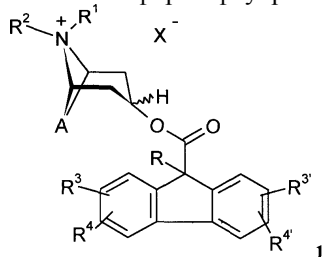


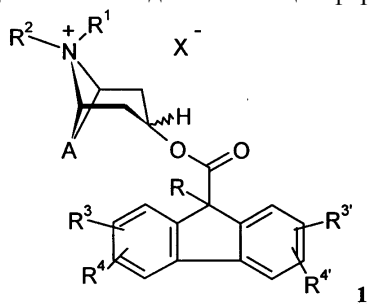
Настоящее изобретение относится к новым эфирам флуоренкарбоновых кислот общей формулы 1



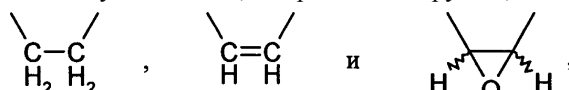
в которой X^- и остатки A, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 и R^4' могут иметь указанные в формуле изобретения и в последующем описании значения, к способу их получения, а также к их применению в качестве лекарственных средств.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предлагаются соединения общей формулы 1



в которой A обозначает остаток с двумя связями, выбранный из группы, включающей



X^- обозначает однозарядный анион, предпочтительно анион, выбранный из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тарtrat, оксалат, сукцинат, бензоат и п-толуолсульфонат,

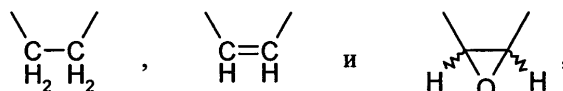
R обозначает водород, гидроксигруппу, метил, этил, $-CF_3$, $-CHF_2$ или фтор,

R^1 и R^2 имеют идентичные или различные значения и представляют собой $-C_1-C_5$ алкил, который необязательно может быть замещен $-C_3-C_6$ циклоалкилом, гидроксигруппой или галогеном, либо

R^1 и R^2 совместно обозначают $-C_3-C_5$ алкиленовый мостик и

R^3 , R^4 , R^3' и R^4' имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, $-C_1-C_4$ -алкил, $-C_1-C_4$ алкилоксигруппу, гидроксигруппу, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 или галоген.

Предпочтительны соединения общей формулы 1, в которых A обозначает остаток с двумя связями, выбранный из группы, включающей



X^- обозначает однозарядный анион, выбранный из группы, включающей хлорид, бромид, 4-толуолсульфонат и метансульфонат, предпочтительно бромид,

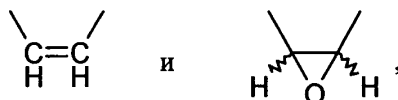
R обозначает гидроксигруппу, метил или фтор,

R^1 и R^2 имеют идентичные или различные значения и представляют собой метил, этил или фторэтил и

R^3 , R^4 , R^3' и R^4' имеют идентичные или различные значения и представляют собой, водород, метил, метилоксигруппу, гидроксигруппу, $-CF_3$, $-CHF_2$ или фтор.

Особо предпочтительны соединения общей формулы 1, в которых

A обозначает остаток с двумя связями, выбранный из группы, включающей



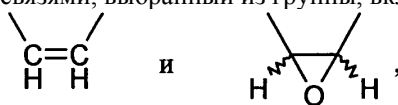
X^- обозначает однозарядный анион, выбранный из группы, включающей хлорид, бромид и метансульфонат, предпочтительно бромид,

R обозначает гидроксигруппу, метил или фтор, предпочтительно метил или гидроксигруппу,

R^1 и R^2 имеют идентичные или различные значения и представляют собой метил или этил, предпочтительно метил, и

R^3 , R^4 , R^3' и R^4' имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, $-CF_3$, $-CHF_2$ или фтор, предпочтительно водород или фтор. Особое значение имеют согласно изобретению соединения общей формулы 1, в которых

A обозначает остаток с двумя связями, выбранный из группы, включающей



X^- обозначает бромид,

R обозначает гидроксигруппу или метил, предпочтительно метил,

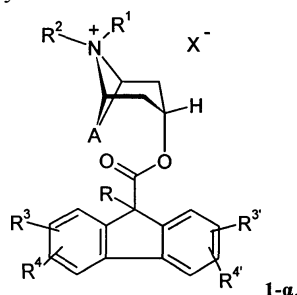
R^1 и R^2 имеют идентичные или различные значения и представляют собой метил или этил, предпочтительно метил, и

R^3 , R^4 , R^3' и R^4' имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород или фтор.

Объектом изобретения являются соответствующие соединения формулы 1, представленные при определенных условиях в виде отдельных оптических изомеров, смесей отдельных энантиомеров или рацематов.

В соединениях общей формулы 1 каждый из остатков R^3 , R^4 , R^3' и R^4' , если они не обозначают водород, может находиться в орто-, мета- или пара-положении относительно места присоединения к группе "-C-R". Если ни один из остатков R^3 , R^4 , R^3' и R^4' не обозначает водород, то R^3 и R^3' предпочтительно присоединены в пара-положении, а R^4 и R^4' предпочтительно присоединены в орто- или мета-положении, наиболее предпочтительно в мета-положении. Если же один из остатков R^3 и R^4 и один из остатков R^3' и R^4' обозначает водород, то соответствующий другой остаток предпочтительно присоединен в мета- или пара-положении, наиболее предпочтительно в пара-положении. Если ни один из остатков R^3 , R^4 , R^3' и R^4' не обозначает водород, то особенно предпочтительны согласно изобретению те соединения общей формулы 1, в которых остатки R^3 , R^4 , R^3' и R^4' имеют идентичное значение.

Особое значение согласно изобретению имеют далее соединения общей формулы 1, в которых сложноэфирный заместитель имеет α -конфигурацию по отношению к азотсодержащему бициклу. Такие соединения соответствуют общей формуле 1- α



Особо важное значение имеют согласно изобретению следующие конкретные соединения:

- метобромид тропенолового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты,
- метобромид тропенолового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты,
- метобромид скопинового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты,
- метобромид тропенолового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты,
- метобромид тропенолового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты,
- метобромид скопинового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты.

В контексте настоящего описания под алкильными группами подразумеваются, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1-5 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 n-пропил и изопропил, а в понятие "бутил" включены изобутил, втор-бутил, 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, пропилен или бутилен.

Алкиленгалогеновыми группами обозначаются, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные алкильные мостики с двумя связями и с 1-4 атомами углерода, одно-, дву- или тризамещенные, предпочтительно двузамещенные, атомом галогена. Аналогичным образом алкилен-ОН-группы представляют собой, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные алкильные мостики с двумя связями и с 1-4 атомами углерода, одно-, дву- или тризамещенные, предпочтительно однозамещенные, гидроксигруппой.

Под алкилоксигруппами 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, втор-бутилоксигруппа, 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-, пропоксигруппы или бутоксилоксигруппы.

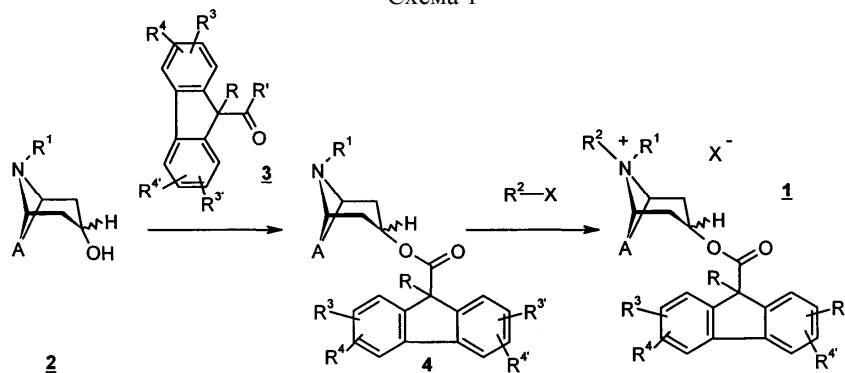
Алкиленалкилоксигруппы представляют собой, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные алкильные мостики с двумя связями и с 1-4 атомами углерода, одно-, дву- или тризамещенные, предпочтительно однозамещенные, алкилоксигруппой.

Под -O-CO-алкильными группами подразумеваются, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода, присоединенные через сложноэфирную группу. При этом алкильные группы непосредственно присоединены к карбонильному атому углерода сложноэфирной группы. Аналогичным образом трактуется и понятие "-O-CO-алкилгалогеновая группа". Группа -O-CO-CF₃ представляет собой трифторацетат.

