

5

10

15

Заявка № 200601846

Заявитель Бёрингер Ингельхайм

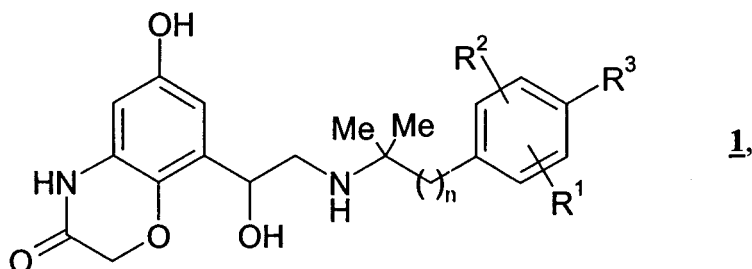
Интернациональ ГмбХ, DE

20

СОДЕРЖАЩИЕ БЕНЗОКСАЗИНЫ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОМБИНАЦИИ ДЛЯ  
ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Настоящее изобретение относится к новым лекарственным (фармацевтическим) комбинациям, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1

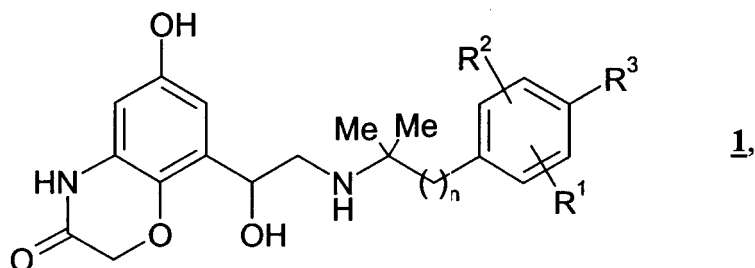
25



в которой остатки  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  могут иметь указанные в формуле изобретения и в последующем описании значения, содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2, к способу их получения, а также к их применению в качестве лекарственных средств.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предлагаются лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1



5

в которой

n обозначает 1 или 2, предпочтительно 1,

R<sup>1</sup> обозначает водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,

R<sup>2</sup> обозначает водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, а

10 R<sup>3</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, OH, галоген, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,

-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-COОН или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

В предпочтительном варианте в настоящем изобретении предлагаются лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, формулы 1 содержат в качестве другого действующего вещества 2 одно или несколько соединений, выбранных из классов антихолинергических средств (2a), ингибиторов PDE IV (2b), стероидов (2c), антагонистов LTD4 (2d) и ингибиторов EGFR (2e).

15  
20 Предпочтительны лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1, в которой

n обозначает 1 или 2, предпочтительно 1,

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

R<sup>2</sup> обозначает водород, фтор, хлор, метил или метоксигруппу, а

25 R<sup>3</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, OH, фтор, хлор, бром, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,

-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-COОН или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

Предпочтительны далее лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1, в которой

n обозначает 1,

5 R<sup>1</sup> обозначает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,

R<sup>2</sup> обозначает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, а

R<sup>3</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-COОН или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- алкилен-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

10 Предпочтительны также лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1, в которой

n обозначает 1,

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

15 R<sup>2</sup> обозначает водород, метил или этил, а

R<sup>3</sup> обозначает метил, этил, OH, метоксигруппу, этоксигруппу, -O-CH<sub>2</sub>-COОН, -O-CH<sub>2</sub>-COОметил или -O-CH<sub>2</sub>-COОэтил,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

20 Предпочтительны, кроме того, лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1, в которой

n обозначает 1,

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

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

25 R<sup>3</sup> обозначает метил, OH, метоксигруппу, -O-CH<sub>2</sub>-COОН или -O-CH<sub>2</sub>-COОэтил,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

30 Согласно изобретению предпочтительны лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1, в которой

$R^3$  обозначает метоксигруппу, этоксигруппу,  $-O-CH_2-COOH$ ,  
 $-O-CH_2-COO$ метил или  $-O-CH_2-COO$ этил, а

$R^1$ ,  $R^2$  и  $n$  могут иметь указанные выше значения,  
содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

5 В настоящем изобретении предлагаются далее лекарственные комбинации,  
которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно  
одним соединением, общей формулы 1, в которой

$n$  обозначает 1,

$R^1$  обозначает галоген,  $C_1-C_4$ алкил или  $-O-C_1-C_4$ алкил,

10  $R^2$  обозначает галоген,  $C_1-C_4$ алкил или  $-O-C_1-C_4$ алкил, а

$R^3$  обозначает галоген,  $C_1-C_4$ алкил или  $-O-C_1-C_4$ алкил,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

