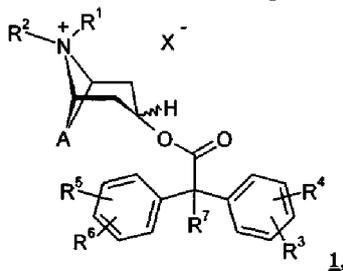


Настоящее изобретение относится к новым антихолинергическим средствам общей формулы 1



в которой А, X⁻ и остатки R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ могут иметь указанные в формуле изобретения и в последующем описании значения, к способу их получения, а также к их применению в качестве лекарственных средств.

Предпосылки создания изобретения

Применение антихолинергических средств целесообразно с терапевтической точки зрения при большом числе заболеваний. При этом особо следует отметить, например, терапию астмы или ХОЗЛ (хроническое обструктивное заболевание легких). Для лечения подобных заболеваний в WO 92/16528 были предложены антихолинергические средства, основу молекулы которых образует скопиновый, тропеноловый или же тропиновый скелет.

Положенная в основу заявленного в WO 92/16528 изобретения задача состояла в том, чтобы предложить обладающие антихолинергической активностью соединения, характеризующиеся длительно сохраняющимся действием. Для решения этой задачи в WO 92/16528 были предложены среди прочих бензиловые эфиры скопина, тропенола или же тропина.

Для медикаментозной терапии хронических 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 остальном же введение действующего вещества 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 день (т.е. лекарственным средством, рассчитанным на однократный прием в день). Преимущество, связанное с применением лекарственного препарата 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.

К предназначенному для введения в организм действующему веществу, чтобы его можно было использовать в качестве медикамента, рассчитанного на однократное применение в день, предъявляются особые требования. С одной стороны, требуемое действие должно наступать сравнительно быстро после введения лекарственного средства, эффективность которого в идеальном случае должна сохраняться по возможности на постоянном уровне в течение последующего достаточно продолжительного промежутка времени. С другой стороны, длительность действия лекарственного средства не должна существенно превышать одни сутки. В идеальном случае действующее вещество должно обладать таким профилем действия, чтобы можно было целенаправленно управлять процессом получения рассчитанного на однократное введение в день лекарственного средства, содержащего действующее вещество в терапевтически оптимальных дозах.

Было установлено, что описанные в WO 92/16528 бензиловые эфиры скопина, тропенола или же тропина не удовлетворяют подобным повышенным требованиям. Эти соединения, поскольку их действие сохраняется в течение исключительно длительного периода времени, значительно превышающего указанный выше промежуток времени, составляющий примерно одни сутки, не пригодны для их терапевтического применения в качестве медикаментов, рассчитанных на один прием в день.

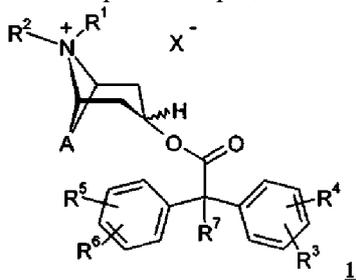
Исходя из вышеизложенного, в основу настоящего изобретения была положена задача предложить новые антихолинергические средства, которые благодаря их профилю действия позволяли бы получать на их основе лекарственные препараты, рассчитанные на однократное введение в день. Еще одна задача изобретения состояла в том, чтобы предложить соединения со сравнительно быстро наступающим действием. Задача изобретения состояла также в том, чтобы предложить соединения, эффективность которых сохранялась бы после быстрого наступления их действия по возможности на постоянном уровне в течение последующего достаточно длительного промежутка времени. Другая задача изобретения состояла в том, чтобы предложить соединения, длительность действия которых при их применении в терапевтически оптимальных дозах не превышала бы существенно период времени, равный примерно одним суткам. Помимо этого задача изобретения состояла также в том, чтобы предложить соединения с таким профилем действия, который позволял бы эффективно регулировать их терапевтическое действие (т.е. их терапевтический эффект должен проявляться в полной мере без побочного действия, заключающегося в

накоплении соединения в организме пациента).

Подробное описание изобретения

При создании изобретения неожиданно было установлено, что указанные выше задачи удастся решить с помощью соединений общей формулы 1, в которых остаток R не обозначает гидроксигруппу.

В соответствии с этим в настоящем изобретении предлагаются соединения общей формулы 1



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



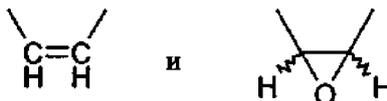
X⁻ обозначает однозарядный анион, предпочтительно выбранный из группы, включающей хлорид, бромид, метилсульфат, 4-толуолсульфонат и метансульфонат;

R¹ и R² имеют идентичные или различные значения и представляют собой остаток, выбранный из группы, включающей метил, этил, n-пропил и изопропил, при этом такой остаток необязательно может быть замещен гидроксигруппой или фтором;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор, бром CF₃, CN или NO₂ и

R⁷ обозначает метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, фтор, хлор или бром.

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



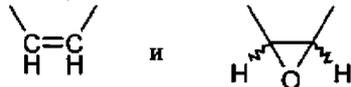
X⁻ обозначает однозарядный анион, выбранный из группы, включающей хлорид, бромид и метансульфонат, предпочтительно бромид;

R¹ и R² имеют идентичные или различные значения и представляют собой остаток, выбранный из группы, включающей метил и этил, при этом такой остаток необязательно может быть замещен гидроксигруппой или фтором, предпочтительно незамещенный метил;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют идентичные или различные значения и представляют собой, водород, метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор или бром и

R⁷ обозначает метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, CF₃ или фтор.

Более предпочтительны соединения общей формулы 1, в которых А обозначает остаток с двумя связями, выбранный из группы, включающей



X⁻ обозначает бромид;

R¹ и R² имеют идентичные или различные значения и представляют собой остаток, выбранный из группы, включающей метил и этил;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, метил, метилоксигруппу, хлор и фтор и

R⁷ обозначает метил и фтор.