Галоген в контексте настоящего изобретения представляет собой фтор, хлор, бром или иод. Если не указано иное, то фтор и бром являются предпочтительными галогенами. Группа CO представляет собой карбонильную группу.

Предлагаемые в изобретении соединения частично можно получать, как это более подробно описано ниже, аналогично уже известным из уровня техники методам (схема 1). Производные карбоновых кислот формулы 3 известны из уровня техники или их можно получать по известным из уровня техники методам синтеза. Если из уровня техники известны только соответствующим образом замещенные карбоновые кислоты, то соединения формулы 3 можно также непосредственно получать из них путем катализируемой кислотой или основанием этерификации соответствующими спиртами либо путем галогенирования соответствующими галогенирующими агентами.

Схема 1



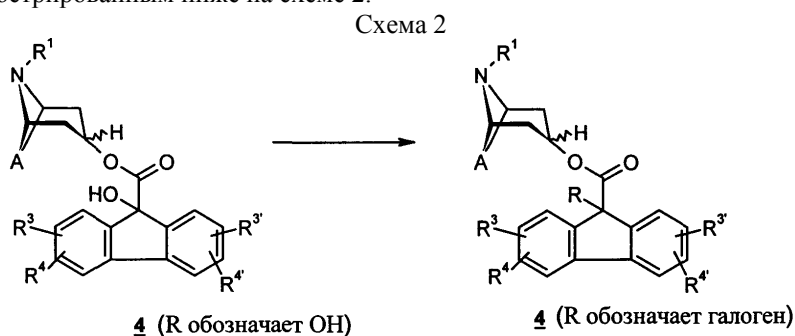
Как следует из приведенной выше схемы 1, исходными продуктами для получения соединений формулы 1 служат соединения формулы 2. Эти соединения известны из уровня техники.

Сложные эфиры общей формулы 4 получают, исходя из соединений формулы 2 их взаимодействием с производными карбоновых кислот формулы 3, в которых R' обозначает, например, хлор или C₁-C₄алкилоксигруппу. Если R' представляет собой C₁-C₄алкилоксигруппу, то такое взаимодействие можно проводить, например, в расплаве натрия при повышенной температуре, предпочтительно при температуре в пределах примерно от 50 до 150°C, наиболее предпочтительно примерно от 90 до 100°C, и при пониженном давлении, предпочтительно при давлении менее 500 мбар, наиболее предпочтительно менее 75 мбар. В другом варианте вместо производных формулы 3, в которых R' представляет собой C₁-C₄алкилоксигруппу, можно также использовать соответствующие хлорангидриды кислот (R обозначает Cl).

Полученные таким путем соединения формулы 4 их взаимодействием с соединениями формулы R²-X, в которых R² и X могут иметь указанные выше значения, можно перевести в требуемые соединения формулы 1. Эту стадию синтеза можно также проводить аналогично рассмотренным в WO 92/16528 примерам синтеза. В том случае, когда R¹ и R² совместно образуют алкиленовый мостик, добавление реагента R²-X, как это очевидно для специалиста, не требуется. В подобном случае соединения формулы 4 содержат соответствующим образом замещенный остаток R¹ (например -C₃-C₅алкиленгалоген) согласно указанным выше для него значениям, а соединения формулы 1 получают при этом путем внутримолекулярной кватернизации амина.

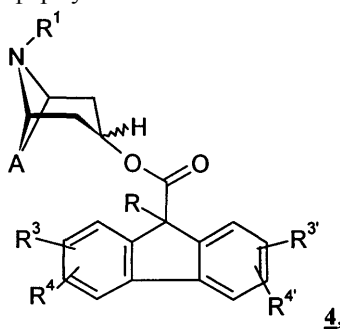
Альтернативно представленному на схеме 1 методу синтеза соединений формулы 4 производные формулы 4, в которых азотсодержащий бицикл представляет собой производное скопина, можно получать окислением (эпоксицированием) соединений формулы 4, в которых азотсодержащий бицикл представляет собой остаток тропенила. С этой целью согласно изобретению можно использовать следующий подход. Соединение формулы 4, в котором А представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-$, суспендируют в полярном органическом растворителе, предпочтительно в растворителе, выбранном из группы, включающей N-метил-2-пирролидон (N-МП), диметилацетамид и диметилформамид, предпочтительно диметилформамид, и затем полученную суспензию нагревают до температуры порядка 30-90°C, предпочтительно 40-70°C. После этого добавляют приемлемый окислитель и перемешивают при постоянной температуре в течение 2-8 ч, предпочтительно 3-6 ч. В качестве окислителя предпочтительно использовать пентаоксид ванадия в смеси с H_2O_2 , наиболее предпочтительно комплекс H_2O_2 -мочевина в сочетании с пентаоксидом ванадия. Последующую переработку реакционной смеси проводят обычным образом. Продукт в зависимости от его тенденции к кристаллизации можно очищать кристаллизацией либо хроматографией.

В другом варианте соединения формулы 4, в которых R обозначает галоген, можно также получать методом, проиллюстрированным ниже на схеме 2.



В соответствии с этим методом соединения формулы 4, в которых R обозначает гидроксигруппу, переводят с применением приемлемых галогенирующих агентов в соединения формулы 4, в которых R обозначает галоген. Реакция галогенирования, проводимая в соответствии со схемой 2, достаточно хорошо известна из уровня техники.

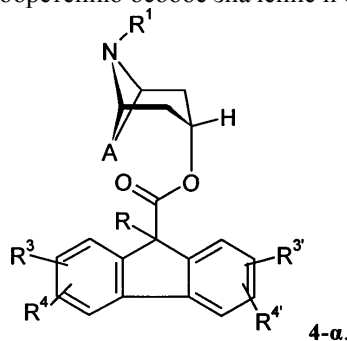
Очевидно, что в реакции, проиллюстрированной на схеме 1, важное значение имеют промежуточные продукты общей формулы 4. В соответствии с этим еще одним объектом настоящего изобретения являются промежуточные соединения формулы 4



в которой остатки А, R, R¹, R³, R^{3'}, R⁴ и R^{4'} могут иметь указанные выше значения, необязательно в виде их кислотно-аддитивных солей. Под такими кислотно-аддитивными солями при этом подразумеваются соли, выбранные из группы, включающей гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат и гидро-p-толуолсульфонат, предпочтительны из которых гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрофумарат и гидрометансульфонат.

В соединениях общей формулы 4 аналогично соединениям формулы 1 каждый из остатков R³, R⁴, R^{3'} и R^{4'}, если они не обозначают водород, также может находиться в орто-, мета- или пара-положении относительно места присоединения к группе "-C-R". Если ни один из остатков R³, R⁴, R^{3'} и R^{4'} не обозначает водород, то R³ и R^{3'} предпочтительно присоединены в пара-положении, а R⁴ и R^{4'} предпочтительно присоединены в орто- или мета-положении, наиболее предпочтительно в мета-положении. Если же один из остатков R³ и R⁴ и один из остатков R^{3'} и R^{4'} обозначает водород, то соответствующий другой остаток предпочтительно присоединен в мета- или пара-положении, наиболее предпочтительно в пара-положении. Если ни один из остатков R³, R⁴, R^{3'} и R^{4'} не обозначает водород, то особенно предпочтительны согласно изобретению те соединения общей формулы 4, в которых остатки R³, R⁴, R^{3'} и R^{4'} имеют идентичное значение.

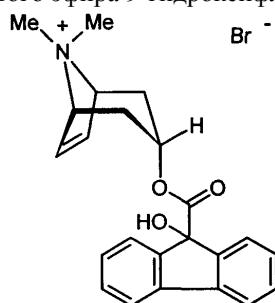
В качестве исходных соединений соединения формулы 4 предпочтительно использовать согласно изобретению в форме, в которой они имеют α -конфигурацию. В соответствии с этим такие соединения с α -конфигурацией имеют согласно изобретению особое значение и соответствуют общей формуле 4- α .



Следующим объектом настоящего изобретения является применение соединений общей формулы 2 для получения соединений общей формулы 4. Настоящее изобретение относится далее к применению соединений общей формулы 2 в качестве исходных соединений для получения соединений общей формулы 1. Настоящее изобретение относится также к применению соединений общей формулы 4 в качестве промежуточных продуктов при получении соединений общей формулы 1.

