гидрируют при комнатной температуре и нормальном давлении в 125 мл метанола с добавлением 1 г палладия на угле (5%-ного). После этого катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Выкристаллизовавшийся при добавлении ацетона продукт отделяют вакуум-фильтрацией и промывают ацетоном и диэтиловым эфиром.

Выход: 5 г (78%, гидрохлорид).

Температура плавления 160°C (с разложением).

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 7. Гидрохлорид 6-гидрокси-8-(1-гидрокси-2-[2-(4-гидроксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-этил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 8-{2-[1,1-Диметил-2-(4-гидроксифенил)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он.

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 3а) из 10 г гидрата (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глиоксаля и 4,6 г 1,1-диметил-2-(4-гидроксифенил)этиламина.

Выход: 9,0 г (64%, гидрохлорид).

Температура плавления 255-258°C.

б) Гидрохлорид 8-{2-[1,1-диметил-2-(4-гидроксифенил)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

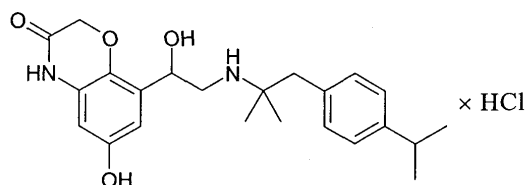
5,7 г полученного на предыдущей стадии продукта реакции сочетания гидрируют в 100 мл метанола в присутствии 0,6 г палладия на угле (5%-ного). После поглощения теоретически рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают и из фильтрата удаляют растворитель. Остаток при нагревании растворяют в этаноле и затем смешивают с диэтиловым эфиром. Выпавший в осадок продукт отделяют вакуум-фильтрацией и однократно перекристаллизовывают в воде.

Выход: 3,6 г (72%, гидрохлорид).

Температура плавления 159-162°C.

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 8. Гидрохлорид 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-изопропилфенил)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 1-(4-Изопропилфенил)-2-метилпропан-2-ол.

Требуемое соединение получают в виде бесцветного масла взаимодействием соединения Гриньяра, полученного из 20 г (119 ммоль) 4-изопропилбензилхлорида, с 11,4 мл (155 ммоль) ацетона.

Выход: 13,0 г (57%).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 193$ .

б) N-[2-(4-Изопропилфенил)-1,1-диметилэтил]ацетамид.

Аналогично примеру 9б) проводят реакцию Риттера с использованием 10,2 г (53 ммоль) 1-(4-изопропилфенил)-2-метилпропан-2-ола. Затем реакционную смесь сливают в смесь воды со льдом и подщелачивают раствором едкого натра, что сопровождается выпадением в осадок твердого вещества. Его отделяют вакуум-фильтрацией и сушат.

Выход: 9,90 г (80%).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 234$ .

в) 2-(4-Изопропилфенил)-1,1-диметилэтиламин.

Указанное в заголовке соединение получают превращением 9,80 г (42 ммоль) N-[2-(4-изопропилфенил)-1,1-диметилэтил]ацетамида аналогично примеру 9в).

Выход: 7,00 г (71%, гидрохлорид).

Температура плавления 202-206°C.

г) 6-Бензилокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-изопропилфенил)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

2,18 г (6,1 ммоль) бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 1,1 г (5,8 ммоль) 2-(4-изопропилфенил)-1,1-диметилэтиламина перемешивают в течение часа при 50-80°C в 40 мл этанола. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 0,24 г (6,3 ммоль) боргидрида натрия. Затем смесь перемешивают в течение часа, после чего разбавляют 5 мл ацетона и перемешивают еще в течение 30 мин. Далее реакционную смесь подкисляют соляной кислотой, смешивают с 100 мл воды и 80 мл этилацетата и подщелачивают аммиаком. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель. Остаток растворяют в 20 мл этилацетата и 10 мл воды, подкисляют концентрированной соляной кислотой и разбавляют диэтиловым эфиром. После добавления способствующего кристаллизации вещества выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и промывают. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 1,7 г (52%, гидрохлорид).

Температура плавления 220-222°C.

д) Гидрохлорид 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-изопропилфенил)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

1,6 г (3,0 ммоль) 6-бензилокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-изопропилфенил)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она растворяют в метаноле и гидрируют при нормальном давлении и комнатной температуре в присутствии палладия на угле в качестве катализатора. Затем катализатор отделяют вакуум-фильтрацией, отгоняют растворитель и остаток выкристаллизовывают в изопропанол. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

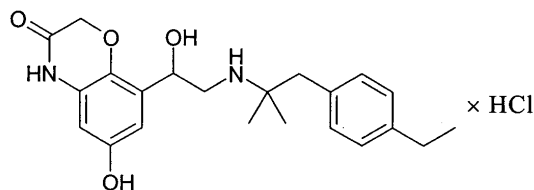
Выход: 1,1 г (85%, гидрохлорид).

Температура плавления 248-250°C.

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 399$ .

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 9. Гидрохлорид 8-{2-[2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 1-(4-Этилфенил)-2-метилпропан-2-ол.

К 39 мл 3-молярного раствора метилмагнийбромида в диэтиловом эфире при охлаждении ледяной баней по каплям добавляют 14,8 г (90 ммоль) 1-(4-этилфенил)пропан-2-она, растворенного в диэтиловом эфире, таким образом, чтобы температура не поднималась выше 30°C. По завершении этой операции

добавления реакционную смесь в течение 1,5 ч кипятят с обратным холодильником и затем гидролизуют 10%-ным раствором хлорида аммония. После отделения органической фазы водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные фазы промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Полученное таким путем масло непосредственно используют в последующей реакции.