Согласно изобретению предпочтительными являются далее соединения общей формулы 1, в которых А обозначает остаток с двумя связями, выбранный из группы, включающей



X⁻ обозначает бромид;

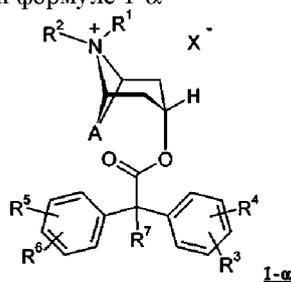
R¹ и R² имеют идентичные или различные значения и представляют метил или этил, предпочтительно метил;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород или фтор и R^7 обозначает метил 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^5 и R^6 , если они не обозначают водород, может находиться в орто-, мета- или пара-положении относительно места присоединения к группе " $-C-R^7$ ". Если ни один из остатков R^3 , R^4 , R^5 и R^6 не обозначает водород, то R^3 и R^5 предпочтительно присоединены в пара-положении, а R^4 и R^6 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^5 и R^6 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^5 и R^6 не обозначает водород, то особенно предпочтительны согласно изобретению соединения общей формулы 1, в которых остатки R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют идентичное значение.

Особо предпочтительными являются согласно изобретению соединения общей формулы 1, в которых сложнэфирный заместитель имеет α -конфигурацию по отношению к азотсодержащему бициклу. Такие соединения соответствуют общей формуле 1- α



Особое значение имеют согласно изобретению следующие соединения:

- метобромид тропенолового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты,
- метобромид скопинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты,
- метобромид скопинового эфира 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты,
- метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты.

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 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 однозамещенные, галогеном. 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 сокращения 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 *n*-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-, пропокси- или бутоксигруппа.

Алкиленалкилоксигруппы представляют собой, если не указано иное, разветвленные и неразвет-

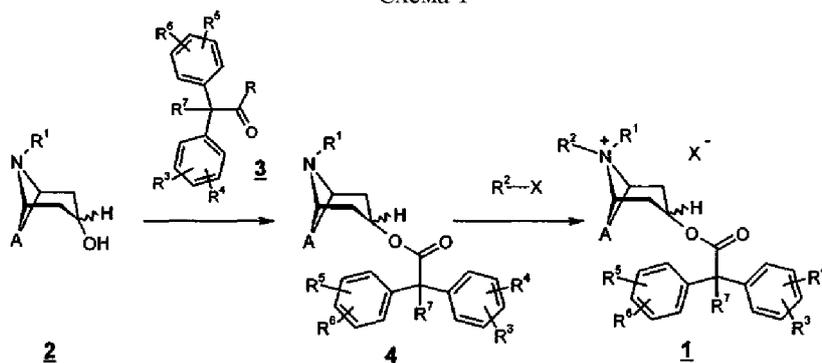
ленные алкильные мостики с двумя связями и с 1-4 атомами углерода, одно-, дву- или тризамещенные, предпочтительно однозамещенные, алкилоксигруппой.

Под -О-СО-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 углероду карбонила сложноэфирной группы. Аналогичным образом трактуется и понятие "-О-СО-алкилгалогеновая группа". Группа -О-СО-CF₃ представляет собой трифторацетат.

Галоген в контексте настоящего изобретения представляет собой фтор, хлор, бром или йод. Если не указано иное, то фтор и бром являются предпочтительными галогенами. Группа СО 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 карбоновой кислоты 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



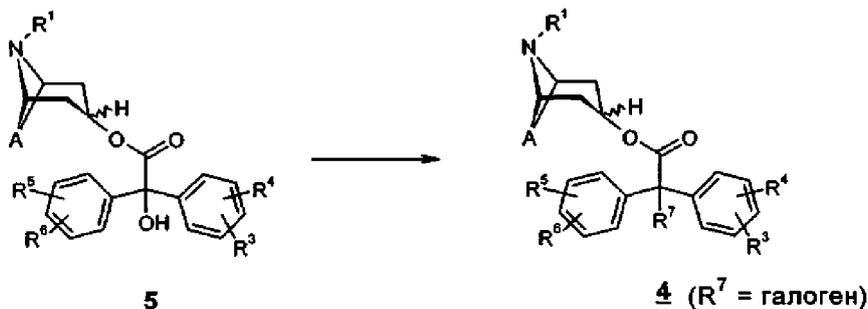
Сложные эфиры общей формулы 4 получают, исходя из соединений формулы 2, их взаимодействием с производными карбоновой кислоты формулы 3, в которых R обозначает, например, хлор или C₁-C₄алкилоксигруппу. Если R представляет собой C₁-C₄алкилоксигруппу, то такое взаимодействие можно проводить, например, в расплаве натрия при повышенной температуре, предпочтительно при примерно 50-150°C, наиболее предпочтительно при примерно 90-100°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 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 также можно проводить аналогично рассмотренным в WO 92/16528 примерам синтеза.

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 A представляет собой -CH=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 пентоксид ванадия в смеси с H₂O₂, наиболее предпочтительно комплекс H₂O₂-мочевина в сочетании с пентоксидом 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 R⁷ обозначает галоген, можно также получать методом, проиллюстрированным ниже на схеме 2.

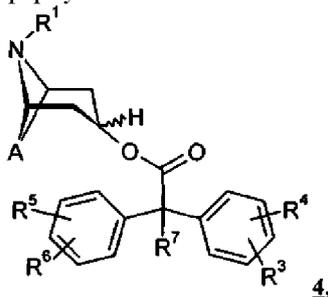
Схема 2



В соответствии с этим методом бензиловые эфиры формулы 5 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.

Бензиловые эфиры формулы 5 получают по известным или аналогично известным из уровня техники методам (см., например, WO 92/16528).

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

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

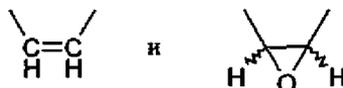


R^1 представляет собой остаток, выбранный из группы, включающей метил, этил, и-пропил и изо-пропил, при этом такой остаток необязательно может быть замещен гидроксигруппой или фтором;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор, бром CF_3 , CN или NO_2 и

R^7 обозначает метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3 , $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, $-O-COMe$, $-O-COEt$, $-O-COCF_3$, $-O-COCF_3$, фтор, хлор или бром.

Предпочтительными при этом те соединения общей формулы 4, в которых A означает остаток, выбранный из группы, включающей



R^1 представляет собой остаток, выбранный из группы, включающей метил и этил, при этом такой остаток необязательно может быть замещен гидроксигруппой или фтором, предпочтительно незамещенный метил;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют идентичные или различные значения и представляют собой, водород, метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор или бром и

R^7 обозначает метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, CF_3 или фтор.

Более предпочтительны те соединения общей формулы 4, в которых A обозначает остаток с двумя связями, выбранный из группы, включающей



R^1 представляет собой остаток, выбранный из группы, включающей метил и этил;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, метил, метилоксигруппу, хлор и фтор и

R⁷ обозначает метил и фтор.