Ниже настоящее изобретение поясняется на примерах синтеза. Очевидно, что такие примеры носят исключительно иллюстративный характер и служат только для пояснения лежащих в основе изобретения принципов, не ограничивая его объем рассмотренными в последующем описании в качестве примеров конкретными вариантами его осуществления.

Пример 1. Метобромид тропенолового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты



1.1: Метилловый эфир 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты 3а

50,4 г (0,223 моля) 9-гидрокси-9-флуоренкарбоновой кислоты растворяют в 500 мл метанола, смешивают с 5 мл (0,089 моля) концентрированной серной кислоты и в течение 1 ч кипятят с обратным холодильником. После охлаждения добавляют 100 мл раствора гидрокарбоната натрия (рН около 8) и практически полностью выпаривают метанол. Смесь экстрагируют дихлорметаном и водой, органическую фазу сушат и упаривают досуха. Продукт очищают перекристаллизацией из этилацетата.

Выход: 50,0 г белых кристаллов (93% от теории).

1.2: Тропеноловый эфир 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты 4а

13,4 г (0,056 моля) метилового эфира 3а, 11,65 г (0,084 моля) тропенола и 0,3 г натрия в виде расплава нагревают в течение 4 ч при давлении 75 мбар на кипящей водяной бане при периодическом встряхивании. После охлаждения остаточный натрий растворяют ацетонитрилом, раствор упаривают досуха и остаток экстрагируют дихлорметаном/водой. Органическую фазу промывают водой, сушат над $MgSO_4$ и отгоняют растворитель. Продукт очищают перекристаллизацией из диэтилового эфира.

Выход: 11,40 г белых кристаллов (59% от теории).

1.3: Метобромид тропенолового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты

1,75 г (0,005 моля) соединения 4а растворяют в 30 мл дихлорметана и 15 мл ацетонитрила и смешивают с 2,85 г (0,015 моля) 50%-ного раствора метилбромида в ацетонитриле. Реакционную смесь оставляют стоять в течение 3 дней при комнатной температуре, что сопровождается кристаллизацией продукта. Выпавшие в осадок кристаллы отделяют и для очистки перекристаллизовывают из диэтилового эфира.

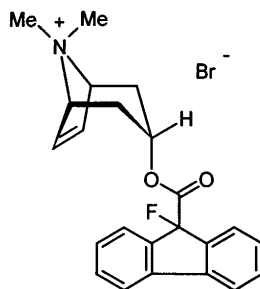
Выход: 1,95 г белых кристаллов (88% от теории).

$t_{пл}$ 250°C.

Элементный анализ: рассчитано: С (62,45) Н (5,47) N (3,17)

Обнаружено: С (61,53) Н (5,84) N(3,22)

Пример 2. Метобромид тропенолового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты



2.1: Тропеноловый эфир 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты 4b

1,66 мл (0,009 моля) бис(2-метоксиэтил)аминсульфотрифторида добавляют к 10 мл дихлорметана и в течение 20 мин при 15–20°C по каплям смешивают с раствором 2,4 г (0,007 моля) соединения 4a в 25 мл дихлорметана. Смесь в течение 20 ч перемешивают при комнатной температуре, затем охлаждают до 0°C и осторожно смешивают с 80 мл воды при интенсивном перемешивании. После этого значение pH устанавливают на 8 осторожным добавлением водного раствора NaHCO₃, органическую фазу отделяют, а водную фазу повторно экстрагируют дихлорметаном, объединенные органические фазы промывают водой, сушат над MgSO₄ и упаривают досуха. В результате в осадок выпадает гидрохлорид, который перекристаллизовывают из ацетонитрила/диэтилового эфира. В завершение вновь выделяют свободное основание с помощью 10%-ного водного раствора карбоната натрия.

Выход: 1,05 г светло-желтых кристаллов (53% от теории).

2.2: Метобромид тропенолового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты

1,05 г (0,003 моля) соединения 4b растворяют в 20 мл ацетонитрила и аналогично стадии 1.3 подвергают взаимодействию с 1,71 г (0,009 моля) 50%-ного раствора метилбромида в ацетонитриле. Для очистки продукт перекристаллизовывают из ацетонитрила.

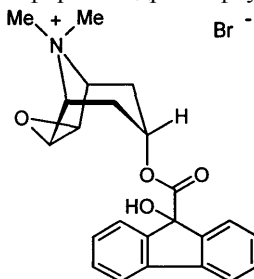
Выход: 0,80 г белых кристаллов (60% от теории).

$t_{пл}$ 252°C.

Элементный анализ: рассчитано: C (62,17) H (5,22) N (3,15)

Обнаружено: C (62,04) H (5,23) N(3,15)

Пример 3. Метобромид скопинового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты



3.1: Скопиновый эфир 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты 4c

9,0 г (0,026 моля) тропенолового эфира 4a суспендируют в 90 мл диметилформамида и смешивают с 0,47 г (0,003 моля) оксида ванадия(V). Затем при 60°C по каплям добавляют раствор 4,89 г (0,052 моля) H₂O₂-мочевины в 20 мл воды и перемешивают в течение 6 ч при 60°C. После охлаждения до 20°C образовавшийся осадок отделяют вакуум-фильтрацией, значение pH фильтрата устанавливают на 2 с помощью 4н. соляной кислоты и смешивают с раствором Na₂S₂O₅ в воде. Полученный в результате раствор упаривают досуха и остаток экстрагируют дихлорметаном/водой. Значение pH кислой водной фазы устанавливают на щелочное с помощью Na₂CO₃, после чего ее экстрагируют дихлорметаном, а органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Затем при комнатной температуре добавляют 1 мл ацетилхлорида и смесь перемешивают в течение 1 ч. После экстракции 1н. соляной кислотой значение pH водной фазы устанавливают на щелочное, затем ее экстрагируют дихлорметаном, после чего органическую фазу промывают водой и сушат над MgSO₄. В завершение перегонкой удаляют растворитель. Сырой продукт очищают перекристаллизацией из диэтилового эфира.

Выход: 2,8 г белых кристаллов (30% от теории).

3.2: Метобромид скопинового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты

1,3 г (0,004 моля) соединения 4c растворяют в 20 мл хлороформа и 20 мл ацетонитрила и аналогично стадии 1.3 подвергают взаимодействию с 2,279 г (0,012 моля) 50%-ного раствора метилбромида в ацетонитриле. Для очистки продукт перекристаллизовывают из ацетонитрила.

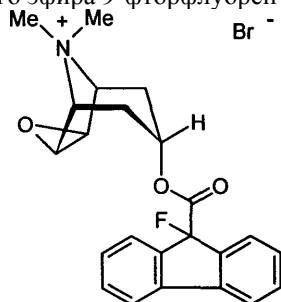
Выход: 1,25 г светло-бежевых кристаллов (68% от теории).

$t_{пл}$ 243–244°C.

Элементный анализ: рассчитано: C (60,27) H (5,28) N (3,06)

Обнаружено: C (60,03) H (5,35) N(3,55)

Пример 4. Метобромид скопинового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты



4.1: Скопиновый эфир 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты 4d

0,885 мл (0,005 моля) бис(2-метоксиэтил)аминосulfотрифторида добавляют к 25 мл дихлорметана и аналогично стадии 2.1 подвергают взаимодействию с 1,42 г (0,004 моля) соединения 4с. Выход: 1,1 г бежевых кристаллов (75% от теории).

4.2: Метобромид скопинового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты

1,1 г (0,003 моля) соединения 4d растворяют в 30 мл ацетонитрила и аналогично стадии 1.3 подвергают взаимодействию с 1,71 г (0,009 моля) 50%-ного раствора метилбромида в ацетонитриле. Для очистки продукт перекристаллизовывают из изопропанола.

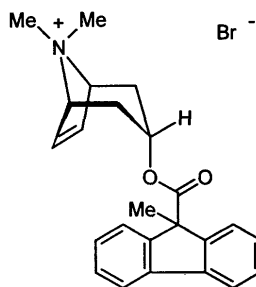
Выход: 0,45 г белых кристаллов (33% от теории).

$t_{пл}$ 200-201°C.