В настоящем изобретении предлагаются также лекарственные комбинации,  
которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно

15 одним соединением, общей формулы 1, в которой

$n$  обозначает 1,

$R^1$  обозначает фтор, хлор, метил или метоксигруппу,

$R^2$  обозначает фтор, хлор, метил или метоксигруппу, а

$R^3$  обозначает фтор, хлор, метил или метоксигруппу,

20 содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего  
изобретения в нем предлагаются лекарственные комбинации, которые наряду с  
одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением,  
общей формулы 1, в которой

25  $n$  обозначает 1,

$R^1$  обозначает водород,

$R^2$  обозначает водород, фтор, хлор или метил, а

$R^3$  обозначает метил, этил, изопропил, *трет*-бутил,  $OH$ , фтор, хлор, бром,  
метоксигруппу, этоксигруппу,  $-O-CH_2-COOH$ ,  $-O-CH_2-CH_2-COOH$ ,

30  $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$ ,  $-O-CH_2-COO$ метил,  $-O-CH_2-COO$ этил,

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

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

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

Особенно предпочтительны лекарственные комбинации, которые наряду с  
5 одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением,  
общей формулы 1, в которой

n обозначает 1,

R<sup>1</sup> обозначает водород,

R<sup>2</sup> обозначает водород, фтор, хлор или метил,

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

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

Помимо этого предпочтительны те лекарственные комбинации, которые  
наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним  
15 соединением, общей формулы 1, в которой

n обозначает 1,

R<sup>1</sup> обозначает водород,

R<sup>2</sup> обозначает галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, предпочтительно фтор,  
хлор, метоксигруппу или метил, а

20 R<sup>3</sup> обозначает галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, предпочтительно фтор,  
хлор, метоксигруппу или метил,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего  
изобретения в нем предлагаются лекарственные комбинации, которые наряду с  
25 одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением,  
общей формулы 1, в которой n равно 1, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> обозначают водород, а остаток  
R<sup>3</sup> может иметь указанные выше значения, содержат по меньшей мере одно  
другое действующее вещество 2.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего  
30 изобретения в нем предлагаются лекарственные комбинации, которые наряду с  
одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением,  
общей формулы 1, в которой

n обозначает 1,

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

R<sup>3</sup> обозначает метил, этил, изопропил, *трет*-бутил, OH, фтор, хлор, бром, метоксигруппу, этоксигруппу, -O-CH<sub>2</sub>-COOH, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH,

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

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

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

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

Особенно предпочтительны лекарственные комбинации, которые наряду с  
10 одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1, в которой

n обозначает 1,

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

R<sup>3</sup> обозначает OH, фтор, хлор, метоксигруппу, этоксигруппу или

15 -O-CH<sub>2</sub>-COOH, предпочтительно OH, фтор, хлор, этоксигруппу или метоксигруппу,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

Особенно предпочтительны также лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним  
20 соединением, общей формулы 1, в которой

n обозначает 1,

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

R<sup>3</sup> обозначает фтор, хлор, метоксигруппу или этоксигруппу,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

25 В настоящем изобретении предлагаются далее лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1, в которой

n обозначает 1,

R<sup>1</sup> обозначает водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,

30 R<sup>2</sup> обозначает водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, а

R<sup>3</sup> обозначает водород,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

Предпочтительны при этом лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1, в которой

- 5     n     обозначает 1,  
R<sup>1</sup>    обозначает водород, фтор, хлор, метил или метоксигруппу,  
R<sup>2</sup>    обозначает водород, фтор, хлор, метил или метоксигруппу, а  
R<sup>3</sup>    обозначает водород,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

- 10       В настоящем изобретении предлагаются также лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1, в которой

- n     обозначает 1,  
R<sup>1</sup>    обозначает фтор, хлор, метил или метоксигруппу,  
15     R<sup>2</sup>    обозначает фтор, хлор, метил или метоксигруппу, а  
R<sup>3</sup>    обозначает водород,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

- В соединениях формулы 1 каждый из остатков R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, когда они не обозначают водород, могут находиться в *орто*- или *мета*-положении  
20     относительно места присоединения к бензильной "-CH<sub>2</sub>"-группе. Когда ни один из остатков R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> не обозначает водород, для применения в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях предпочтительны те соединения формулы 1, в которых оба остатка R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> находятся либо в *орто*-положении, либо в *мета*-положении, а особенно предпочтительны соединения, в которых  
25     оба остатка R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> находятся в *орто*-положении. В соединениях формулы 1, в которых один из остатков R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> не обозначает водород, он может находиться в *орто*- или *мета*-положении относительно места присоединения к бензильной "-CH<sub>2</sub>"-группе. В этом случае для применения в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях предпочтительны те соединения формулы 1, в  
30     которых остаток R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup>, который не обозначает водород, находится в *орто*-положении.