Согласно изобретению особо предпочтительными являются соединения общей формулы 4, в которых А обозначает остаток с двумя связями, выбранный из группы, включающей



R¹ представляет собой остаток, выбранный из группы, включающей метил и этил, предпочтительно метил;

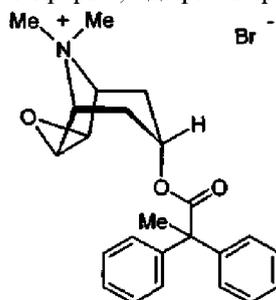
R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют идентичные или различные значения и представляют собой, водород или фтор и

R⁷ обозначает метил или фтор.

В промежуточных соединениях формулы 4 аналогично соединениям общей формулы 1 каждый из остатков R³, R⁴, R⁵ и R⁶, если они не обозначают водород, также может находиться в орто-, мета- или пара-положении относительно места присоединения к группе "-С-ОН". Если ни один из остатков R³, R⁴, R⁵ и R⁶ не обозначает водород, то R³ и R⁵ предпочтительно присоединены в пара-положении, а R⁴ и R⁶ предпочтительно присоединены в орто- или мета-положении, наиболее предпочтительно в мета-положении. Если же один из остатков R³ и R⁴ и один из остатков R⁵ и R⁶ 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, R⁵ и R⁶ не обозначает водород, то особенно предпочтительны согласно изобретению промежуточные соединения общей формулы 4, в которых остатки R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют идентичные значения.

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 скопинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты



1.1: Хлорангидрид 2,2-дифенилпропионовой кислоты 3а

К суспензии из 25,0 г (0,11 моля) 2,2-дифенилпропионовой кислоты, 100 мл дихлорметана и 4 капли диметилформаида при 20°C по каплям медленно добавляют 52,08 г (0,33 моля) оксалилхлорида. Далее смесь перемешивают в течение 1 ч при 20°C и в течение 0,5 ч при 50°C. После этого растворитель отгоняют и полученный остаток без дополнительной очистки используют на следующей стадии.

1.2: Скопиновый эфир 2,2-дифенилпропионовой кислоты 4а

Полученный на стадии 1.1 остаток растворяют в 100 мл дихлорметана и при 40°C по каплям смешивают с раствором 51,45 г (0,33 моля) скопина в 200 мл дихлорметана. Полученную суспензию перемешивают в течение 24 ч при 40°C, после чего образовавшийся осадок отделяют вакуум-фильтрацией и фильтрат подвергают кислотной экстракции сначала водой, а затем водной соляной кислотой. Значение рН объединенных водных фаз устанавливают на щелочное с помощью водного раствора карбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу сушат над Na₂SO₄, упаривают досуха и из остатка осаждают гидрохлорид. Продукт очищают перекристаллизацией из ацетонитрила.

Выход: 20,85 г (47% от теории).

ТСХ: Rf-значение: 0,24 (система растворителей: втор-бутанол/муравьиная кислота/вода в соотношении 75:15:10).

t_{пл}: 203-204°C.

1.3: Метобромид скопинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты

11,98 г (0,033 моля) соединения 4а объединяют при 20°C с 210 мл ацетонитрила, 70 мл дихлорметана и 20,16 г (0,1 моля) 46,92%-ного бромметана в ацетонитриле и оставляют стоять в течение 3 дней. После этого раствор упаривают досуха и остаток перекристаллизовывают из изопропанола.

Выход: 11,34 г (75% от теории).

t_{пл}: 208-209°C.

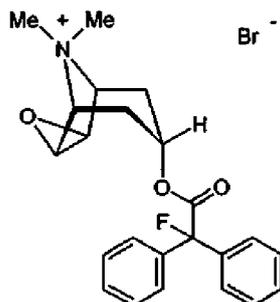
C₂₄H₂₈NO₃·Br (458,4).

Элементный анализ:

Рассчитано: С (62,89) Н(6,16) N(3,06)

Обнаружено: С (62,85) Н (6,12) N(3,07)

Пример 2. Метобромид скопинового эфира 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты



2.1: Скопиновый эфир бензиловой кислоты 5a

Получение скопинового эфира бензиловой кислоты известно из уровня техники и описано в WO 92/16528.

2.2: Скопиновый эфир 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты 4b

2,66 г (0,02 моля) трифторида диметиламиносеры охлаждают в 10 мл дихлорметана до 0°C и по каплям добавляют раствор 5,48 г (0,015 моля) скопинового эфира бензиловой кислоты 5a в 100 мл дихлорметана. Далее перемешивают в течение 30 мин при 0°C и в течение 30 мин при 20°C. После этого раствор при охлаждении смешивают с водой, добавляют NaHCO₃ (до pH 7-8) и органическую фазу отделяют. Водную фазу экстрагируют дихлорметаном, объединенные органические фазы промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают досуха. Из остатка осаждают гидрохлорид и перекристаллизовывают из ацетонитрила.

Выход: 6,90 г (85% от теории).

t_{пл}: 227-230°C.

2.3: Метобромид скопинового эфира 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты

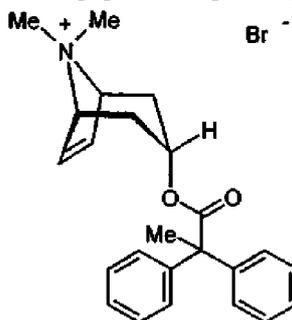
2,88 г (0,0078 моля) свободного основания скопинового эфира бензиловой кислоты подвергают химическому превращению аналогично стадии 1.3. Продукт очищают перекристаллизацией из изопропанола.

Выход: 2,62 г (73% от теории).

ТСХ: Rf-значение: 0,31 (система растворителей аналогична стадии 1.2).

t_{пл}: 130-134°C.

Пример 3. Метобромид тропенолового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты



3.1. Метилловый эфир 2,2-дифенилпропионовой кислоты 3b

К суспензии 50,8 г (0,225 моля) 2,2-дифенилпропионовой кислоты и 200 мл ацетонитрила при 20°C по каплям добавляют 37,60 г (0,247 моля) ДБУ. К полученному раствору далее по каплям в течение 30 мин добавляют 70,10 г (0,494 моля) метилйодида. После этого перемешивают в течение ночи при 20°C. В завершение растворитель выпаривают, остаток экстрагируют диэтиловым эфиром/водой, органическую фазу промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают досуха.