Элементный анализ: рассчитано: С (60,01) Н (5,04) N (3,04)

Обнаружено: С (59,91) Н(5,18) N(3,10)

Пример 5. Метобромид тропенолового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты



5.1: 9-метилфлуорен-9-карбоновая кислота 3b

а) Метилловый эфир 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты

Из 7,6 г (0,33 моля) натрия и 300 мл этанола приготавливают раствор этилата натрия, к которому порциями добавляют 69,6 г (0,33 моля) 9-флуоренкарбоновой кислоты. По завершении добавления смесь перемешивают в течение 2,5 ч при комнатной температуре. После этого смесь упаривают досуха, остаток суспендируют в 600 мл диметилформамида и по каплям добавляют 93,96 г (0,662 моля) метилиодида. Затем смесь перемешивают в течение 3 ч при постоянной температуре. Мутный раствор при охлаждении добавляют при перемешивании к 500 мл воды и 300 мл диэтилового эфира и экстрагируют, органическую фазу промывают водой и 10%-ным раствором карбоната натрия, сушат и упаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией, используя в качестве элюента смесь циклогексан/этилацетат в соотношении 96:4. Выход: 12,61 г белых кристаллов (16% от теории). $t_{пл}$ 108-109°C.

б) 9-метилфлуорен-9-карбоновая кислота 3b

12,6 г (0,053 моля) метилового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты и 53 мл 2-молярного водного раствора гидроксида натрия в течение 24 ч перемешивают в 120 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре. Затем диоксан отгоняют, а остальную смесь смешивают с водой, доводя общий объем до 300 мл, и экстрагируют диэтиловым эфиром. Водную фазу подкисляют 3-молярной водной HCl, кристаллизуют и фильтруют.

Выход: 11,25 г белых кристаллов (95% от теории).

$t_{пл}$ 168-169°C.

5.2: Тропеноловый эфир 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты 4е

6,73 г (0,03 моля) соединения 3b суспендируют в 60 мл дихлорметана, смешивают с 5,0 г оксалилхлорида и 1 каплей диметилформамида, после чего перемешивают в течение часа при комнатной температуре и затем отгоняют растворитель. Оставшийся хлорангидрид кислоты без дополнительной очистки используют на следующей стадии.

4,18 г (0,03 моля) тропенола и 4,27 г (0,033 моля) диизопропилэтиламина суспендируют в 100 мл дихлорэтана, при 35-40°C по каплям добавляют хлорангидрид кислоты в 30 мл дихлорэтана и затем перемешивают в течение 24 ч при 40°C. Суспензию разбавляют дихлорметаном и экстрагируют разбавленной соляной кислотой. Органическую фазу затем промывают водой, сушат над MgSO₄ и продукт перево-

дят в его гидрохлорид обработкой раствором HCl в диэтиловом эфире. После этого удаляют растворитель. Для очистки выпавший в осадок гидрохлорид растворяют в воде и экстрагируют диэтиловым эфиром. Значение pH водной фазы устанавливают на щелочное с помощью 10%-ного водного раствора карбоната натрия и экстрагируют ее дихлорметаном. В завершение органическую фазу сушат над MgSO₄ и отгоняют растворитель.

Выход: 4,40 г желтого масла (42% от теории).

5.3: Метобромид тропенолового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты

1,8 г (0,005 моля) свободного основания 4e подвергают химическому превращению аналогично стадии 1.3. Продукт очищают перекристаллизацией из ацетона.

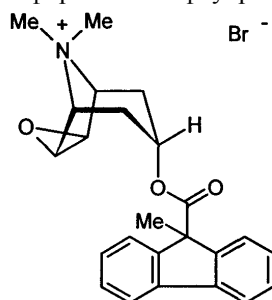
Выход: 1,80 г белых кристаллов (82% от теории).

$t_{пл}$ 258-259°C.

Элементный анализ: рассчитано: C (65,46) H (5,95) N(3,18)

Обнаружено: C (64,15) H (5,95) N(3,18)

Пример 6. Метобромид скопинового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты



6.1: Скопиновый эфир 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты 4f

2,5 г (0,007 моля) тропенолового эфира 4e аналогично стадии 3.1 подвергают взаимодействию с 0,13 г (0,001 моля) оксида ванадия(V) и 1,43 г (0,015 моля) H₂O₂-мочевины.

Выход: 1,8 г белых кристаллов (71% от теории).

6.2: Метобромид скопинового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты

1,8 г (0,005 моля) соединения 4f растворяют в 30 мл ацетонитрила и аналогично стадии 1.3 подвергают взаимодействию с 2,848 г (0,015 моля) 50%-ного раствора метилбромид в ацетонитриле.

Выход: 1,6 г белых кристаллов (70% от теории).

$t_{пл}$ 214°C.

Элементный анализ: рассчитано: C (62,13) H (5,93) N(4,26)

Обнаружено: C (62,23) H (6,05) N(4,32)

Предлагаемые в изобретении соединения формулы 1 являются, как было установлено, антагонистами M₃-рецептора (мускаринового рецептора подтипа 3). Значения K_i у предлагаемых в изобретении соединений касательно аффинности к M₃-рецептору составляют менее 10нМ. Эти значения были определены в соответствии с описанной ниже методикой.

Химикаты

³H-NMS с удельной радиоактивностью, равной 3071 ГБк/ммоль (83 Ки/ммоль) приобретали у фирмы Amersham, Брауншвейг. Все остальные реагенты приобретали у фирмы Serva, Гейдельберг, и фирмы Merck, Дармштадт.

Клеточные мембраны

В опытах в качестве клеточных мембран использовали мембраны клеток CHO (от англ. "chinese hamster ovary", клетки яичника китайского хомячка), трансфектированных соответствующими генами человеческих мускариновых рецепторов подтипов hm1-hm5 (по методу, описанному у Bonner). Клеточные мембраны необходимого подтипа размораживали, вручную ресуспендировали с помощью стеклянного гомогенизатора и разбавляли HEPES-буфером (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота) до конечной концентрации белка, равной 20-30 мг/мл.

Исследования по связыванию с рецептором

Исследования по связыванию с рецептором проводили с использованием смеси конечным объемом 1 мл, состоявшей из 100 мкл немеченого вещества в различных концентрациях, 100 мкл радиоактивного лиганда (³H-N-метилскополамин (³H-NMS) в концентрации 2 нмоля/л, 200 мкл препарата клеточных мембран и 600 мкл HEPES-буфера (20 ммоль/л HEPES, 10 ммоль/л MgCl₂, 100 ммоль/л NaCl, значение pH 7,4, установленное с помощью 1 моля/л NaOH). Неспецифическое связывание определяли с использованием атропина в концентрации 10 мкмоль/л. Экспериментальную смесь инкубировали в течение 45 мин при 37°C в 96-луночных титрационных микропланшетах (фирма Beckman, материал: полистирол, № 267001), проводя опыты двумя параллельными сериями. Инкубацию завершали фильтрацией через фильтр Whatman G-7, используя харвестер Inotech (тип IH 110). Фильтры промывали 3 мл охлажденного льдом HEPES-буфера и сушили перед проведением измерений.

Определение радиоактивности

Радиоактивность, задержанную на фильтровальных матах, измеряли одновременно с помощью двухмерного цифрового автордиографа (фирма Berthold, Вильдбад, тип 3052).

Обработка результатов

Значения K_i рассчитывали с использованием уравнений в неявном виде, выведенных непосредственно на основе закона действующих масс, на модели реакции между 1 рецептором и 2 лигандами (программное обеспечение SysFit, описанное у Schittkowski).

Литература

Bonner T.I., New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors, Trends Pharmacol. Sci. 10, прилож.: 11-15, 1989; Schittkowski K., Parameter estimation in systems of nonlinear equations, Numer Math. 68, 1994, сс. 129-142.

Предлагаемые в изобретении соединения общей формулы 1 обладают широкими возможностями для их применения в терапевтических целях, соответственно обладают высоким терапевтическим потенциалом. Особо при этом следует отметить предпочтительную возможность применения предлагаемых в изобретении соединений формулы 1 благодаря их фармацевтической эффективности в качестве антихолинергических средств. В качестве примера применения соединений по изобретению в этих целях можно назвать терапию астмы или ХОЗЛ (хроническое обструктивное заболевание легких). Соединения общей формулы 1 могут также применяться для лечения связанных с блуждающим нервом (вагальных) синусовых брадикардий и для лечения нарушений сердечного ритма. В целом же предлагаемые в изобретении соединения пригодны далее для лечения спазмов, например, в желудочно-кишечном тракте, с достижением соответствующего терапевтического эффекта. Предлагаемые в изобретении соединения могут использоваться также для лечения спазмов в мочевыводящих путях, а также, например, недомоганий при менструациях. Среди представленных выше в качестве примера показаний особое значение придается применению предлагаемых в изобретении соединений формулы 1 в терапии астмы и ХОЗЛ.