Наиболее предпочтительны далее лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1, выбранным(-ыми) из группы соединений, включающей

- 5            6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-  
диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.1),  
              6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-феноксиэтилацетат)-1,1-  
диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.2),  
              6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-феноксиуксусная кислота)-1,1-  
10 диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.3),  
              8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфенил)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.4),  
              6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-гидроксифенил)-1,1-  
диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.5),  
15            6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-изопропилфенил)-1,1-  
диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.6),  
              8-{2-[2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-  
4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.7),  
              8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
20 гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.8),  
              8-{2-[2-(4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.9),  
              8-{2-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.10),  
25            8-{2-[2-(3,5-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.11),  
              8-{2-[2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.12),  
              8-{2-[2-(3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
30 гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.13),  
              4-(4-{2-[2-гидрокси-2-(6-гидрокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-  
бензо[1,4]оксазин-8-ил)этиламино]-2-метилпропил}фенокси)масляную кислоту  
(1.14),



8-{2-[2-(3,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.15),

8-{2-[2-(2-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.16),

5 8-{2-[2-(4-хлорфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.17),

8-{2-[2-(4-бромфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.18),

10 8-{2-[2-(4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.19),

8-{2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-  
6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.20),

8-{2-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-  
гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.21),

15 8-{2-[2-(4-хлор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.22),

8-{2-[2-(4-хлор-3-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.23),

20 8-{2-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.24),

8-{2-[2-(3-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.25),

8-{2-[2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-  
гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.26),

25 8-{2-[2-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-  
гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.27),

8-{2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-  
гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.28),

30 8-{2-[2-(3,5-дихлорфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.29),

8-{2-[2-(4-хлор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.30),

8-{2-[2-(3,4,5-трифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.31),

8- $\{2-[2-(3\text{-метилфенил})-1,1\text{-диметилэтиламино}]-1\text{-гидроксиэтил}\}$ -6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.32) и

8- $\{2-[2-(3,4\text{-дихлорфенил})-1,1\text{-диметилэтиламино}]-1\text{-гидроксиэтил}\}$ -6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.33),

5 содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

Особенно предпочтительны прежде всего лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1, выбранным(-ыми) из группы соединений, включающей

10 6-гидрокси-8- $\{1\text{-гидрокси-}2-[2-(4\text{-метоксифенил})-1,1\text{-диметилэтиламино}]\text{этил}\}$ -4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.1),

6-гидрокси-8- $\{1\text{-гидрокси-}2-[2-(4\text{-феноксиэтилацетат})-1,1\text{-диметилэтиламино}]\text{этил}\}$ -4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.2),

15 6-гидрокси-8- $\{1\text{-гидрокси-}2-[2-(4\text{-феноксиуксусная кислота})-1,1\text{-диметилэтиламино}]\text{этил}\}$ -4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.3),

8- $\{2-[1,1\text{-диметил-}2-(2,4,6\text{-триметилфенил})\text{этиламино}]-1\text{-гидроксиэтил}\}$ -6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.4),

6-гидрокси-8- $\{1\text{-гидрокси-}2-[2-(4\text{-гидроксифенил})-1,1\text{-диметилэтиламино}]\text{этил}\}$ -4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.5),

20 6-гидрокси-8- $\{1\text{-гидрокси-}2-[2-(4\text{-изопропилфенил})-1,1\text{-диметилэтиламино}]\text{этил}\}$ -4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.6),

8- $\{2-[2-(4\text{-этилфенил})-1,1\text{-диметилэтиламино}]-1\text{-гидроксиэтил}\}$ -6-гидрокси-  
4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.7),

25 8- $\{2-[2-(4\text{-этоксифенил})-1,1\text{-диметилэтиламино}]-1\text{-гидроксиэтил}\}$ -6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.12),

4-(4- $\{2-[2\text{-гидрокси-}2-(6\text{-гидрокси-}3\text{-оксо-}3,4\text{-дигидро-}2\text{Н-бензо[1,4]оксазин-}8\text{-ил})\text{этиламино}]-2\text{-метилпропил}\}$ фенокси)-масляная кислота  
(1.14) и