Выход: 48,29 г вязкого остатка 3b (89% от теории).

3.2: Тропеноловый эфир 2,2-дифенилпропионовой кислоты 4c

4,80 г (0,02 моля) метилового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты 3b, 2,78 г (0,02 моля) тропенола и 0,046 г натрия нагревают в виде расплава в течение 4 ч при давлении 75 мбар на кипящей водяной бане при умеренном встряхивании. После охлаждения натриевые остатки растворяют ацетонитрилом, раствор упаривают досуха и остаток экстрагируют дихлорметаном/водой. Органическую фазу промывают водой, сушат над MgSO₄ и упаривают досуха. Из остатка соединение 4c осаждают в виде гидрохлорида, который перекристаллизовывают из ацетона.

Выход: 5,13 г (67% от теории).

ТСХ: Rf-значение: 0,28 (система растворителей: втор-бутанол/муравьиная кислота/вода в соотно-

шении 75:15:10).

$t_{пл.}$: 134-135°C.

3.3: Метобромид тропенолового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты

2,20 г (0,006 моля) соединения 4с подвергают химическому превращению аналогично примеру 1, стадия 1.3. Образовавшиеся кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией, промывают дихлорметаном, сушат и в завершение перекристаллизовывают из метанола/диэтилового эфира.

Выход: 1,84 г (66% от теории).

ТСХ: Rf-значение: 0,11 (система растворителей аналогично стадии 1.2).

$t_{пл.}$: 222-223°C.

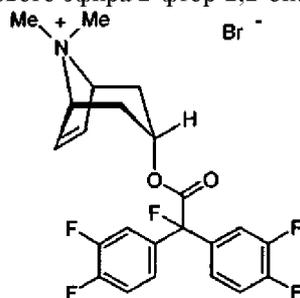
$C_{24}H_{28}NO_2 \cdot Br$ (442,4).

Элементный анализ:

Рассчитано: С (65,16) Н (6,38) N(3,17)

Обнаружено: С (65,45) Н (6,29) N(3,16)

Пример 4. Метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-бис(3,4-дифторфенил)уксусной кислоты



4.1: Этиловый эфир 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты 3с

Реактив Гриньяра получают из 2,24 г (0,092 моля) магниевой стружки, нескольких крупинок йода и 17,80 г (0,092 моля) 1-бром-3,4-дифторбензола в 100 мл ТГФ при 50°C. По завершении добавления галогенида смесь перемешивают еще в течение часа. Полученный таким путем реактив Гриньяра при 10-15°C по каплям добавляют к 18,81 г (0,088 моля) этилового эфира 3,4-дифторфенилглиоксиловой кислоты в 80 мл ТГФ и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 5°C. После этого белую суспензию для переработки сливают на смесь льда с серной кислотой, экстрагируют этилацетатом, органическую фазу промывают водой, сушат над $MgSO_4$ и упаривают досуха. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (растворитель: толуол).

Выход: 10,80 г масла (38% от теории).

4.2: Тропеноловый эфир 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты 5b

4,27 г (0,013 моля) этилового эфира 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты 3с, 1,81 г (0,013 моля) тропенола и 0,03 г натрия нагревают в виде расплава в течение 4 ч при давлении 75 мбар на кипящей водяной бане при умеренном встряхивании. После охлаждения натриевые остатки растворяют ацетонитрилом, раствор упаривают досуха и остаток экстрагируют дихлорметаном/водой. Органическую фазу промывают водой, сушат над $MgSO_4$ и упаривают досуха. Полученный остаток смешивают с диэтиловым эфиром/петролейным эфиром (в соотношении 1:9), отделяют вакуум-фильтрацией и промывают.

Выход: 2,50 г (46% от теории).

ТСХ: Rf-значение: 0,29 (система растворителей: втор-бутанол/муравьиная кислота/вода в соотношении 75:15:10).

$t_{пл.}$: 147-148°C.

4.3: Тропеноловый эфир 2-фтор-2,2-бис(3,4-дифторфенил)уксусной кислоты 4d

2,66 г (0,012 моля) трифторида бис(2-метоксиэтил)аминосеры добавляют к 10 мл дихлорметана и в течение 20 мин при 15-20°C по каплям смешивают с раствором 0,01 моля соединения 5b в 65 мл дихлорметана. После этого в течение 20 ч перемешивают при комнатной температуре, охлаждают до 0°C и при интенсивном перемешивании осторожно смешивают с 80 мл воды. Затем значение pH устанавливают на 8, осторожно добавляя водный раствор $NaHCO_3$, органическую фазу отделяют, водную фазу повторно экстрагируют дихлорметаном, объединенные органические фазы промывают водой, сушат над $MgSO_4$ и упаривают досуха. В завершение осаждают гидрохлорид и перекристаллизовывают из ацетонитрила/диэтилового эфира.

Выход: 2,60 г белых кристаллов (57% от теории).

$t_{пл.}$: 233°C.

4.4: Метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-бис(3,4-дифторфенил)уксусной кислоты

2,20 г (0,0052 моля) 4d подвергают химическому превращению аналогично примеру 1, стадия 1.3. Образовавшиеся кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией, промывают дихлорметаном, сушат и в завершение перекристаллизовывают из метанола/диэтилового эфира.

Выход: 1,95 г (72% от теории).

ТСХ: Rf-значение: 0,17 (система растворителей: н-бутанол/вода/муравьиная кислота)

(конц.)/ацетон/дихлорметан в соотношении 36:15:15:15:5).

$t_{пл.}$: 247°C.

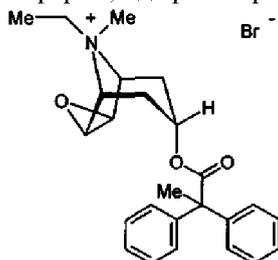
$C_{23}H_{21}F_5NO_2 \cdot Br$ (518,3).

Элементный анализ:

Рассчитано: С (53,30) Н (4,08) N (2,70)

Обнаружено: С (53,22) Н (4,19) N(2,69)

Пример 5. Этилбромид скопинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты



1,81 г (0,005 моля) соединения 4а объединяют при 20°C с 35 мл ацетонитрила и 1,64 г (0,015 моля) этилбромидом и оставляют стоять в течение 3 дней. После этого раствор упаривают досуха и остаток перекристаллизовывают из этанола.