Выход: 15,5 г (90%).

б) N-[2-(4-Этилфенил)-1,1-диметилэтил]ацетамид.

К 15,5 г (87 ммоль) 1-(4-этилфенил)-2-метилпропан-2-ола в 4,8 мл (91 ммоль) ацетонитрила и 15 мл ледяной уксусной кислоты в течение 15 мин по каплям добавляют 6,2 мл концентрированной серной кислоты, что сопровождается повышением температуры до 65°C. После этого смесь перемешивают в течение часа, разбавляют смесью воды со льдом и подщелачивают концентрированным раствором едкого натра. Затем перемешивают еще в течение 30 мин и выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и промывают водой. Сырой продукт растворяют в этилацетате, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Полученное в качестве остатка масло смешивают с петролейным эфиром, что сопровождается выпадением в осадок твердого вещества, которое отфильтровывают и сушат.

Выход: 16,3 г (85%).

Температура плавления 90-92°C.

в) 2-(4-Этилфенил)-1,1-диметилэтиламин.

16,3 г (74 ммоль) N-[2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтил]ацетамида и 8,0 г гидроксида калия в течение 15 ч кипятят с обратным холодильником в 60 мл этиленгликоля. Далее реакционную смесь смешивают со смесью воды со льдом и трижды экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель. Для получения гидрохлорида сырой продукт растворяют в ацетонитриле и последовательно смешивают с раствором соляной кислоты в диэтиловом эфире и диэтиловым эфиром. Выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и сушат.

Выход: 11,0 г (69%, гидрохлорид).

Температура плавления 165-167°C.

г) 6-Бензилокси-8-{2-[2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он.

Требуемое соединение получают аналогично примеру 8г) из 2,14 г (6,0 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 1,0 г (5,6 ммоль) 2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтиламина. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 1,7 г (54%, гидрохлорид).

Температура плавления 210-214°C.

д) Гидрохлорид 8-{2-[2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

Требуемое соединение получают в виде белого твердого вещества гидрогенолизом 1,45 г (2,75 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она, полученного в примере 8д).

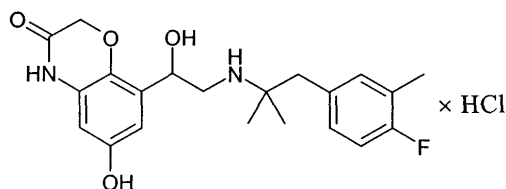
Выход: 1,07 г (92%, гидрохлорид).

Температура плавления 266-269°C.

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 385$ .

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 10. Гидрохлорид 8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 1-Фтор-2-метил-4-(2-метилпропенил)бензол.

100 мл 0,5-молярного раствора 4-фтор-3-метилфенилмагнийбромида в ТГФ в течение 30 мин смешивают с 4,7 мл (50 ммоль) изопропилальдегида, что сопровождается повышением температуры до 45°C. Далее смесь перемешивают в течение 30 мин, в течение 1 ч кипятят с обратным холодильником и затем гидролизуют 10%-ным раствором хлорида аммония. После отделения органической фазы экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют. Полученный таким путем спирт растворяют в 100 мл толуола, смешивают с 1 г моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты и в течение трех часов нагревают с обратным холодильником на водоотделителе. Далее реакционную смесь сливают в воду и подщелачивают концентрированным раствором едкого натра. После отделения органической фазы ее промывают водой, сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель. Ос-

таток подвергают фракционной перегонке, получая продукт в виде бесцветной жидкости (температура кипения 80-85°C при 10 мбар).

Выход: 4,1 г (50%).

б) N-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтил]формамаид.

К 1,5 г (31 ммоль) цианида натрия в 5 мл ледяной уксусной кислоты при 5-15°C по каплям добавляют 4,9 мл концентрированной серной кислоты. Затем смесь смешивают с 3,9 г (24 ммоль) 1-фтор-2-метил-4-(2-метилпропил)бензола, растворенного в 10 мл ледяной уксусной кислоты, и перемешивают в течение 1 ч при 50-60°C. Далее реакционную смесь разбавляют смесью воды со льдом, подщелачивают концентрированным раствором едкого натра и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворители удаляют в вакууме. Полученное таким путем светло-желтое масло непосредственно используют в последующей реакции.

Выход: 4,3 г (87%).

в) 2-(4-Фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламин 4,3 г (20,6 ммоль) N-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтил]формамида, 20 мл концентрированной соляной кислоты и 20 мл воды в течение 2 ч нагревают с обратным холодильником. Затем реакционную смесь разбавляют водой, подщелачивают концентрированным раствором едкого натра и экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате, смешивают с раствором соляной кислоты в диэтиловом эфире и охлаждают. Выпавшие в осадок кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией, промывают диэтиловым эфиром и сушат. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 3,9 г (87%, гидрохлорид).

Температура плавления 196-198°C.

г) 6-Бензилокси-8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он.

1,10 г (3,1 ммоль) бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 0,50 г (2,8 ммоль) 2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламина подвергают химическому превращению и переработке аналогично примеру 8г). Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 0,75 г (47%, гидрохлорид).

Температура плавления 228-230°C.

д) Гидрохлорид 8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

Требуемое соединение получают в виде белого вещества гидрированием 0,70 г (1,4 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]-оксазин-3-она.