30 8- $\{2-[2-(3,4\text{-дифторфенил})-1,1\text{-диметилэтиламино}]-1\text{-гидроксиэтил}\}$ -6-  
гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.15),

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

В предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях соединения формулы 1 могут содержаться в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов. Особенно

предпочтительны при этом те лекарственные комбинации, в которых одно или несколько соединений, предпочтительно одно соединение, формулы 1 содержится(-атся) в виде чистых энантиомеров, предпочтительно в виде *R*-энантиомеров. Методы разделения рацематов на индивидуальные энантиомеры известны из уровня техники и аналогичным образом могут использоваться для получения чистых *R*-, соответственно *S*-энантиомеров соединений формулы 1.

В соответствии со следующим вариантом осуществления настоящего изобретения в нем предлагаются лекарственные комбинации, которые содержат вышеуказанные соединения формулы 1 в виде кислотно-аддитивных солей с фармакологически безвредными кислотами, а также необязательно в виде сольватов и/или гидратов.

Под кислотно-аддитивными солями соединений формулы 1 с фармакологически безвредными кислотами при этом подразумеваются, например, соли из группы, включающей гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидробензоат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат и гидро-*n*-толуолсульфонат, предпочтительно гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрофумарат и гидрометансульфонат. Среди перечисленных выше кислотно-аддитивных солей особенно предпочтительны согласно изобретению соли соляной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензойной кислоты и уксусной кислоты.

Предпочтительные лекарственные комбинации наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, формулы 1 содержат в качестве другого действующего вещества одно или несколько антихолинергических средств, предпочтительно одно антихолинергическое средство 2a, необязательно в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях антихолинергическое средство 2a предпочтительно выбирать из группы, включающей соли тиотропия (2a.1), соли окситропия (2a.2), соли флутропия (2a.3), соли ипратропия (2a.4), соли гликопиррония (2a.5), соли тропия (2a.6) и соединения формул 2a.7-2a.13.

В указанных выше солях 2a.1-2a.6 катионы тиотропий, окситропий, флутропий, ипратропий, гликопирроний и тропий являются фармакологически активными компонентами. В настоящем описании указанные катионы в явном виде обозначаются как 2a.1'-2a.6'. Очевидно, что в последующем описании при  
5 любом упоминании указанных выше солей 2a.1-2a.6 имеются в виду и соответствующие катионы тиотропий (2a.1'), окситропий (2a.2'), флутропий (2a.3'), ипратропий (2a.4'), гликопирроний (2a.5') и тропий (2a.6').

Под солями 2a.1-2a.6 согласно настоящему изобретению подразумеваются те соединения, который наряду с катионами тиотропием (2a.1'), окситропием  
10 (2a.2'), флутропием (2a.3'), ипратропием (2a.4'), гликопирронием (2a.5') и тропием (2a.6') содержат в качестве противоиона (аниона) хлорид, бромид, иодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат или *n*-толуолсульфонат, среди которых в качестве противоиона предпочтителен хлорид, бромид, иодид,  
15 сульфат, метансульфонат или *n*-толуолсульфонат. Из всех указанных выше солей особенно предпочтительны хлориды, бромиды, иодиды и метансульфонаты. В случае солей тропия (2a.6) особенно предпочтителен хлорид. В случае же других солей 2a.1-2a.5 особое значение имеют метансульфонаты и бромиды. Особое значение имеют лекарственные  
20 комбинации, содержащие соли тиотропия (2a.1), соли окситропия (2a.2) или соли ипратропия (2a.4), а наиболее важное значение в каждом случае имеют согласно изобретению бромиды. Особое значение имеет, в частности, тиотропийбромид (2a.1). Указанные выше соли могут также присутствовать в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях в виде их сольватов  
25 или гидратов, предпочтительно в виде их гидратов. В случае тиотропийбромида предлагаемые в изобретении лекарственные комбинации предпочтительно содержат его в виде его кристаллического моногидрата, известного из WO 02/30928. При использовании тиотропийбромида в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях в безводной форме предпочтительно  
30 применять безводный кристаллический тиотропийбромид, который известен из WO 03/000265.