Соединения общей формулы 1 можно применять индивидуально или в сочетании с другими предлагаемыми в изобретении действующими веществами формулы 1. При определенных условиях соединения общей формулы 1 можно также применять в сочетании с другими фармакологически активными действующими веществами. При этом речь прежде всего идет о бетамиметиках, противоаллергических средствах, антагонистах фактора активации тромбоцитов (PAF), ингибиторах фосфодиэстеразы типа IV (PDE IV), антагонистах лейкотриена, ингибиторах киназы p38, ингибиторах EGFR-киназы и кортикостероидах, а также о различных сочетаниях таких действующих веществ.

В качестве примера бетамиметиков, которые согласно изобретению можно использовать в сочетании с соединениями формулы 1, можно назвать соединения, выбранные из группы, включающей бамбутерол, битолтерол, карбутерол, кленбутерол, фенотерол, формотерол, гексопреналин, ибутерол, пирбутерол, прокатерол, репротерол, салметерол, сульфонтерол, тербуталин, толубутерол, 4-гидрокси-7-[2-{[3-(2-фенилэтокси)пропил]сульфонил}этил]аминоэтил)-2(3H)-бензотиазолон, 1-(2-фтор-4-гидроксибензил)-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанол, 1-[3-(4-метоксибензиламино)-4-гидроксибензил]-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-N,N-диметиламинофенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-метоксибензил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-н-бутилоксибензил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-{4-[3-(4-метоксибензил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метил-2-бутиламино}этанол, 5-гидрокси-8-(1-гидрокси-2-изопропиламинобутил)-2H-1,4-бензоксазин-3-(4H)-он, 1-(4-амино-3-хлор-5-трифторметилфенил)-2-трет-бутиламиноэтанол и 1-(4-этоксикарбониламино-3-циано-5-фторофенил)-2-(трет-бутиламино)этанол, при определенных условиях в виде их рацематов, их энантиомеров, их диастереомеров, а также при определенных условиях их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей и гидратов. В качестве бетамиметиков в сочетании с предлагаемыми в изобретении соединениями формулы 1, более предпочтительно применять действующие вещества, выбранные из группы, включающей фенотерол, формотерол, салметерол, 1-[3-(4-метоксибензиламино)-4-гидроксибензил]-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-N,N-диметиламинофенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-метоксибензил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-н-бутилоксибензил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-{4-[3-(4-метоксибензил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метил-2-бутиламино}этанол, при определенных условиях в виде их рацематов, их энантиомеров, их диастереомеров, а также при определенных условиях их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, их сольватов и/или их гидратов. Среди указанных выше бетамиметиков особенно предпочтительными являются соединения формотерол и салметерол, при определенных условиях в виде их рацематов, их энантиомеров, их диастереомеров, а также при определенных условиях их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей и гидратов. Согласно изобретению предпочтительными кислотно-аддитивными солями бетамиметиков являются, например, соли, выбранные из группы, включающей гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, фумарат, метансульфонат и ксинафоат. В случае салмете-

рола предпочтительными его солями являются гидрохлорид, сульфат и ксинафоат, из которых наиболее предпочтительны ксинафоаты. В случае формотерола предпочтительными его солями являются гидрохлорид, сульфат и фумарат, из которых наиболее предпочтительны гидрохлорид и фумарат. Согласно изобретению особенно предпочтителен фумарат формотерола.

В контексте настоящего изобретения под кортикостероидами, которые при определенных условиях можно применять в сочетании с соединениями формулы 1, подразумеваются соединения, выбранные из группы, включающей флунисолид, беклометазон, триамцинолон, будесонид, флутиказон, мометазон, циклесонид, рофлепонид, GW 215864, KSR 592, ST-126 и дексаметазон. Предпочтительные согласно настоящему изобретению кортикостероиды выбраны из группы, включающей флунисолид, беклометазон, триамцинолон, будесонид, флутиказон, мометазон, циклесонид и дексаметазон, среди которых наиболее предпочтительны будесонид, флутиказон, мометазон и циклесонид, прежде всего будесонид и флутиказон. В некоторых случаях в настоящем описании вместо понятия "кортикостероиды" используется также только понятие "стероиды". При упоминании в настоящем описании стероидов подразумеваются также соли или производные, которые могут быть образованы стероидами. В качестве примера подобных возможных солей или производных можно назвать натриевые соли, сульфобензоаты, фосфаты, изоникотинаты, ацетаты, пропионаты, дигидрофосфаты, пальмитаты, пивалаты или фурааты. При определенных условиях кортикостероиды могут быть также представлены в виде их гидратов.

В качестве примера ингибиторов PDE IV, которые согласно изобретению можно использовать в сочетании с соединениями формулы 1, можно назвать соединения, выбранные из группы, включающей энпрофиллин, рофлумиласт, арифло, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A и AWD-12-281. Предпочтительные ингибиторы PDE IV выбраны из группы, включающей энпрофиллин, рофлумиласт, арифло и AWD-12-281, среди которых AWD-12-281 является наиболее предпочтительным для применения в сочетании с предлагаемым в изобретении соединением формулы 1. При упоминании указанных выше ингибиторов PDE IV в контексте настоящего изобретения имеются в виду также их возможные фармакологически приемлемые кислотно-аддитивные соли. Под физиологически приемлемыми (совместимыми) кислотно-аддитивными солями, которые можно образовывать с указанными выше ингибиторами PDE IV, согласно изобретению подразумеваются фармацевтически приемлемые соли, выбранные из солей соляной кислоты, бромисто-водородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты или малеиновой кислоты. В этом отношении предпочтительные в соответствии с изобретением соли выбраны из группы, включающей ацетат, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и метансульфонат.

В контексте настоящего изобретения под агонистами допамина, которые при определенных условиях можно применять в сочетании с соединениями формулы 1, подразумеваются соединения, выбранные из группы, включающей бромокриптин, каберголин, альфа-дигидроэргокриптин, лисурид, перголид, прамипексол, роксиндол, ропинирол, талипексол, тергурид и виозан. Предпочтительными согласно настоящему изобретению агонистами допамина, пригодными для применения в сочетании с соединениями формулы 1, являются прамипексол, талипексол и виозан, из которых наиболее предпочтительным является прамипексол. Под указанными выше агонистами допамина в контексте настоящего изобретения подразумеваются также их возможные фармакологически приемлемые кислотно-аддитивные соли и при определенных условиях их гидраты. Под физиологически совместимыми кислотно-аддитивными солями, которые могут быть образованы с вышеописанными агонистами допамина, подразумеваются, например, фармацевтически приемлемые соли, выбранные из солей соляной кислоты, бромисто-водородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты и малеиновой кислоты.

В качестве примера противоаллергических средств, которые согласно изобретению можно использовать в сочетании с соединениями формулы 1, можно назвать эпинастин, цетиризин, азеластин, фексофенадин, левокабастин, лоратадин, мизоластин, кетотифен, эмедастин, диметинден, клемастин, бамипин, цексхлорфенирамин, фенирамин, доксиламин, хлорфеноксамин, дименгидринат, дифенгидрамин, прометазин, эбастин, деслоратидин и меклозин. Предпочтительные противоаллергические средства, которые согласно настоящему изобретению можно использовать в сочетании с предлагаемыми в нем соединениями формулы 1, выбраны из группы, включающей эпинастин, цетиризин, азеластин, фексофенадин, левокабастин, лоратадин, эбастин, деслоратидин и мизоластин, из которых особенно предпочтительны эпинастин и деслоратидин. Под указанными выше противоаллергическими средствами в контексте настоящего изобретения подразумеваются также их возможные фармакологически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

В качестве примера PAF-антагонистов, которые согласно изобретению можно использовать в сочетании с соединениями формулы 1, можно назвать 4-(2-хлорфенил)-9-метил-2-[3-(4-морфолинил)-3-пропанон-1-ил]-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин и 6-(2-хлорфенил)-8,9-дигидро-1-метил-8-[(4-морфолинил)карбонил]-4Н,7Н-циклопента-[4,5]тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин.