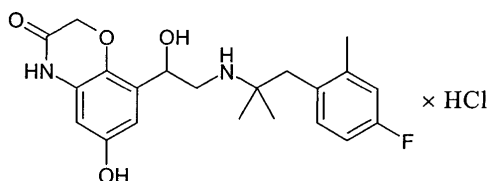
Выход: 0,50 г (87%, гидрохлорид).

Температура плавления 278-280°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 389$ .

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 11. Гидрохлорид 8-(2-[2-(4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил)-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 1-(4-Фтор-2-метилфенил)-2-метилпропиловый эфир уксусной кислоты.

500 мл 0,5-молярного раствора 4-фтор-6-метилфенилмагнийбромида и 23,2 мл (260 ммоль) изопропилальдегида подвергают взаимодействию между собой аналогично примеру 10а). После гидролиза 10%-ным раствором хлорида аммония водную фазу отделяют и экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Полученный таким путем спирт затем растворяют в 50 мл уксусного ангидрида, смешивают с 1 мл концентрированной серной кислоты и перемешивают в течение трех часов при кипячении с обратным холодильником. Далее реакционную смесь сливают в воду, перемешивают в течение последующего часа и подщелачивают. Затем экстрагируют дихлорметаном, органические фазы сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворители. Остаток подвергают фракционной перегонке, получая продукт в виде бесцветной жидкости (температура кипения 105-110°C при 8 мбар).

Выход 29,0 г (52%).

б) N-[2-(4-Фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтил]формамаид 29,0 г (130 ммоль) 1-(4-фтор-2-метилфенил)-2-метилпропилового эфира уксусной кислоты подвергают химическому превращению и перера-



ботке аналогично примеру 10б). Полученный таким путем продукт представляет собой желтое масло.

Выход: 27,0 г (99%).

в) 2-(4-Фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламин.

Для получения амина 27,0 г (130 ммоль) N-[2-(4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтил]формамида подвергают химическому превращению аналогично примеру 10в). Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 15,5 г (55%, гидрохлорид).

Температура плавления 277-280°C.

г) 6-Бензилокси-8-{2-[2-[4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он.

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 8г) из 0,95 г (2,66 ммоль) бензилокси-8-(2-этоксис-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 0,43 г (2,37 ммоль) 2-(4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламина.

Выход: 0,75 г (55%, гидрохлорид).

Температура плавления 233-236°C.

д) Гидрохлорид 8-(2-[2-(4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил)-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

Требуемое соединение получают в виде белого твердого вещества дебензилированием 0,70 г (1,36 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-[4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

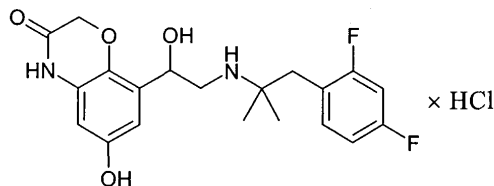
Выход: 0,50 г (87%, гидрохлорид).

Температура плавления 278-280°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 389$ .

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 12. Гидрохлорид 8-{2-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 1-(2,4-Дифторфенил)-2-метилпропан-2-ол.

К 500 мл 0,25-молярного раствора 2,4-дифторбензилмагнийбромида в диэтиловом эфире в течение 20 мин по каплям добавляют 11,0 мл ацетона, разбавленного 50 мл диэтилового эфира. После этого перемешивают в течение 1,5 ч при кипячении с обратным холодильником и затем гидролизуют 10%-ным раствором хлорида аммония. Эфирную фазу отделяют, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток подвергают фракционной перегонке, получая спирт в виде бесцветной жидкости (температура кипения 70-73°C при 2 мбар).

Выход: 20,0 г (86%).

б) N-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтил]формамид.

Указанное в заголовке соединение получают описанным в примере 10б) методом по реакции Риттера с использованием 20г (110 ммоль) 1-(2,4-дифторфенил)-2-метилпропан-2-ола. Полученный таким путем продукт представляет собой желтое масло.

Выход: 22,0 г (94%).

в) 2-(2,4-Дифторфенил)-1,1-диметилэтиламин.

Указанное в заголовке соединение получают превращением 22,0 г (100 ммоль) N-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтил]формамида аналогично примеру 10в).

Выход: 16,0 г (72%, гидрохлорид).

Температура плавления 201-203°C.

г) 6-Бензилокси-8-{2-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он.

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 8г) взаимодействием 0,89 г (2,49 ммоль) бензилокси-8-(2-этоксис-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 0,40 г (2,16 ммоль) 2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламина.

Выход: 0,80 г (62%, гидрохлорид).

Температура плавления 245-247°C.

д) Гидрохлорид 8-{2-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

Требуемое соединение получают в виде белого твердого вещества гидрогенолизом 0,70 г

(1,35 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

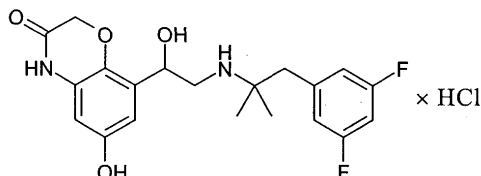
Выход: 0,48 г (83%, гидрохлорид).

Температура плавления 279-280°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+=393$ .

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 13. Гидрохлорид 8-{2-[2-(3,5-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 1-(3,5-Дифторфенил)-2-метилпропан-2-ол.

Требуемое соединение получают взаимодействием соединения Гриньяра, полученного из 25,0 г (121 ммоль) 3,5-дифторбензилбромида, с 12,6 мл (171 ммоль) ацетона. Полученный таким путем продукт представляет собой желтое масло.