В качестве примера предпочтительных согласно изобретению лекарственных комбинаций из предпочтительных соединений формулы 1 и указанных выше антихолинергических средств 2a.1-2a.6 можно назвать

комбинации, содержащие соединения 1.1 и 2a.1, 1.1 и 2a.2, 1.1 и 2a.3, 1.1 и 2a.4,  
1.1 и 2a.5, 1.1 и 2a.6, 1.2 и 2a.1, 1.2 и 2a.2, 1.2 и 2a.3, 1.2 и 2a.4, 1.2 и 2a.5, 1.2 и  
5 2a.6, 1.3 и 2a.1, 1.3 и 2a.2, 1.3 и 2a.3, 1.3 и 2a.4, 1.3 и 2a.5, 1.3 и 2a.6, 1.4 и 2a.1,  
1.4 и 2a.2, 1.4 и 2a.3, 1.4 и 2a.4, 1.4 и 2a.5, 1.4 и 2a.6, 1.5 и 2a.1, 1.5 и 2a.2, 1.5 и  
2a.3, 1.5 и 2a.4, 1.5 и 2a.5, 1.5 и 2a.6, 1.6 и 2a.1, 1.6 и 2a.2, 1.6 и 2a.3, 1.6 и 2a.4,  
1.6 и 2a.5, 1.6 и 2a.6, 1.7 и 2a.1, 1.7 и 2a.2, 1.7 и 2a.3, 1.7 и 2a.4, 1.7 и 2a.5, 1.7 и  
10 2a.6, 1.12 и 2a.1, 1.12 и 2a.2, 1.12 и 2a.3, 1.12 и 2a.4, 1.12 и 2a.5, 1.12 и 2a.6, 1.14  
и 2a.1, 1.14 и 2a.2, 1.14 и 2a.3, 1.14 и 2a.4, 1.14 и 2a.5, 1.14 и 2a.6, 1.15 и 2a.1,  
1.15 и 2a.2, 1.15 и 2a.3, 1.15 и 2a.4, 1.15 и 2a.5 или 1.15 и 2a.6, в каждом случае  
необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также  
необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных  
солей, сольватов и/или гидратов.

Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению  
предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат  
15 одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6, или 1.12, а особое значение имеют согласно  
изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12.  
Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны  
далее те из них, которые в качестве соединения 2a содержат одно из соединений  
2a.1, 2a.2 или 2a.4, а особое значение имеют согласно изобретению те  
20 комбинации, которые содержат соединение 2a.1.

Вышеуказанные антихолинергические средства в некоторых случаях имеют  
хиральные углеродные центры. В подобных случаях предлагаемые в  
изобретении лекарственные комбинации могут содержать антихолинергические  
средства в виде их энантиомеров, смесей энантиомеров или рацематов, при этом  
25 предпочтительно использовать антихолинергические средства в виде чистых  
энантиомеров.

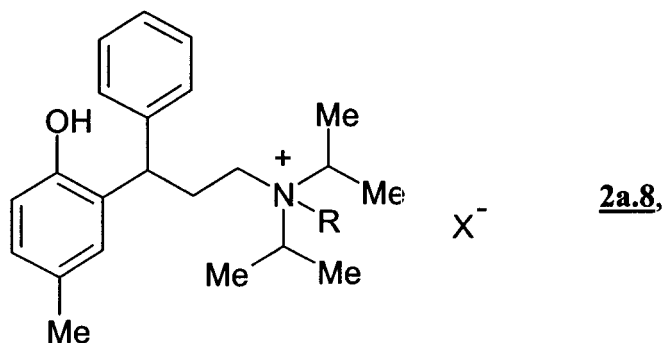
В другом, также предпочтительном варианте осуществления настоящего  
изобретения содержащиеся в предлагаемых в нем лекарственных комбинациях  
антихолинергические средства 2a выбраны из числа солей формулы 2a.7



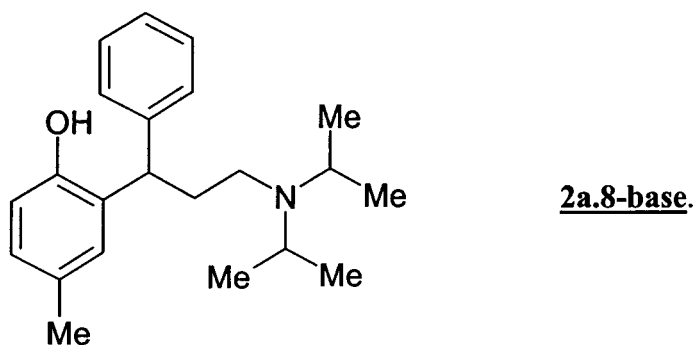
В качестве примера предпочтительных согласно изобретению лекарственных комбинаций из соединений формулы 1 и указанных выше антихолинергических средств 2a.7 можно назвать комбинации, содержащие соединения 1.1 и 2a.7, 1.1 и 2a.7-en, 1.2 и 2a.7, 1.2 и 2a.7-en, 1.3 и 2a.7, 1.3 и 2a.7-en, 1.4 и 2a.7, 1.4 и 2a.7-en, 1.5 и 2a.7, 1.5 и 2a.7-en, 1.6 и 2a.7, 1.6 и 2a.7-en, 1.7 и 2a.7, 1.7 и 2a.7-en, 1.12 и 2a.7, 1.12 и 2a.7-en, 1.14 и 2a.7, 1.14 и 2a.7-en, 1.15 и 2a.7 или 1.15 и 2a.7-en, в каждом случае необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6 или 1.12, а особое значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12. Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны далее те из них, которые в качестве соединения 2a содержат соединение 2a.7-en.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения содержащиеся в предлагаемых в нем лекарственных комбинациях антихолинергические средства 2a выбраны из числа солей формулы 2a.8