В качестве примера наиболее предпочтительных ингибиторов EGFR-киназы, которые согласно изобретению можно использовать в сочетании с соединениями формулы 1, можно назвать 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)бутилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[4-((S)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)бутилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-(2-{4-[(S)-(2-оксотетрагидрофуран-5-ил)-карбонил]пиперазин-1-ил}этокси)-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[2-((S)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)этокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[(4-{N-[2-(этоксикарбонил)этил]-N-[(этоксикарбонил)метил]амино}-1-оксо-2-бутен-1-ил)амино]-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметоксихиназолин и 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[3-(морфолин-4-ил)пропилокси]-7-метоксихиназолин. При упоминании указанных выше ингибиторов EGFR-киназы в контексте настоящего изобретения имеются в виду также их возможные фармакологически приемлемые кислотно-аддитивные соли. Под физиологически, соответственно фармакологически приемлемыми (совместимыми) кислотно-аддитивными солями, которые можно образовывать с подобными ингибиторами EGFR-киназы, согласно изобретению подразумеваются фармацевтически приемлемые соли, выбранные из солей соляной кислоты, бромисто-водородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты или малеиновой кислоты. К предпочтительным в соответствии с изобретением солям ингибиторов EGFR-киназы относятся соли уксусной кислоты, соляной кислоты, бромисто-водородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты и метансульфоновой кислоты.

В качестве примера наиболее предпочтительных ингибиторов киназы p38, которые согласно изобретению можно использовать в сочетании с соединениями формулы 1, можно назвать 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)нафталин-1-ил]мочевину, 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)нафталин-1-ил]мочевину, 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-пиридин-4-илэтокси)нафталин-1-ил]мочевину, 1-[5-трет-бутил-2-(2-метоксипиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)нафталин-1-ил]мочевину или 1-[5-трет-бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)нафталин-1-ил]мочевину. При упоминании указанных выше ингибиторов киназы p38 в контексте настоящего изобретения имеются в виду также их возможные фармакологически приемлемые кислотно-аддитивные соли. Под физиологически, соответственно фармакологически приемлемыми (совместимыми) кислотно-аддитивными солями, которые можно образовывать с подобными ингибиторами киназы p38, согласно изобретению подразумеваются фармацевтически приемлемые соли, выбранные из солей соляной кислоты, бромисто-водородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты или малеиновой кислоты.

Если соединения формулы 1 предполагается применять в сочетании с другими действующими веществами, то наиболее предпочтительными для использования в подобных комбинациях соединениями среди их указанных выше классов являются стероиды, ингибиторы PDE IV или бетамиметики. При этом особое значение придается применению предлагаемых в изобретении соединений в сочетании с бетамиметиками, прежде всего с бетамиметиками пролонгированного действия. К особенно предпочтительным следует отнести комбинации предлагаемых в изобретении соединений формулы 1 с салметеролом или формотеролом.

В качестве примера пригодных для введения в организм соединений формулы 1 лекарственных форм можно назвать таблетки, капсулы, суппозитории, растворы и т.д. Особое значение имеет введение предлагаемых в изобретении соединений путем ингаляции (прежде всего при лечении астмы или ХОЗЛ). На долю фармацевтически активного(-ых) соединения(-ий) в таких лекарственных формах должно приходиться в каждом случае от 0,05 до 90 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 50 мас.%, от общей массы препарата. Соответствующие таблетки можно изготавливать, например, смешением действующего вещества или действующих веществ с известными вспомогательными веществами, например инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующими, такими как крахмал или желатин, смазывающими веществами, такими как стеарат магния или тальк, и/или средствами для обеспечения депо-эффекта, такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетофталат целлюлозы или поливинилацетат. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев.

Соответствующим образом можно изготавливать драже, нанося на полученные аналогично таблеткам ядра покрытия из обычно применяемых в этих целях материалов, например коллидона или шеллака, гуммиарабика, талька, диоксида титана или сахара. Для обеспечения депо-эффекта или во избежание несовместимости ядра драже также можно изготавливать многослойными.

Равным образом и оболочка драже также может состоять для обеспечения депо-эффекта из нескольких слоев, при этом можно использовать вспомогательные вещества, указанные выше для таблеток.

В состав микстур на основе предлагаемых в изобретении действующих веществ, соответственно комбинаций действующих веществ дополнительно могут входить также подслащивающее вещество, такое как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, а также улучшитель вкуса, например ароматизатор, такой как ванилин или апельсиновый экстракт. Помимо этого микстуры могут содержать суспендирующие вспомогательные вещества или загустители, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, смачиватели, например продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или защитные вещества (консерванты), такие как п-гидроксibenзоаты.

Растворы получают по известной технологии, например с добавлением придающих изотоничность агентов, консервантов, таких как п-гидроксibenзоаты, или стабилизаторов, таких как соли этилендиаминтетрауксусной кислоты с щелочными металлами, и при необходимости с применением эмульгаторов и/или диспергаторов, при этом, например, при применении воды в качестве разбавителя при необходимости можно использовать органические растворители в качестве гидротропных солюбилизаторов, соответственно вспомогательного растворителя, и разливают по бутылкам для инъекций, ампулам или бутылкам для инфузии.

Капсулы, содержащие одно или несколько действующих веществ, соответственно комбинации действующих веществ, можно изготавливать, например, смешением действующих веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и помещением полученной смеси в желатиновые капсулы.

Соответствующие суппозитории можно изготавливать, например, смешением действующего вещества или действующих веществ с предусмотренными для этой цели носителями, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль, соответственно их производные.

В качестве примера вспомогательных веществ, используемых при приготовлении лекарственных форм, можно назвать воду, фармацевтически приемлемые (безвредные) органические растворители, такие как парафины (например фракции минерального масла), масла растительного происхождения (например арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например этанол или глицерин), носители, такие как природная мука горных пород (например каолин, глиноземы, тальк, мел), синтетическая мука горных пород (например высокодисперсная кремниевая кислота и силикаты), сахара (например тростниковый, молочный и виноградный сахар), эмульгаторы (например лигнин, сульфитный щелок, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазывающие вещества (например стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

В случае перорального введения соответствующие таблетки помимо вышеуказанных носителей могут, как очевидно, содержать также такие добавки, как, например, цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат, совместно с различного рода наполнителями, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и т.п. Помимо этого при производстве таблеток могут использоваться также смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. В случае водных суспензий действующие вещества помимо вышеописанных вспомогательных веществ можно также смешивать с различного рода улучшителями вкуса или красителями.

При предпочтительном согласно изобретению применении соединений формулы 1, для терапии астмы или ХОЗЛ наиболее предпочтительно использовать вводимые в организм путем ингаляции лекарственные формы, соответственно фармацевтические композиции. В качестве примера ингалируемых лекарственных форм можно назвать ингаляционные порошки, дозированные аэрозоли с пропеллентом или ингаляционные растворы без пропеллента. В контексте настоящего изобретения под выражением "ингаляционные растворы без пропеллента" подразумеваются также концентраты или стерильные, готовые к применению растворы для ингаляции. Подобные используемые согласно настоящему изобретению лекарственные формы более подробно рассмотрены в последующей части описания.

В применяемых согласно изобретению ингаляционных порошках соединения формулы 1 могут держаться либо индивидуально, либо в смеси с приемлемыми физиологически безвредными вспомогательными веществами. Если действующие вещества формулы 1 содержатся в предлагаемых в изобретении ингаляционных порошках в смеси с физиологически безвредными вспомогательными веществами, то для получения таких ингаляционных порошков могут использоваться следующие физиологически безвредные (совместимые) вспомогательные вещества: моносахариды (например глюкоза или арабиноза), дисахариды (например лактоза, сахароза, мальтоза), олиго- и полисахариды (например декстраны), полиспирты (например сорбит, маннит, ксилит), соли (например хлорид натрия, карбонат кальция) или смеси этих вспомогательных веществ между собой. Предпочтительно использовать моно- или дисахариды, при этом особенно предпочтительно применение лактозы или глюкозы, прежде всего, но не исключительно, в виде их гидратов. Особенно предпочтительным согласно изобретению является применение в качестве вспомогательного вещества лактозы, наиболее предпочтительно моногидрата лактозы.

Максимальная средняя крупность частиц вспомогательных веществ, применяемых в составе предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков, составляет вплоть до 250 мкм, предпочтительно от 10 до 150 мкм, наиболее предпочтительно от 15 до 80 мкм. При определенных условиях может оказаться целесообразным примешивать к указанным выше вспомогательным веществам их же фракции с меньшей средней крупностью частиц, составляющей от 1 до 9 мкм. Подобные вспомогательные вещества с меньшей крупностью частиц также выбирают из описанной выше группы вспомогательных веществ, приме-

няемых в ингаляционных порошках. Помимо этого при получении предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков предлагается примешивать к смеси вспомогательных веществ микронизированное действующее вещество формулы 1, средняя крупность частиц которого предпочтительно составляет от 0,5 до 10 мкм, наиболее предпочтительно от 1 до 5 мкм. Способы получения предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков путем размола и микронизации компонентов с последующим их смешением известны из уровня техники. Для введения в организм предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков могут использоваться известные из уровня техники ингаляторы.