Выход: 1,38 г (58% от теории).

$t_{пл.}$: 208-209°C.

ТСХ: Rf-значение: 0,33 (система растворителей аналогично стадии 1.2).

$t_{пл.}$: 210-211°C.

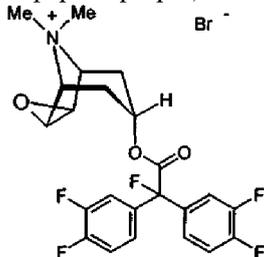
$C_{25}H_{30}NO_3 \cdot Br$ (472,42);

Элементный анализ:

Рассчитано: С (63,56) Н (6,40) N (2,96)

Обнаружено: С (63,49) Н (6,24) N(2,88)

Пример 6. Метобромид скопинового эфира 2-фтор-2,2-бис(3,4-дифторфенил)уксусной кислоты



6.1: Скопиновый эфир 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты 5с

3,61 г (0,011 моля) этилового эфира 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты 3с, 1,71 г (0,011 моля) скопина и 0,03 г натрия нагревают в виде расплава в течение 4 ч при давлении 75 мбар на кипящей водяной бане при умеренном встряхивании. После охлаждения натриевые остатки растворяют ацетонитрилом, раствор упаривают досуха и остаток экстрагируют дихлорметаном/водой. Органическую фазу промывают водой, сушат над $MgSO_4$ и упаривают досуха. Полученный остаток смешивают с диэтиловым эфиром/петролейным эфиром (в соотношении 1:9), отделяют вакуум-фильтрацией и промывают.

Выход: 1,75 г (36% от теории).

$t_{пл.}$: 178-179°C.

6.2: Скопиновый эфир 2-фтор-2,2-бис(3,4-дифторфенил)уксусной кислоты 4е

0,6 мл (0,0033 моля) трифторида бис(2-метоксиэтил)аминосеры подвергают взаимодействию с 1,2 г (0,0028 моля) соединения 5с аналогично примеру 4, стадия 4.3.

Выход: 1,15 г бесцветного масла 0I (95% от теории).

6.3: Метобромид скопинового эфира 2-фтор-2,2-бис(3,4-дифторфенил)уксусной кислоты

1,15 г (0,0026 моля) соединения 4е и 1,5 г (0,0079 моля) 50%-ного раствора метилбромидом подвергают химическому превращению аналогично примеру 1, стадия 1.3. Образовавшиеся кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией, промывают дихлорметаном, сушат и в завершение перекристаллизовывают из ацетона.

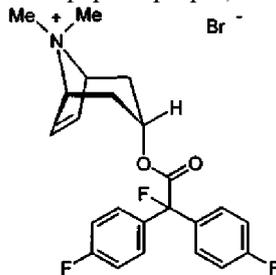
Выход: 0,88 г (63% от теории).

ТСХ: Rf-значение: 0,27 (система растворителей: н-бутанол/вода/муравьиная кислота (конц.)/ацетон/дихлорметан в соотношении 36:15:15:15:5).

$t_{пл.}$: 212°C.

$C_{23}H_{21}F_5NO_3 \cdot Br$ (535,33).

Пример 7. Метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-бис(4-фторфенил)уксусной кислоты



7.1: Метилловый эфир 4,4'-дифторбензиловой кислоты 3d

7.1.1: 4,4'-дифторбензиловая кислота

К раствору 49,99 г (1,25 моля) NaOH-таблеток в 300 мл воды при температуре примерно 100°C по каплям добавляют раствор 24,62 г (0,1 моля) 4,4'-дифторбензила в 250 мл диоксана и перемешивают в течение 2 ч. После этого большую часть диоксана отгоняют и оставшийся водный раствор экстрагируют дихлорметаном. При подкислении этого водного раствора серной кислотой выпадает осадок, который отделяют вакуум-фильтрацией, промывают и сушат. Фильтрат экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают досуха.

Выход: 25,01 г (95% от теории).

t_{пл.}: 133-136°C.

7.1.2: Метилловый эфир 4,4'-дифторбензиловой кислоты

К свежеприготовленному из 2,17 г (0,095 моля) натрия и 200 мл этанола раствору этанолята натрия при 20°C добавляют 25,0 г (0,095 моля) 4,4'-дифторбензиловой кислоты и перемешивают в течение 3 ч. После этого раствор упаривают досуха, остаток растворяют в ДМФ, при 20°C по каплям смешивают с 22,57 г (0,16 моля) метилйодида и перемешивают в течение 24 ч. Переработку и очистку проводят аналогично соединению 3b.

Выход: 21,06 г (80% от теории).

7.2: Тропеноловый эфир 4,4'-дифторбензиловой кислоты 5d

11,13 г (0,04 моля) метилового эфира 4,4'-дифторбензиловой кислоты 3d и 5,57 г (0,04 моля) тропенола подвергают взаимодействию с 0,09 г натрия аналогично примеру 3, стадия 3.2. Продукт перекристаллизовывают из ацетонитрила.

Выход: 10,43 г (62% от теории).

t_{пл.}: 233-235°C.

7.3: Тропеноловый эфир 2-фтор-2,2-бис(4-фторфенил)уксусной кислоты 4f

2,94 г (0,013 моля) трифторида бис(2-метоксиэтил)аминосеры аналогично примеру 4, стадия 4.3, подвергают взаимодействию с 3,85 г (0,01 моля) соединения 5d в 100 мл дихлорметана. Продукт перекристаллизовывают в виде его гидрохлорида из ацетонитрила.

Выход: 2,93 г (69% от теории).

7.4: Метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-бис(4-фторфенил)уксусной кислоты

2,6 г (0,0067 моля) соединения 4f и 1,9 г (0,0079 моля) 50%-ного раствора метилбромид подвергают химическому превращению аналогично примеру 1, стадия 1.3. Образовавшиеся кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией, промывают дихлорметаном, сушат и в завершение перекристаллизовывают из метанола/диэтилового эфира.

Выход: 2,82 г белых кристаллов (87% от теории).

ТСХ: R_f-значение: 0,55 (система растворителей: согласно примеру 1, стадия 1.2).

t_{пл.}: 230-231°C.

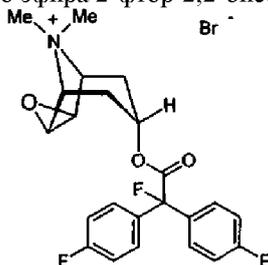
C₂₃H₂₃F₃NO₂·Br (482,34).