в которой R обозначает либо метил (2a.8.1), либо этил (2a.8.2), а X<sup>-</sup> может иметь указанные выше значения. В другом варианте соединения формулы 2a.8 содержится в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях в виде свободного основания 2a.8-base



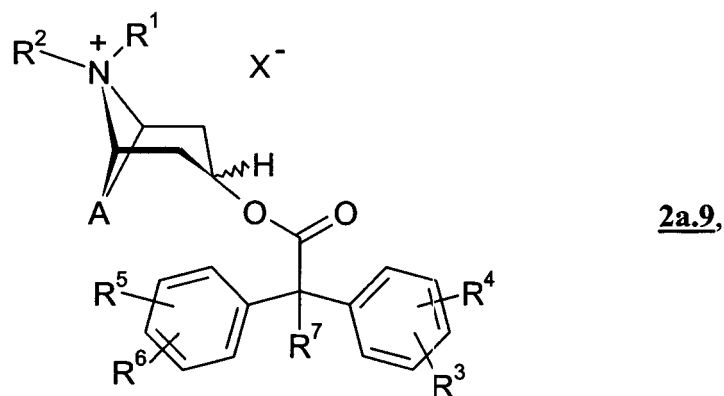
Предлагаемые в изобретении лекарственные комбинации могут содержать антихолинергическое средство формулы 2a.8 (или 2a.8-base) в виде его энантимеров, смесей энантимеров или рацематов. В предпочтительном варианте предлагаемые в изобретении лекарственные комбинации содержат антихолинергические средства формулы 2a.8 (или 2a.8-base) в виде их *R*-энантимеров.

В качестве примера предпочтительных согласно изобретению лекарственных комбинаций из соединений формулы 1 и указанных выше антихолинергических средств 2a.8 можно назвать комбинации, содержащие соединения 1.1 и 2a.8.1, 1.1 и 2a.8.2, 1.2 и 2a.8.1, 1.2 и 2a.8.2, 1.3 и 2a.8.1, 1.3 и 2a.8.2, 1.4 и 2a.8.1, 1.4 и 2a.8.2, 1.5 и 2a.8.1, 1.5 и 2a.8.2, 1.6 и 2a.8.1, 1.6 и 2a.8.2, 1.7 и 2a.8.1, 1.7 и 2a.8.2, 1.12 и 2a.8.1, 1.12 и 2a.8.2, 1.14 и 2a.8.1, 1.14 и 2a.8.2, 1.15 и 2a.8.1 или 1.15 и 2a.8.2, в каждом случае необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6 или 1.12, а особое значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12.

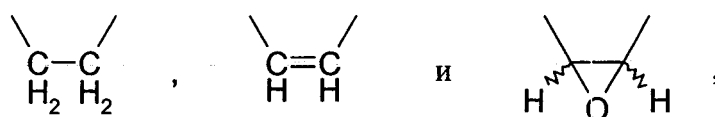
В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения содержащиеся в предлагаемых в нем лекарственных комбинациях антихолинергические средства 2a выбраны из соединений формулы 2a.9





в которой

A обозначает группу с двумя связями, выбранную из



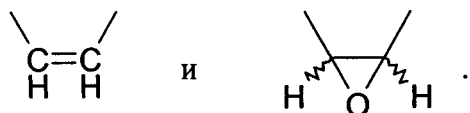
- 5 X<sup>-</sup> обозначает один из указанных выше однозарядных анионов, предпочтительно хлорид, бромид или метансульфонат,
- R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой группу, которая выбрана из метила, этила, *n*-пропила и изопропила и которая необязательно может быть замещена гидроксигруппой или фтором,
- 10 предпочтительно представляют собой незамещенный метил,
- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор, бром, CN, CF<sub>3</sub> или NO<sub>2</sub> и
- R<sup>7</sup> обозначает водород, метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу,
- 15 -CH<sub>2</sub>-F, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-OMe, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe, -CH<sub>2</sub>-OEt, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF<sub>3</sub>, -O-COCF<sub>3</sub>, фтор, хлор или бром.