В предлагаемых в изобретении ингаляционных аэрозолях с пропеллентом действующие вещества формулы 1 могут присутствовать в растворенном или в диспергированном в пропелленте виде. При этом действующие вещества формулы 1 могут содержаться в отдельных лекарственных формах либо в одной единой лекарственной форме, причем указанные компоненты формулы 1, либо оба могут присутствовать в растворенном виде, либо оба могут присутствовать в диспергированном виде, либо только один из них может присутствовать в растворенном, а другой в диспергированном виде.

Используемые для получения ингаляционных аэрозолей пропелленты известны из уровня техники. Пригодные для этой цели пропелленты выбирают из группы, включающей углеводороды, такие как н-пропан, н-бутан или изобутан, и галогензамещенные углеводороды, такие как фторированные производные метана, этана, пропана, бутана, циклопропана или циклобутана. Указанные выше пропелленты могут при этом использоваться индивидуально либо в виде их смесей. Наиболее предпочтительными пропеллентами являются галогенированные производные алкана, выбранные из группы, включающей TG134a и TG227, а также их смеси.

В состав ингаляционных аэрозолей с пропеллентом могут входить также другие компоненты, такие как соразтворители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества (ПАВ), антиоксиданты, смазывающие вещества, а также средства для регулирования значения pH. Все такие компоненты известны из уровня техники.

Для введения в организм описанных выше ингаляционных аэрозолей с пропеллентом могут использоваться известные из уровня техники ингаляторы (ингаляторы, выдающие мерную дозу препарата).

Предлагаемые в изобретении действующие вещества формулы 1 можно также вводить в организм в виде ингаляционных растворов и ингаляционных суспензий без пропеллента. В качестве таких растворов могут использоваться водные или спиртовые, предпочтительно этанольные, растворы. Растворителем при этом может служить только вода либо смесь воды с этанолом. Относительное содержание этанола в пересчете на количество воды не ограничено какими-либо конкретными пределами, предпочтительно, однако, чтобы максимальное содержание этанола составляло до 70 об.%, прежде всего до 60 об.%, наиболее предпочтительно до 30 об.%. Остальное количество, недостающее до 100 об.%, приходится на воду. Значение pH растворов или суспензий, содержащих действующие вещества формулы 1, устанавливают с помощью пригодных для этой цели кислот на 2-7, предпочтительно на 2-5. Для регулирования значения pH с целью его установки на указанные выше значения могут использоваться кислоты из числа неорганических или органических кислот. В качестве примера предпочтительных в этом отношении неорганических кислот можно назвать соляную кислоту, бромисто-водородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и/или фосфорную кислоту. В качестве примера наиболее пригодных для применения в указанных целях органических кислот можно назвать аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту и/или пропионовую кислоту, а также другие кислоты. Предпочтительными неорганическими кислотами являются соляная кислота и серная кислота. Возможно также использование кислот, которые с одним из действующих веществ уже образуют кислотно-аддитивную соль. Среди органических кислот предпочтительны аскорбиновая кислота, фумаровая кислота и лимонная кислота. При определенных условиях допустимо использование и смесей указанных кислот, прежде всего в случае тех кислот, которые наряду с их повышающими кислотность свойствами обладают и иными свойствами, например в качестве вкусовых веществ, антиоксидантов или комплексообразователей, как, например, лимонная кислота или аскорбиновая кислота. Для регулирования значения pH согласно изобретению наиболее предпочтительно использовать соляную кислоту.

Согласно изобретению можно отказаться от добавления к таким композициям эдетиновой кислоты (ЭДТК) или одной из ее известных солей, в частности эдетата натрия, в качестве стабилизатора или комплексообразователя. Однако в других вариантах предусматривается использование этого(-их) соединения(-ий). В одном из таких предпочтительных вариантов, в котором предусмотрено применение эдетата натрия, его концентрация в растворе составляет менее 100 мг на 100 мл, предпочтительно менее 50 мг на 100 мл, наиболее предпочтительно менее 20 мг на 100 мл. В принципе предпочтительны такие ингаляционные растворы, содержание в которых эдетата натрия составляет от 0 до 10 мг на 100 мл.

К не содержащим пропеллента ингаляционным растворам можно добавлять соразтворители и/или другие вспомогательные вещества. В качестве таких соразтворителей предпочтительно использовать таковые, которые содержат гидроксильные группы или иные полярные группы, например спирты, прежде всего изопропиловый спирт, гликоли, прежде всего пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, гликолевый эфир, глицерин, полиоксиэтиленовые спирты и эфиры полиоксиэтилена и

жирных кислот. Под вспомогательными веществами и добавками в данном контексте подразумевается любое фармакологически приемлемое вещество, которое не является действующим веществом, но которое можно включать в состав композиции совместно с действующим(-и) веществом(-ами) в фармакологически приемлемом растворителе для улучшения качественных характеристик такой композиции. Эти вещества не должны проявлять никакого или с учетом целевого терапевтического эффекта никакого сколь-нибудь значительного или по меньшей мере никакого нежелательного фармакологического действия. К подобным вспомогательным веществам и добавкам относятся, например, поверхностно-активные вещества, такие как соевый лецитин, олеиновая кислота, сорбитановый эфир, в частности полисорбаты, поливинилпирролидон, прочие стабилизаторы, комплексообразователи, антиоксиданты и/или консерванты, обеспечивающие сохранность готовой лекарственной композиции или позволяющие продлить срок ее годности, вкусовые вещества, витамины и/или иные известные из уровня техники добавки. К таким добавкам относятся также фармакологически безвредные соли, такие, например, как хлорид натрия, в качестве придающих изотоничность агентов.

К числу предпочтительных вспомогательных веществ относятся антиоксиданты, такие, например, как аскорбиновая кислота, если только она уже не используется для регулирования значения рН, витамин А, витамин Е, токоферол 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 цетилпиридинийхлорид, бензалконийхлорид или бензойная кислота, соответственно бензоаты, такие как бензоат натрия, в известных из уровня техники концентрациях. Концентрация указанных выше консервантов предпочтительно составляет до 50 мг на 100 мл раствора, наиболее предпочтительно от 5 до 20 мг на 100 мл раствора.

Предпочтительные композиции помимо растворителя, которым является вода, и действующего вещества формулы 1 содержат также только бензалконийхлорид и эдетат натрия. В другом предпочтительном варианте предлагается полностью отказаться от применения эдетата натрия.

Назначаемая доза предлагаемых в изобретении соединений в существенной степени зависит, как очевидно, от метода их введения в организм и подлежащего лечению заболевания. При введении путем ингаляции выраженный эффект от применения соединений формулы 1 проявляется уже при их введении в дозах, лежащих в микрограммовом диапазоне. Однако соединения формулы 1 целесообразно применять и в дозах, превышающих микрограммовый диапазон. При этом соответствующая доза может, например, лежать в граммовом диапазоне. Предлагаемые в изобретении соединения можно применять в более высоких дозах прежде всего при их введении отличным от ингаляции путем (например в дозах, составляющих от 1 до 1000 мг, но не ограниченных только указанными пределами).

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах, в которых представлены составы некоторых лекарственных форм и которые не ограничивают его объем.

Примеры фармацевтических композиций

А) Таблетки

Компонент	Содержание в одной таблетке
Действующее вещество формулы 1	100 мг
Лактоза	140 мг
Кукурузный крахмал	240 мг
Поливинилпирролидон	15 мг
Стеарат магния	<u>5 мг</u> 500 мг

Тонкоизмельченное действующее вещество смешивают с лактозой и частью от всего предусмотренного количества кукурузного крахмала. Полученную смесь просеивают, после чего ее увлажняют раствором поливинилпирролидона в воде, месят, гранулируют во влажном состоянии и сушат. Полученный гранулят совместно с остальным количеством кукурузного крахмала и стеаратом магния просеивают и смешивают между собой. Из полученной смеси прессуют таблетки требуемых формы и размеров.