Выход: 13,5 г (60%).

б) 2-(3,5-Дифторфенил)-1,1-диметилэтиламин.

По реакции Риттера взаимодействием 5,5 г (29,5 ммоль) 1-(3,5-дифторфенил)-2-метилпропан-2-ола и 1,8 г цианида натрия получают 7,0 г формамида, который для отщепления формильной группы обрабатывают соляной кислотой. Полученный таким путем продукт представляет собой светло-желтое масло.

Выход: 4,6 г (75%).

в) 6-Бензилокси-8-{2-[2-(3,5-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]-оксазин-3-он.

Указанное в заголовке соединение получают обычным путем из 1,73 г (4,84 ммоль) бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 0,80 г (4,32 ммоль) 2-(3,5-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламина.

Выход: 1,50 г (58%, гидрохлорид).

Температура плавления 240-244°C.

г) Гидрохлорид 8-{2-[2-(3,5-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

Требуемое соединение получают в виде белого твердого вещества гидрогенолизом 1,30 г (2,43 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(3,5-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

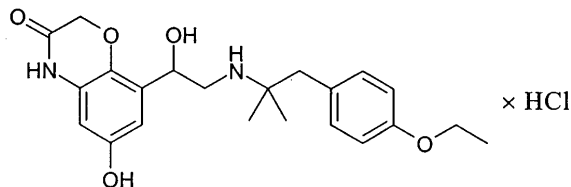
Выход: 0,90 г (86%, гидрохлорид).

Температура плавления 150-158°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+=393$ .

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 14. Гидрохлорид 8-{2-[2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) Бензиловый эфир [2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтил]карбаминовой кислоты.

15,0 г (50 ммоль) бензинового эфира [2-(4-гидроксифенил)-1,1-диметилэтил]карбаминовой кислоты в течение 10 ч перемешивают при 90-100°C с 7,5 мл (92 ммоль) этилийодида и 21 г (150 ммоль) карбоната калия. Далее реакционную смесь смешивают с этилацетатом, дважды промывают водой и сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителей остается желтое масло (15,0 г, 92%), которое непосредственно используют в последующей реакции.

б) 2-(4-Этоксифенил)-1,1-диметилэтиламин.

Раствор 15,0 г (49 ммоль) бензинового эфира [2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтил]карбаминовой кислоты смешивают в 100 мл ледяной уксусной кислоты с 2 г палладия на угле (10%-ного) и затем гидрируют при давлении 5 бар и температуре 40-50°C. После этого катализатор отфильтровывают и из фильтрата удаляют растворитель. Остаток растворяют в небольшом количестве воды, подщелачивают

концентрированным раствором едкого натра и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Сырой продукт растворяют в ацетонитриле и подкисляют раствором соляной кислоты в диэтиловом эфире. Выпавшее в осадок после добавления диэтилового эфира твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и сушат.

Выход: 8,8 г (гидрохлорид, 84%).

Температура плавления 198-200°C.

в) 6-Бензилокси-8-{2-[2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]-оксазин-3-он.

2,14 г (6,0 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 1,0 г (5,2 ммоль) 2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламина в течение часа перемешивают при 50-80°C в 40 мл этанола. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 0,23 г (6,0 ммоль) боргидрида натрия и перемешивают еще в течение часа. Далее реакционную смесь смешивают с 5 мл ацетона, перемешивают в течение 30 мин, подкисляют ледяной уксусной кислотой и концентрируют. Остаток смешивают с водой и этилацетатом и подщелачивают. Органическую фазу отделяют, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и в вакууме удаляют растворитель. Остаток вновь растворяют в этилацетате и воде, смешивают с концентрированной соляной кислотой и разбавляют диэтиловым эфиром. Выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и промывают диэтиловым эфиром. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 2,0 г (61%, гидрохлорид).

Температура плавления 214-216°C.

г) Гидрохлорид 8-{2-[2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

1,5 г (2,8 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она в 80 мл метанола гидрируют при комнатной температуре и нормальном давлении с 250 мг палладия на угле (10%-ного) в качестве катализатора. Затем катализатор отделяют вакуум-фильтрацией и фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в 5 мл этанола путем нагрева, вводят затравку и разбавляют этилацетатом. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывают и промывают. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

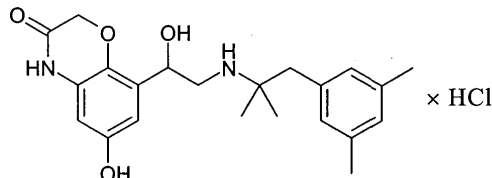
Выход 1,0 г (83%, гидрохлорид).

Температура плавления 232-235°C.

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+=401$ .

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 15. Гидрохлорид 8-{2-[2-(3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 1-(3,5-Диметилфенил)-2-метилпропанол-2-ол.

Указанное в заголовке соединение получают взаимодействием (3,5-диметилфенил)этилацетата с метилмагнийбромидом.

б) 2-(3,5-Диметилфенил)-1,1-диметилэтиламин.

По реакции Риттера взаимодействием 6,00 г (34 ммоль) 1-(3,5-диметилфенил)-2-метилпропанол-2-ола и 2,00 г (41 ммоль) цианида натрия получают 2,40 г 2-(3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтилформамида (выход 35%). Для высвобождения амина формамид (2,40 г, 11,7 ммоль) обрабатывают соляной кислотой. Последующую переработку проводят аналогично примеру 10в). Полученный таким путем продукт представляет собой масло.