Элементный анализ:

Рассчитано: С (57,27) Н(4,81) N(2,90)

Обнаружено: С (57,15) Н (4,84) N(2,96)

Пример 8. Метобромид скопинового эфира 2-фтор-2,2-бис(4-фторфенил)уксусной кислоты



8.1: Скопиновый эфир 4,4'-дифторбензиловой кислоты 5e

4,22 г (0,01 моля) тропенолового эфира 4,4'-дифторбензиловой кислоты 5d суспендируют в 80 мл

ДМФ. Далее при внутренней температуре порядка 40°C добавляют раствор 2,57 г (0,0273 моля) H₂O₂-мочевины в 20 мл воды, а также 0,2 г (0,0011 моля) оксида ванадия(V) и перемешивают в течение 4,5 ч при 60°C. После охлаждения до 20°C образовавшийся осадок отделяют вакуум-фильтрацией, значение pH фильтрата устанавливают на 3 с помощью 4н. соляной кислоты и смешивают с Na₂S₂O₅, растворенным в воде. Полученный в результате зеленый раствор упаривают досуха и остаток экстрагируют дихлорметаном/водой. Значение pH кислой водной фазы устанавливают на щелочное с помощью Na₂CO₃, после чего экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. После этого при температуре около 15°C добавляют 0,5 мл ацетилхлорида и перемешивают в течение 1,5 ч. После экстракции 0,1н. соляной кислотой значение pH водной фазы устанавливают на щелочное, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают досуха. Из остатка осаждают гидрохлорид и затем перекристаллизовывают из метанола/диэтилового эфира.

Выход: 3,61 г белых кристаллов (78% от теории).

t_{пл.}: 243-244°C.

8.2: Скопиновый эфир 2-фтор-2,2-бис(4-фторфенил)уксусной кислоты 4g

1,48 г (0,0067 моля) трифторида бис(2-метоксиэтил)аминосеры подвергают взаимодействию аналогично примеру 4, стадия 4.3, с 2,0 г (0,005 моля) соединения 5e в 80 мл дихлорметана. Продукт перекристаллизовывают в виде его гидрохлорида из этанола.

Выход: 2,07 г (94% от теории).

t_{пл.}: 238-239°C.

8.3: Метобромид скопинового эфира 2-фтор-2,2-бис(4-фторфенил)уксусной кислоты

1,6 г (0,004 моля) соединения 4g и 1,14 г (0,0079 моля) 50%-ного раствора метилбромида подвергают химическому превращению аналогично примеру 1, стадия 1.3. Образовавшиеся кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией, промывают дихлорметаном, сушат и в завершение перекристаллизовывают из ацетонитрила.

Выход: 1,65 г белых кристаллов (61% от теории).

ТСХ: Rf-значение: 0,25 (система растворителей: согласно примеру 1, стадия 1.2).

t_{пл.}: 213-214°C.

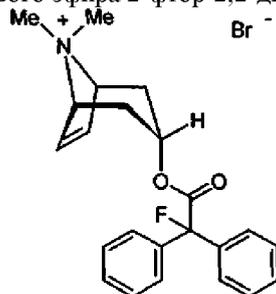
C₂₃H₂₃F₃NO₃·Br (498,34).

Элементный анализ:

Рассчитано: C (55,43) H (4,65) N(2,81)

Обнаружено: C (54,46) H (4,67) N(2,80)

Пример 9. Метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты



9.1.: Тропеноловый эфир бензиловой кислоты 5f

Тропеноловый эфир бензиловой кислоты, а также способ его получения известны из WO 92/16528.

9.2: Тропеноловый эфир 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты 4h

15,86 мл (0,086 моля) трифторида бис(2-метоксиэтил)аминосеры подвергают взаимодействию аналогично примеру 4, стадия 4.3, с 25 г (0,072 моля) соединения 5f в 480 мл хлороформа. Продукт перекристаллизовывают в виде его гидрохлорида из ацетона.

Выход: 18,6 г белых кристаллов (67% от теории).

t_{пл.}: 181-182°C.

9.3. Метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты

11,12 г (0,032 моля) соединения 4h и 18,23 г (0,096 моля) 50%-ного раствора метилбромида подвергают химическому превращению аналогично примеру 1, стадия 1.3. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают из ацетонитрила.

Выход: 11,91 г белых кристаллов (83% от теории).

ТСХ: Rf-значение: 0,4 (система растворителей: согласно примеру 4, стадия 4.4).

t_{пл.}: 238-239°C.

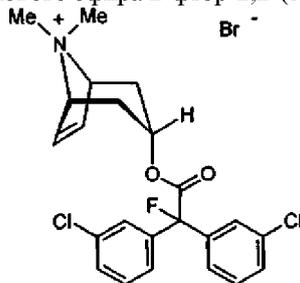
C₂₃H₂₅FNO₂·Br (446,36).

Элементный анализ:

Рассчитано: C (61,89) H (5,65) N(3,14)

Обнаружено: C (62,04) H (5,62) N(3,17)

Пример 10. Метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-(3-хлорфенил)уксусной кислоты



10.1: Метилловый эфир 3,3'-дихлорбензиловой кислоты 3e

10.1.1: 3,3'-дихлорбензил

В реакционный сосуд при комнатной температуре загружают 100 мл этанола и добавляют 50,0 г (0,356 моля) 3-хлорбензальдегида и 4,54 г (0,018 моля) бромида 3-этил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолия. После этого по каплям добавляют 10,7 г (0,11 моля) триэтиламина. Затем в течение 3ч кипятят с обратным холодильником и упаривают досуха. Остаток растворяют в этилацетате и экстрагируют водой, пиросульфитом натрия в воде и раствором Na_2CO_3 . После сушки над MgSO_4 упаривают досуха. Полученный продукт перекристаллизовывают из изопропанола и петролейного эфира.

Выход: 13,2 г белых кристаллов (13% от теории).

$t_{\text{пл}}$: 69-70°C.

13,0 г полученного таким путем ацилоина при комнатной температуре растворяют в 460 мл ацетонитрила, добавляют 0,0867 г окситрихлорида ванадия(V) и вводят кислород. По истечении 1,5 ч раствор упаривают досуха, экстрагируют этилацетатом и водой, а также раствором Na_2CO_3 , сушат над MgSO_4 и упаривают досуха. Полученный остаток выделяют перемешиванием с петролейным эфиром/этилацетатом (в соотношении 95:5).