Б) Таблетки

Компонент	Содержание в одной таблетке
Действующее вещество формулы 1	80 мг
Лактоза	55 мг
Кукурузный крахмал	190 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	35 мг
Поливинилпирролидон	15 мг
Натрийкарбоксиметилкрахмал	23 мг
Стеарат магния	<u>2 мг</u> 400 мг

Тонкоизмельченное действующее вещество смешивают с частью от всего предусмотренного количества кукурузного крахмала, лактозой, микрокристаллической целлюлозой и поливинилпирролидоном,

полученную смесь просеивают и совместно с остальным количеством кукурузного крахмала и воды перерабатывают в гранулят, который сушат и просеивают. Далее добавляют натрийкарбоксиметилкрахмал и стеарат магния, перемешивают и из полученной смеси прессуют таблетки требуемых размеров.

В) Раствор в ампулах

Действующее вещество формулы 1	50 мг
Хлорид натрия	50 мг
Вода из расчета на одну инъекцию	5 мл

Действующее вещество при собственном значении рН или при необходимости при рН от 5,5 до 6,5 растворяют в воде и смешивают с хлоридом натрия в качестве придающего изотоничность агента. Полученный раствор фильтруют в непирогенных условиях и фильтрат в асептических условиях расфасовывают в ампулы, которые затем стерилизуют и запаивают. Такие ампулы могут содержать 5 мг, 25 мг и 50 мг действующего вещества.

Г) Дозированный аэрозоль

Действующее вещество формулы 1	0,005 мас.%
Сорбитантриолеат	0,1 мас.%
Монофтортрихлорметан и дифтордихлорметан в соотношении 2:3	до 100 мас.%

Суспензию заливают в обычный аэрозольный баллончик, снабженный дозирующим клапаном. Выдаваемая за однократное нажатие на такой клапан порция суспензии предпочтительно составляет 50 мкл. При необходимости действующее вещество можно вводить и в более высоких дозах (например 0,02 мас.%).

Д) Растворы (в мг/100 мл)

Действующее вещество формулы 1	333,3 мг
Фумарат формотерола	333,3 мг
Бензалконийхлорид	10,0 мг
ЭДТК	50,0 мг
НСI (1н.)	до рН 3,4

Раствор такого состава можно приготавливать по обычной технологии.

Е) Ингаляционный порошок

Действующее вещество формулы 1	6 мкг
Фумарат формотерола	6 мкг
Моногидрат лактозы	до 25 мг

Ингаляционный порошок указанного состава получают по обычной технологии смешением отдельных компонентов.

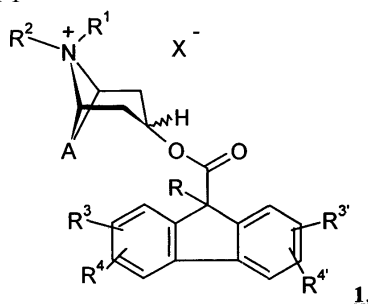
Ж) Ингаляционный порошок

Действующее вещество формулы 1	10 мкг
Моногидрат лактозы	до 5 мг

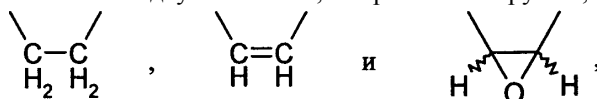
Ингаляционный порошок указанного состава получают по обычной технологии смешением отдельных компонентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения общей формулы 1



в которой А обозначает остаток с двумя связями, выбранный из группы, включающей



X⁻ обозначает однозарядный анион,

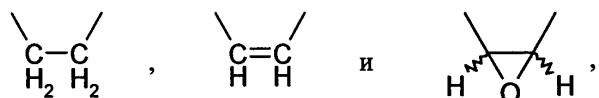
R обозначает гидроксигруппу, метил, этил, -CF₃, CHF₂ или фтор,

R¹ и R² имеют идентичные или различные значения и представляют собой -C₁-C₅алкил, который необязательно может быть замещен -C₃-C₆циклоалкилом, гидроксигруппой или галогеном, либо

R¹ и R² совместно обозначают -C₃-C₃алкиленовый мостик и

R^3 , R^4 , R^3' и R^4' имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, $-C_1$ - C_4 алкил, $-C_1$ - C_4 алкилокси группу, гидроксигруппу, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 или галоген.

2. Соединения формулы 1 по п.1, в которой А обозначает остаток с двумя связями, выбранный из группы, включающей



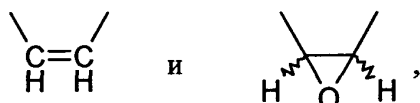
X⁻ обозначает однозарядный анион, выбранный из группы, включающей хлорид, бромид, 4-толуолсульфонат и метансульфонат, предпочтительно бромид,

R обозначает гидроксигруппу, метил или фтор,

R^1 и R^2 имеют идентичные или различные значения и представляют собой метил, этил или фторэтил и

R^3 , R^4 , R^3' и R^4' имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, метил, метилокси группу, гидроксигруппу, $-CF_3$, $-CHF_2$ или фтор.

3. Соединения общей формулы 1 по п.1 или 2, в которой А обозначает остаток с двумя связями, выбранный из группы, включающей



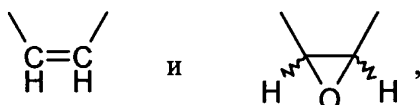
X⁻ обозначает однозарядный анион, выбранный из группы, включающей хлорид, бромид и метансульфонат, предпочтительно бромид,

R обозначает гидроксигруппу, метил или фтор, предпочтительно метил или гидроксигруппу,

R^1 и R^2 имеют идентичные или различные значения и представляют собой метил или этил, предпочтительно метил, и

R^3 , R^4 , R^3' и R^4' имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, $-CF_3$, $-CHF_2$ или фтор, предпочтительно водород или фтор.

4. Соединения общей формулы 1 по пп.1, 2 или 3, в которой А обозначает остаток с двумя связями, выбранный из группы, включающей



X⁻ обозначает бромид,

R обозначает гидроксигруппу или метил, предпочтительно метил,

R^1 и R^2 имеют идентичные или различные значения и представляют собой метил или этил, предпочтительно метил, и

R^3 , R^4 , R^3' и R^4' имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород или фтор.

5. Соединения по одному из пп.1-4, которые необязательно представлены в виде их отдельных оптических изомеров, в виде смесей отдельных энантиомеров или в виде рацематов.

6. Применение соединения общей формулы 1 по одному из пп.1-5 в качестве лекарственного средства.

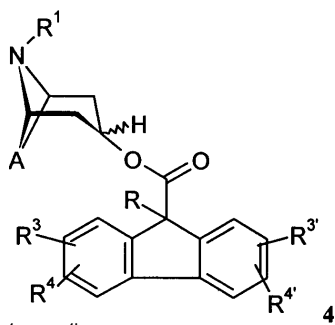
7. Применение соединения общей формулы 1 по одному из пп.1-5 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний, при которых антихолинергические средства способны проявлять терапевтический эффект.

8. Применение соединения общей формулы 1 по одному из пп.1-5 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), вагальных синусовых брадикардий, нарушений сердечного ритма, спазмов в желудочно-кишечном тракте, спазмов в мочевыводящих путях и недомоганий при менструациях.

9. Фармацевтические композиции, содержащие в качестве действующего вещества одно или несколько соединений общей формулы 1, по одному из пп.1-5 либо их физиологически совместимые соли, необязательно в сочетании с обычными вспомогательными веществами и/или носителями.

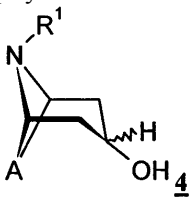
10. Фармацевтические композиции по п.9, отличающиеся тем, что они наряду с одним или несколькими соединениями формулы 1, содержат также по меньшей мере еще одно действующее вещество, выбранное из группы, включающей бета-адреноблокаторы, антигистаминные средства, антиаллергические средства, антагонисты фактора активации тромбоцитов, ингибиторы фосфодиэстеразы типа IV, антагонисты лейкотриена, ингибиторы киназы p38, ингибиторы EGFR-киназы и кортикостероиды.

11. Промежуточные продукты общей формулы 4



в которой остатки A, R, R¹, R³, R^{3'}, R⁴ и R^{4'} могут иметь указанные в пп.1-4 значения, необязательно в виде их кислотно-аддитивных солей.

12. Применение соединений общей формулы 2



в которой остатки A и R¹ могут иметь указанные в пп.1-4 значения, необязательно в виде их кислотно-аддитивных солей, для получения соединений формулы 1 по одному из пп.1-5.