Выход: 1,70 г (82%).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+=178$ .

в) 6-Бензилокси-8-(2-[2-(3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он.

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 8г) из 1,47 г (4,1 ммоль) бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 0,65 г (3,7 ммоль) 2-(3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламина.

Выход: 1,1 г (51%, гидрохлорид).

Температура плавления 220-222°C.

г) Гидрохлорид 8-{2-[2-(3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

Требуемое соединение получают гидрогенолизом 0,90 г (1,71 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(3,5-

диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и перекристаллизацией сырого продукта из изопропанола. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

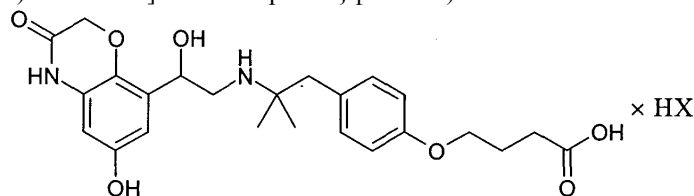
Выход: 0,50 г (69%, гидрохлорид).

Температура плавления 235-238°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 385$ .

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 16. Кислотно-аддитивная соль 4-(4-{2-[2-гидрокси-2-(6-гидрокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)этиламино]-2-метилпропил}фенокси)масляной кислоты.



а) Этиловый эфир 4-[4-(2-амино-2-метилпропил)фенокси]масляной кислоты.

4,5 г (15,0 ммоль) бензилового эфира [2-(4-гидроксифенил)-1,1-диметилэтил]карбаминовой кислоты, 2,3 мл (16,0 ммоль) этилового эфира 4-броммасляной кислоты, 2,3 г (16,6 ммоль) карбоната калия и 0,3 г (1,8 ммоль) йодида калия в 20 мл диметилформамида нагревают до 120°C и выдерживают при этой температуре в течение 13 ч. Далее реакционную смесь разбавляют этилацетатом и последовательно промывают водой, раствором гидроксида натрия и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают путем хроматографии (элюент: циклогексан/этилацетат в соотношении 9:1). Таким путем выделяют 5,0 г желтого масла, которое растворяют в 50 мл уксусной кислоты и гидрируют при температуре 40°C и давлении 3 бара в присутствии 1,0 г палладия на угле в качестве катализатора. После этого катализатор отфильтровывают и из фильтрата удаляют растворитель. Остаток растворяют в диэтиловом эфире и смешивают с раствором соляной кислоты в диэтиловом эфире. Выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и сушат.

Выход: 2,9 г (66% по двум стадиям, гидрохлорид).

Температура плавления 103-105°C.

б) Этиловый эфир 4-(4-{2-[2-(6-бензилокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)-2-гидроксиэтиламино]-2-метилпропил}фенокси)масляной кислоты.

1,20 г (3,36 ммоль) бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она подвергают взаимодействию с 0,90 г (3,22 ммоль) этилового эфира 4-[4-(2-амино-2-метилпропил)-фенокси]масляной кислоты аналогично примеру 8г). Сырой продукт растворяют в 10 мл этилацетата и 10 мл воды и при перемешивании смешивают с щавелевой кислотой. Раствор разбавляют диэтиловым эфиром, выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и промывают диэтиловым эфиром.

Выход: 1,20 г (54%, оксалат).

Температура плавления 223-227°C.

в) 4-(4-{2-[2-(6-Бензилокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)-2-гидроксиэтиламино]-2-метилпропил}фенокси)масляная кислота.

Раствор 1,00 г (1,73 ммоль) этилового эфира 4-(4-{2-[2-(6-бензилокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)-2-гидроксиэтиламино]-2-метилпропил}фенокси)масляной кислоты в 25 мл метанола смешивают с 2,5 мл 1н. раствора гидроксида натрия, в течение 30 мин кипятят с обратным холодильником и затем нейтрализуют 1н. соляной кислотой. Раствор концентрируют и оставшееся масло растворяют путем нагрева в 5 мл н-бутанола.

После добавления способствующего кристаллизации вещества в осадок выпадает твердое вещество, которое отделяют вакуум-фильтрацией и промывают ацетоном и диэтиловым эфиром.

Выход: 0,75 г (79%).

Температура плавления 216-218°C.

г) 4-(4-{2-[2-Гидрокси-2-(6-гидрокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)этиламино]-2-метилпропил}фенокси)масляная кислота.

0,70 г (1,28 ммоль) 4-(4-{2-[2-(6-бензилокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)-2-гидроксиэтиламино]-2-метилпропил}фенокси)масляной кислоты растворяют в 25 мл метанола и 2 мл уксусной кислоты и гидрируют при комнатной температуре и нормальном давлении в присутствии 150 мг палладия на угле (10%-ного). После этого катализатор отфильтровывают и из фильтрата удаляют растворитель. Продукт получают путем кристаллизации из смеси метанола с ацетоном.

Выход: 0,40 г (68%).

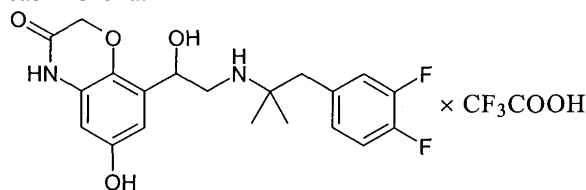
Температура плавления 201-204°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 459$ .

Полученный продукт можно его взаимодействием с соответствующей кислотой НХ перевести в требуемую кислотно-аддитивную соль.