Соединения формулы **2a.9** известны из уровня техники (WO 02/32899).

- К предпочтительным для применения в предлагаемых в изобретении
- 20 лекарственных комбинациях соединениям формулы **2a.9** относятся те, в которых
- X<sup>-</sup> обозначает бромид,
- R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой метил или этил, предпочтительно метил,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, метил, метилоксигруппу, хлор или фтор и  $R^7$  обозначает водород, метил или фтор.

Особое значение имеют лекарственные комбинации, которые содержат те соединения формулы 2a.9, в которых А обозначает группу с двумя связями, выбранную из



Особое значение имеют далее те лекарственные комбинации, которые наряду с соединением формулы 1 содержат одно из следующих соединений формулы 2a.9:

- метобромид тропенолового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты (2a.9.1),  
метобромид скопинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты (2a.9.2),  
метобромид скопинового эфира 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты (2a.9.3),  
метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты (2a.9.4).

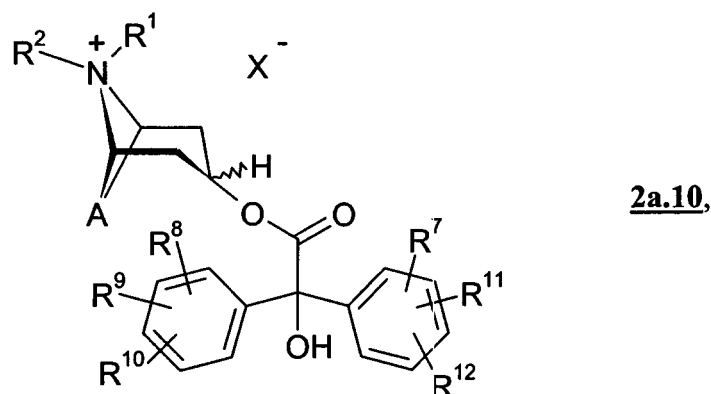
В некоторых случаях соединения формулы 2a.9 могут также содержаться в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях в виде их энантиомеров, смесей их энантиомеров или рацематов, а также в виде их гидратов и/или сольватов.

В качестве примера предпочтительных согласно изобретению лекарственных комбинаций из соединений формулы 1 и указанных выше антихолинергических средств 2a.9 можно назвать комбинации, содержащие соединения 1.1 и 2a.9.1, 1.1 и 2a.9.2, 1.1 и 2a.9.3, 1.1 и 2a.9.4, 1.2 и 2a.9.1, 1.2 и 2a.9.2, 1.2 и 2a.9.3, 1.2 и 2a.9.4, 1.3 и 2a.9.1, 1.3 и 2a.9.2, 1.3 и 2a.9.3, 1.3 и 2a.9.4, 1.4 и 2a.9.1, 1.4 и 2a.9.2, 1.4 и 2a.9.3, 1.4 и 2a.9.4, 1.5 и 2a.9.1, 1.5 и 2a.9.2, 1.5 и 2a.9.3, 1.5 и 2a.9.4, 1.6 и 2a.9.1, 1.6 и 2a.9.2, 1.6 и 2a.9.3, 1.6 и 2a.9.4, 1.7 и 2a.9.1, 1.7 и 2a.9.2, 1.7 и 2a.9.3, 1.7 и 2a.9.4, 1.12 и 2a.9.1, 1.12 и 2a.9.2, 1.12 и 2a.9.3, 1.12 и 2a.9.4, 1.14 и 2a.9.1, 1.14 и 2a.9.2, 1.14 и 2a.9.3, 1.14 и 2a.9.4, 1.15 и 2a.9.1, 1.15 и 2a.9.2, 1.15 и 2a.9.3 или 1.15 и 2a.9.4, в каждом случае необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а

также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6 или 1.12, а особое значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12. Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны далее те из них, которые в качестве соединения 2a.9 содержат одно из соединений 2a.9.1 или 2a.9.2, а особое значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат соединение 2a.9.2.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения содержащиеся в предлагаемых в нем лекарственных комбинациях антихолинергические средства 2a выбраны из соединений формулы 2a.10

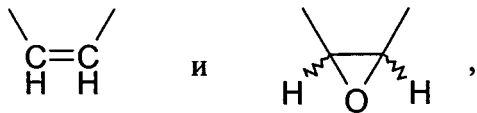


в которой А, X<sup>-</sup>, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут иметь указанные выше значения, а R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор, бром, CN, CF<sub>3</sub> или NO<sub>2</sub>, при этом по меньшей мере один из остатков R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> не может представлять собой водород.