Выход: 12,59 г желтых кристаллов (97% от теории).

$t_{\text{пл}}$: 116-117°C.

10.1.2: 3,3'-дихлорбензиловая кислота

В реакционный сосуд при интенсивном перемешивании в кипящей водяной бане загружают 51,45 г (1,286 моля) гидроксида натрия в 1000 мл воды, после чего по каплям добавляют раствор 28,5 г (0,102 моля) 3,3'-дихлорбензила в 700 мл диоксана и затем перемешивают в течение 1 ч. После охлаждения диоксан выпаривают, остаток разбавляют водой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Значение pH органической фазы устанавливают на кислое, после чего ее экстрагируют дихлорметаном, сушат над MgSO_4 и упаривают досуха.

Выход: 32,7 г (71% от теории).

10.1.3: Метилловый эфир 3,3'-дихлорбензиловой кислоты

Из 100 мл этанола и 1,97 г (0,0855 моля) натрия приготавливают раствор этанолята натрия, к которому затем по каплям добавляют 26,6 г (0,0855 моля) 3,3'-дихлорбензиловой кислоты в 50 мл этанола. После этого перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. После отгонки растворителя остаток растворяют в 150 мл ДМФ, по каплям добавляют 24,27 г (0,171 моля) метилйодида и затем перемешивают в течение последующих 24 ч. Далее при охлаждении льдом по каплям добавляют 300 мл воды и 200 мл диэтилового эфира, фазы разделяют, водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром, после чего органические фазы промывают раствором Na_2CO_3 и встряхивают с водой до нейтральной реакции. После сушки над Na_2SO_4 упаривают досуха.

Выход: 22,91 г желтого масла (82% от теории).

10.2.: Тропеноловый эфир 3,3'-дихлорбензиловой кислоты 5g

22,9 г (0,074 моля) метилового эфира 3,3'-дихлорбензиловой кислоты 3e, 15,37 г (0,11 моля) тропенола и 0,17 г натрия нагревают в виде расплава в течение 4 ч при давлении 75 мбар на кипящей водяной бане при умеренном встряхивании. После охлаждения натриевые остатки растворяют ацетонитрилом, раствор упаривают досуха и остаток экстрагируют дихлорметаном/водой. Органическую фазу промывают водой, сушат над MgSO_4 и упаривают досуха. Продукт перекристаллизовывают в виде его гидрохлорида из ацетонитрила.

Выход: 16,83 г белых кристаллов (50% от теории).

$t_{\text{пл}}$: 184-185°C.

10.3: Тропеноловый эфир 2-фтор-2,2-бис(3-хлорфенил)уксусной кислоты 4i

1,48 г (0,0067 моля) трифторида бис(2-метоксиэтил)аминосеры добавляют к 10 мл дихлорметана и в течение 20 мин при 15-20°C по каплям смешивают с раствором 2,09 г соединения 5g в 65 мл дихлорметана. Далее в течение 20 ч перемешивают при комнатной температуре, охлаждают до 0°C и при интенсивном перемешивании осторожно смешивают с 80 мл воды. После этого значение pH устанавливают на 8, осторожно добавляя водный раствор NaHCO_3 , органическую фазу отделяют, водную фазу повторно экстрагируют дихлорметаном, объединенные органические фазы промывают водой, сушат над MgSO_4 и

упаривают досуха. В завершение осаждают гидрохлорид и затем перекристаллизовывают из ацетонитрила/диэтилового эфира.

Выход: 1,20 г белых кристаллов (53% от теории).

$t_{пл}$: 136-137°C.

10.4: Метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-бис(3-хлорфенил)уксусной кислоты

1,0 г (0,002 моля) соединения 4h подвергают химическому превращению аналогично примеру 1, стадия 1.3. Образовавшиеся кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией, промывают дихлорметаном, сушат и в завершение перекристаллизовывают из метанола/диэтилового эфира.

Выход: 0,82 г белых кристаллов (80% от теории).

ТСХ: Rf-значение: 0,14 (система растворителей: н-бутанол/вода/муравьиная кислота (конц.)/ацетон/дихлорметан в соотношении 36:15:15:15:5).

$t_{пл}$: 180-181°C.

$C_{23}H_{23}Cl_2FNO_2 \cdot Br$ (515,25).

Соединения общей формулы 1 обладают, как было установлено, широкими возможностями для 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 фармацевтическому действию 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 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, болевых ощущений при менструации. 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), антагонистах лейкотриена 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]амино}этил]-2(3H)-бензотиазолон, 1-(2-фтор-4-гидроксифенил)-2-[4-(1-бензимидазоллил)-2-метил-2-бутиламино]этанол, 1-[3-(4-метоксибензиламино)-4-гидроксифенил]-2-[4-(1-бензимидазоллил)-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-метоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-н-бутилоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-{4-[3-(4-метоксифенил)-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 более предпочтительно применять в сочетании с предлагаемыми в изобретении соединениями формулы 1 действующие вещества, выбранные из группы, включающей фенотерол, формотерол, салметерол, 1-[3-(4-метоксибензиламино)-4-гидроксифенил]-2-[4-(1-бензимидазоллил)-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-метоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-н-бутилоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-{4-[3-(4-метоксифенил)-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 и 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 соли, выбранные из группы, включающей

гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, фумарат, метансульфонат и ксинафоат. В случае салметерола предпочтительными его солями являются гидрохлорид, сульфат и ксинафоат, из которых наиболее предпочтительны сульфаты и ксинафоаты. Согласно изобретению особенно предпочтительны салметерол- $1/2\text{H}_2\text{SO}_4$ и ксинафоат салметерола. 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, рофлепони, 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 из стероидов. В качестве примера подобных возможных солей или производных можно назвать натриевые соли, сульфобензоаты, фосфаты, изоникотинаты, ацетаты, пропионаты, дигидрофосфаты, пальмитаты, пивалаты или фууроаты. При определенных условиях кортикостероиды могут быть также представлены в виде их гидратов.

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 V, 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 из вышеописанных агонистов допамина, подразумеваются, например, фармацевтически приемлемые соли, выбранные из солей соляной кислоты, бромистоводородной 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 могут использоваться 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]диазепин, 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]диазепин.

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 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, при этом комбинация с формотеролом является наиболее предпочтительной.