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 17. Трифторацетат 8- {2-[2-(3,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 1-(3,4-Дифторфенил)-2-метилпропан-2-ол.

Из 23,0 г (111 ммоль) 3,4-дифторбензилбромида получают реактив Гриньяра, который затем подвергают взаимодействию с 11,6 мл (158 ммоль) ацетона. Полученный таким путем продукт представляет собой светло-желтое масло.

Выход: 9,7 г (47%).

Значение  $R_f$ : 0,55 (этилацетат/петролейный эфир в соотношении 1:3).

б) N-[2-(3,4-Дифторфенил)-1,1-диметилэтил]формамид.

Требуемое соединение получают по реакции Риттера с использованием 4,0 г (21,5 ммоль) 1-(3,4-дифторфенил)-2-метилпропан-2-ола. Полученный таким путем продукт представляет собой светло-желтое масло.

Выход: 4,0 г (87%).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 214$ .

в) 2-(3,4-Дифторфенил)-1,1-диметилэтиламин.

4,00 г (18,5 ммоль) N-[2-(3,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтил]формамида растворяют в этаноле, смешивают с концентрированной соляной кислотой и оставляют на ночь кипятиться с обратным холодильником. Затем реакционный раствор сливают в смесь воды со льдом, подщелачивают гидроксидом натрия и экстрагируют трет-бутилметиловым эфиром. Органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Полученный таким путем продукт представляет собой желтое масло.

Выход: 3,2 г (92%).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 186$ .

г) 8-(2-[2-(3,4-Дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил)-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]-оксазин-3-он.

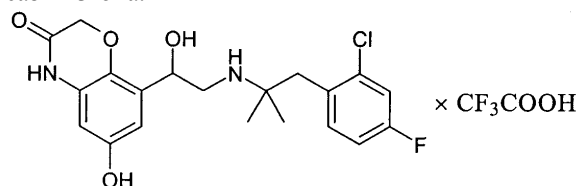
357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 185 мг (1 ммоль) 2-(3,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламина в течение 30 мин перемешивают в 5 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре. После этого смесь охлаждают до 0°C и в атмосфере аргона по каплям добавляют 1,5 мл 2-молярного раствора боргидрида лития в тетрагидрофуране. Затем смесь в течение 30 мин перемешивают при комнатной температуре, смешивают с 10 мл дихлорметана и 3 мл воды, перемешивают в течение последующего часа и после этого фильтруют через Extrelut®. Из содержащего этаноламин элюата удаляют растворитель. Остаток растворяют в метаноле и гидрируют при давлении 2,5 бара и комнатной температуре в присутствии палладия на угле (10%-ного) в качестве катализатора. После этого катализатор отделяют и сырой продукт очищают хроматографией (ацетонитрил/вода/0,1% трифторуксусной кислоты). Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 31 мг (6%, трифторацетат).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 393$ .

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 18. Трифторацетат 8- {2-[2-(2-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



а) 1-[2-Хлор-4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол.

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 8а) из 20 г (97 ммоль) метилового эфира (2-хлор-4-фторфенил)уксусной кислоты и 98 мл 3-молярного раствора метилмагнийбромида.

б) N-[2-(2-Хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтил]формамид.

7,5 г (37 ммоль) 1-(2-хлор-4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола подвергают химическому превращению и переработке аналогично примеру 10б). Полученное таким путем масло для последующей очистки хроматографируют на короткой силикагелевой колонке (петролейный эфир/этилацетат в соотношении 9:1). Полученный таким путем продукт представляет собой масло.

Выход 7,4 г (87%).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 230/232$ .

в) 2-(2-Хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламин.

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 17в) превращением 7,4 г (32 ммоль) N-[2-(2-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтил]формамида. Полученный таким путем продукт представляет собой коричневое масло.

Выход: 5,14 г (79%).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 202/204$ .

г) 8-{2-[2-(2-Хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он.

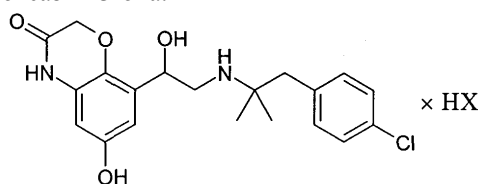
357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 202 мг (1 ммоль) 2-(2-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламина подвергают взаимодействию аналогично примеру 10г) с боргидридом лития. Для дебензилирования полученного таким путем этаноламина его растворяют в 3 мл дихлорметана и охлаждают до  $-78^\circ\text{C}$ . При этой температуре по каплям добавляют 2 мл 1-молярного раствора триборида бора в дихлорметане и смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры. Далее реакцию смесь смешивают с 10 мл дихлорметана и 3 мл воды и фильтруют через Extrelut®. Из элюата удаляют растворитель и остаток очищают хроматографией (ацетонитрил/вода/0,1% трифторуксусной кислоты). Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 70 мг (13%, трифторацетат).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 409/11$ .

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 19. Кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(4-хлорфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



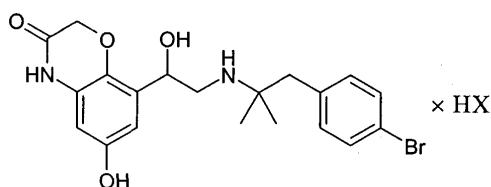
Раствор 300 мг (0,91 ммоль) 6-бензилокси-8-(2,2-дигидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 200 мг (1,09 ммоль) 2-(4-хлорфенил)-1,1-диметилэтиламина в 3 мл этанола смешивают с молекулярным ситом и перемешивают в течение 90 мин при  $80^\circ\text{C}$ . После этого смеси дают охладиться до комнатной температуры, добавляют 35 мг (0,91 ммоль) боргидрида натрия и перемешивают в течение 1 ч. Затем реакцию смесь смешивают с раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Из объединенных органических фаз удаляют растворитель и остаток хроматографируют (элюент: гексан/этилацетат/метанол), получая 305 мг этаноламина. Его растворяют в 3 мл дихлорметана и в атмосфере аргона охлаждают до  $-78^\circ\text{C}$ . Далее по каплям добавляют 3 мл 1-молярного раствора триборида бора в дихлорметане и перемешивают в течение часа при  $-78^\circ\text{C}$ , а затем в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем при  $-78^\circ\text{C}$  по каплям добавляют 3 мл концентрированного раствора аммиака и перемешивают в течение 5 мин. Далее реакцию смесь смешивают с раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы концентрируют и остаток для последующей очистки хроматографируют (силикагель; элюент: дихлорметан/метанол + 1% аммиака). Таким путем получают 93 мг (26%) твердого вещества бежевого цвета.

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 391$ .

Полученный продукт можно его взаимодействием с соответствующей кислотой НХ перевести в требуемую кислотно-аддитивную соль.

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Пример 20. Кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(4-бромфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.



Из 300 мг (0,91 ммоль) 6-бензилокси-8-(2,2-дигидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 250 мг (1,09 ммоль) 2-(4-бромфенил)-1,1-диметилэтиламина аналогично примеру 19 получают этаноламин, который дебензилируют. Полученный таким путем продукт представляет собой твердое вещество бежевого цвета.

Выход: 54 мг (14%).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 435, 437$ .

Полученный продукт можно его взаимодействием с соответствующей кислотой НХ перевести в требуемую кислотно-аддитивную соль.

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением рацемата аналогично традиционным, известным из уровня техники методам.

Аналогично описанным выше примерам синтеза можно также получить следующие предлагаемые в изобретении соединения формулы 1:

пример 21: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 22: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 23: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 24: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(4-хлор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 25: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(4-хлор-3-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 26: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 27: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(3-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 28: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 29: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 30: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 31: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(3,5-дихлорфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 32: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(4-хлор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 33: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(3,4,5-трифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она,

пример 34: кислотно-аддитивная соль 8-{2-[2-(3,4-дихлорфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

II. Примеры композиций (лекарственных форм).

А) В приведенной ниже таблице представлены примеры предлагаемых в изобретении композиций с R-энантиомером соединения из примера 1. В этой таблице содержание компонентов указано в пересчете на 100 мл лекарственной композиции в очищенной воде, соответственно воде для инъекций.

Пример	Соединение формулы 1 (1'-CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H) (мг)	Бензалконийхлорид (мг)	Дигидрат динатрийэдетата (мг)	Лимонная 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) В приведенной ниже таблице представлены примеры предлагаемых в изобретении композиций с

R-энантиомером соединения из примера 3. В этой таблице содержание компонентов указано в пересчете на 100 мл лекарственной композиции в очищенной воде, соответственно воде для инъекций.

Пример	Соединение формулы I (I'-HCl) (мг)	Бензалконийхлорид (мг)	Дигидрат динатрийэдетата (мг)	Лимонная 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) В приведенной ниже таблице представлены примеры предлагаемых в изобретении композиций с R-энантиомером соединения из примера 7. В этой таблице содержание компонентов указано в пересчете на 100 мл лекарственной композиции в очищенной воде, соответственно воде для инъекций.

Пример	Соединение формулы I (I'-HCl) (мг)	Бензалконийхлорид (мг)	Дигидрат динатрийэдетата (мг)	Лимонная 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) В приведенной ниже таблице представлены примеры предлагаемых в изобретении композиций с R-энантиомером соединения из примера 9. В этой таблице содержание компонентов указано в пересчете на 100 мл лекарственной композиции в очищенной воде, соответственно воде для инъекций.

Пример	Соединение формулы I (I'-HCl) (мг)	Бензалконийхлорид (мг)	Дигидрат динатрийэдетата (мг)	Лимонная 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

Д) В приведенной ниже таблице представлены примеры предлагаемых в изобретении композиций с R-энантиомером соединения из примера 14. В этой таблице содержание компонентов указано в пересчете на 100 мл лекарственной композиции в очищенной воде, соответственно воде для инъекций.

Пример	Соединение формулы I (I'-HCl) (мг)	Бензалконийхлорид (мг)	Дигидрат динатрийэдетата (мг)	Лимонная 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) В приведенной ниже таблице представлены примеры предлагаемых в изобретении композиций с R-энантиомером соединения из примера 17. В этой таблице содержание компонентов указано в пересчете на 100 мл лекарственной композиции в очищенной воде, соответственно воде для инъекций.



Пример	Соединение формулы I (1'-CF <sub>3</sub> COOH) (мг)	Бензалконийхлорид (мг)	Дигидрат динатрийэдетата (мг)	Лимонная 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

Ж) В приведенной ниже таблице представлены примеры предлагаемых в изобретении композиций с R-энантиомером соединения из примера 3. В этой таблице содержание компонентов указано в пересчете на 100 мл лекарственной композиции.

Пример	Соединение формулы I (1'-HCl) (мг)	Бензалконийхлорид (мг)	Дигидрат динатрийэдетата (мг)	Лимонная кислота (мг)	На 100 мл в смеси этанол/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) В приведенной ниже таблице представлены примеры предлагаемых в изобретении композиций с R-энантиомером соединения из примера 1. В этой таблице содержание компонентов указано в пересчете на 100 мл лекарственной композиции.