В качестве примера пригодных для введения 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 дейст-

вующих 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, ацетатфталат 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 можно также 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, такие как *n*-гидроксibenзоаты.

Растворы получают по известной технологии, например с добавлением придающих изотоничность агентов, консервантов, таких как *n*-гидроксibenзоаты, или стабилизаторов, таких как щелочнометаллические соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, 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, содержащее одно или несколько действующих веществ, соответственно комбинации действующих веществ, можно изготавливать, например, смешением действующих веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и включением полученной смеси в желатиновые капсулы.

Соответствующие суппозитории можно изготавливать, например, смешением 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).

Введение осуществляют по обычной методике, при этом при терапии астмы или ХОЗЛ предпочтительно ингаляционное введение.

В случае перорального введения соответствующие таблетки могут, как очевидно, помимо вышеуказанных носителей содержать также добавки, такие, например, как 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.

Назначаемая доза предлагаемых в изобретении соединений в существенной степени зависит, как очевидно, от пути введения и подлежащего лечению заболевания. При 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 из расчета на одну таблетку
Действующее вещество	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 из расчета на одну таблетку
Действующее вещество	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	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 5,25 и 50 мг действующего вещества.

Г) Дозированный аэрозоль

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

Раствор такого состава можно приготавливать по обычной технологии.

Е) Порошок для ингаляции

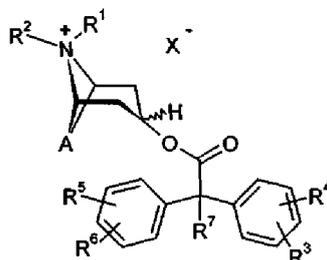
Действующее вещество	6 мкг
Фумарат формотерола	6 мкг
Моногидрат лактозы	до 25 мг

Порошок для ингаляции указанного состава получают по обычной технологии смешением отдельных компонентов.

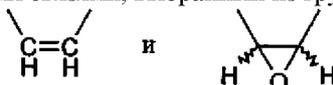
Ж) Порошок для ингаляции
 Действующее вещество 10 мкг
 Моногидрат лактозы до 5 мг
 Порошок для ингаляции указанного состава получают по обычной технологии смешением отдельных компонентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения общей формулы 1



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



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

R¹ и R² имеют идентичные или различные значения и представляют собой остаток, выбранный из группы, включающей метил, этил, n-пропил и изопропил, при этом такой остаток необязательно может быть замещен гидроксигруппой или фтором;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор, бром, CN, CF₃ или NO₂ и

R⁷ обозначает метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, фтор, хлор или бром,

необязательно в виде отдельных оптических изомеров, смесей отдельных энантиомеров или рацематов.

2. Соединения общей 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 и метансульфонат;

R¹ и R² имеют идентичные или различные значения и представляют собой остаток, выбранный из группы, включающей метил и этил, при этом такой остаток необязательно может быть замещен гидроксигруппой или фтором;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор или бром и

R⁷ обозначает метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, CF₃ или фтор,

необязательно в виде отдельных оптических изомеров, смесей отдельных энантиомеров или рацематов.

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



X⁻ обозначает бромид;

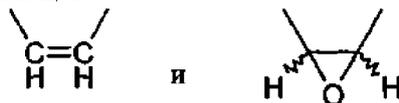
R¹ и R² имеют идентичные или различные значения и представляют собой остаток, выбранный из группы, включающей метил и этил;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, метил, метилоксигруппу, хлор или фтор и

R⁷ обозначает метил или фтор,

необязательно в виде отдельных оптических изомеров, смесей отдельных энантиомеров или рацематов.

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



X⁻ обозначает бромид;

R¹ и R² имеют идентичные или различные значения и представляют собой метил или этил;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород или фтор и

R⁷ обозначает метил или фтор,

необязательно в виде отдельных оптических изомеров, смесей отдельных энантимеров или рацематов.

5. Применение соединения общей формулы 1 по любому из пп.1-4 в качестве антихолинергического средства.

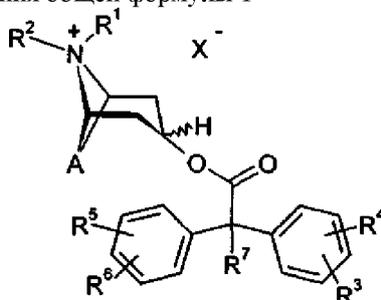
6. Применение соединения общей формулы 1 по любому из пп.1-4 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), вагальных синусовых брадикардий, нарушений сердечного ритма, спазмов в желудочно-кишечном тракте, спазмов в мочевыводящих путях и болевых ощущений при менструации.

7. Применение соединения общей формулы 1 по п.6 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы или обструктивного заболевания легких.

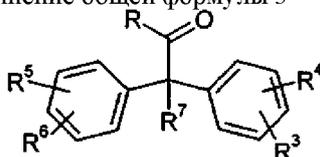
8. Фармацевтические композиции, содержащие в качестве действующего вещества одно или несколько соединений общей формулы 1 по любому из пп.1-4 либо их физиологически приемлемые соли в сочетании с обычными вспомогательными веществами и/или носителями.

9. Фармацевтические композиции по п.8, 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, противоаллергические средства, антагонисты фактора активации тромбоцитов, антагонисты лейкотриена и стероиды.

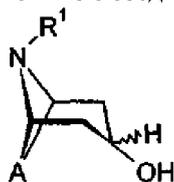
10. Способ получения соединения общей формулы 1



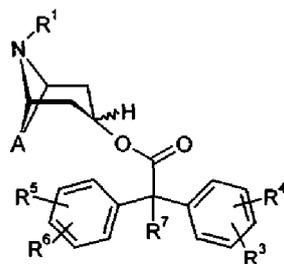
в которой А, X⁻ и остатки R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ могут иметь указанные в пп.1-4 значения, отличающийся тем, что на первой стадии соединение общей формулы 3



в которой остатки R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ могут иметь указанные в пп.1-4 значения, а R обозначает хлор или C₁-C₄алкилокси группу, подвергают взаимодействию с соединением формулы 2



в которой А и R¹ могут иметь указанные в пп.1-4 значения, с получением соединения формулы 4



в которой A и остатки R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 могут иметь указанные в пп.1-4 значения, и затем это соединение взаимодействием с соединением формулы



в которой R^2 и X могут иметь указанные в пп.1-4 значения, подвергают кватернизации до соединения формулы 1.