Пример	Соединение формулы I (1'-CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H) (мг)	Бензалконийхлорид (мг)	Дигидрат динатрийэдетата (мг)	Лимонная кислота (мг)	На 100 мл в смеси этанол/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) В приведенной ниже таблице представлены примеры предлагаемых в изобретении композиций с R-энантиомером соединения из примера 17. В этой таблице содержание компонентов указано в пересчете на 100 мл лекарственной композиции.

Пример	Соединение формулы I (1'-CF <sub>3</sub> COOH) (мг)	Бензалконийхлорид (мг)	Дигидрат динатрийэдетата (мг)	Лимонная кислота (мг)	На 100 мл в смеси этанол/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

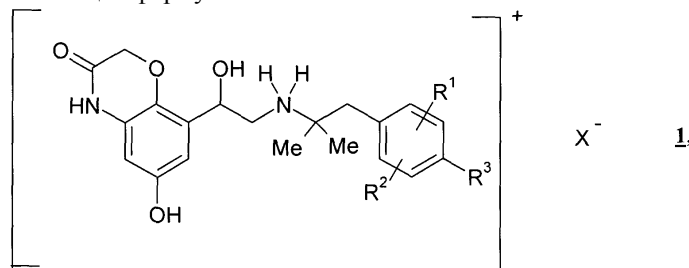
К) В приведенной ниже таблице представлены примеры предлагаемых в изобретении композиций с

R-энантимером соединения из примера 13. В этой таблице содержание компонентов указано в пересчете на 100 мл лекарственной композиции.

Пример	Соединение формулы 1 (1'-HCl) (мг)	Бензалконийхлорид (мг)	Дигидрат динатрийэдетата (мг)	Лимонная кислота (мг)	На 100 мл в смеси этанол/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

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная композиция, содержащая в качестве единственного действующего вещества одно или несколько соединений общей формулы 1



в которой R<sup>1</sup> обозначает водород или метил, предпочтительно водород,

R<sup>2</sup> обозначает водород или метил, предпочтительно водород,

R<sup>3</sup> обозначает метил, OH, метоксигруппу, фтор, хлор, бром, -O-CH<sub>2</sub>-COOH или -O-CH<sub>2</sub>-COOэтил,

X<sup>-</sup> обозначает однозарядный анион, выбранный из группы, включающей хлорид, бромид, сульфат, метансульфонат, малеат, ацетат, бензоат, цитрат, салицилат, трифторацетат, fumarат, тартрат и сукцинат,

необязательно в виде их таутомеров, энантимеров, смесей энантимеров, рацематов или сольватов, лимонную кислоту и необязательно другие фармакологически приемлемые вспомогательные вещества и/или комплексообразователи, а также воду, этанол или смесь воды с этанолом в качестве растворителя.

2. Лекарственная композиция по п.1, отличающаяся тем, что ее значение pH составляет от 2,5 до 6,5.

3. Лекарственная композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что в качестве вспомогательного вещества она содержит бензалконийхлорид.

4. Лекарственная композиция по п.3, отличающаяся тем, что содержание в ней бензалконийхлорида составляет от 1 до 50 мг на 100 мл раствора.

5. Лекарственная композиция по одному из пп.1-4, отличающаяся тем, что содержание в ней соединения формулы 1' составляет примерно от 0,1 до 1600 мг на 100 мл раствора.

6. Лекарственная композиция по одному из пп.1-5, отличающаяся тем, что в качестве дополнительного компонента она содержит комплексообразователь.

7. Лекарственная композиция по п.6, отличающаяся тем, что содержание в ней комплексообразователя составляет от 1 до 50 мг на 100 мл раствора.

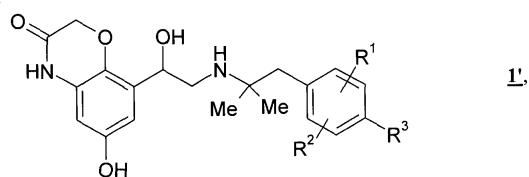
8. Лекарственная композиция по одному из пп.1-7, отличающаяся тем, что в качестве растворителя она содержит чистую воду.

9. Лекарственная композиция по одному из пп.1-7, отличающаяся тем, что в качестве растворителя она содержит чистый этанол.

10. Лекарственная композиция по одному из пп.1-7, отличающаяся тем, что в качестве растворителя она содержит смесь из воды с этанолом.

11. Лекарственная композиция по п.10, отличающаяся тем, что в качестве растворителя она содержит смесь из воды с этанолом, в которой на 1 мас. долю этанола приходится от 5 до 99%.

12. Лекарственная композиция, содержащая в качестве единственного действующего вещества свободное основание формулы 1'



в которой остатки  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют указанные в п.1 значения, необязательно в виде их таутомеров, энантиомеров, смесей энантиомеров, рацематов или сольватов, по меньшей мере одну фармакологически приемлемую кислоту, необязательно другие фармакологически приемлемые вспомогательные вещества и/или комплексообразователи, а также воду, этанол или смесь воды с этанолом в качестве растворителя.

13. Применение лекарственной композиции по одному из пп.1-12 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний дыхательных путей.

14. Набор для ингаляции, состоящий из лекарственной композиции по одному из пп.1-12 и пригодного для ее распыления ингалятора.

15. Набор для ингаляции по п.14, в котором ингалятор представляет собой ингалятор Respimat®.