Соединения формулы 2a.10 известны из уровня техники (WO 02/32898).

К предпочтительным для применения в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях соединениям формулы 2a.10 относятся те, в которых

А обозначает группу с двумя связями, выбранную из



X<sup>-</sup> обозначает бромид,

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой метил или этил, предпочтительно метил, и

- 5 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, фтор, хлор или бром, предпочтительно фтор, при этом по меньшей мере один из остатков R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> не может представлять собой водород.

Особое значение имеют те лекарственные комбинации, которые наряду с соединением формулы **1** содержат одно из следующих соединений формулы

**2a.10:**

метобромид тропенолового эфира 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты

**(2a.10.1),**

метобромид скопинового эфира 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты

15 **(2a.10.2),**

метобромид тропенолового эфира 4,4'-дифторбензиловой кислоты **(2a.10.3),**

метобромид скопинового эфира 4,4'-дифторбензиловой кислоты **(2a.10.4),**

метобромид тропенолового эфира 3,3'-дифторбензиловой кислоты **(2a.10.5),**

метобромид скопинового эфира 3,3'-дифторбензиловой кислоты **(2a.10.6).**

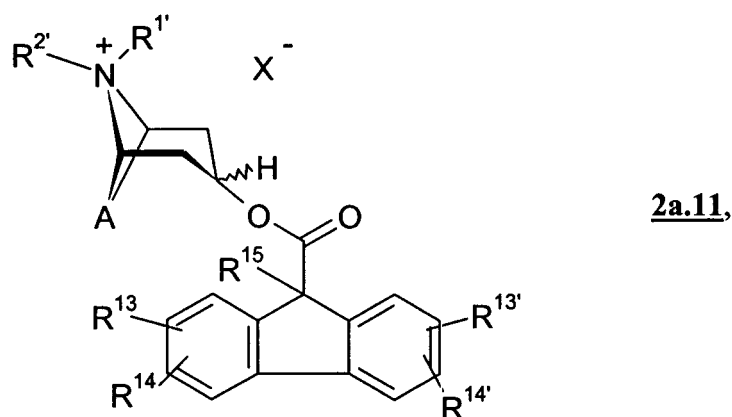
- 20 В некоторых случаях соединения формулы **2a.10** могут также содержаться в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях в виде их энантиомеров, смесей их энантиомеров или рацематов, а также в виде их гидратов и/или сольватов.

- В качестве примера предпочтительных согласно изобретению  
25 лекарственных комбинаций из соединений формулы **1** и указанных выше антихолинергических средств **2a.10** можно назвать комбинации, содержащие соединения **1.1** и **2a.10.1**, **1.1** и **2a.10.2**, **1.1** и **2a.10.3**, **1.1** и **2a.10.4**, **1.1** и **2a.10.5**, **1.1** и **2a.10.6**, **1.2** и **2a.10.1**, **1.2** и **2a.10.2**, **1.2** и **2a.10.3**, **1.2** и **2a.10.4**, **1.2** и **2a.10.5**, **1.2** и **2a.10.6**, **1.3** и **2a.10.1**, **1.3** и **2a.10.2**, **1.3** и **2a.10.3**, **1.3** и **2a.10.4**, **1.3** и **2a.10.5**,  
30 **1.3** и **2a.10.6**, **1.4** и **2a.10.1**, **1.4** и **2a.10.2**, **1.4** и **2a.10.3**, **1.4** и **2a.10.4**, **1.4** и **2a.10.5**, **1.4** и **2a.10.6**, **1.5** и **2a.10.1**, **1.5** и **2a.10.2**, **1.5** и **2a.10.3**, **1.5** и **2a.10.4**, **1.5** и **2a.10.5**,

1.5 и 2a.10.6, 1.6 и 2a.10.1, 1.6 и 2a.10.2, 1.6 и 2a.10.3, 1.6 и 2a.10.4, 1.6 и 2a.10.5,  
1.6 и 2a.10.6, 1.7 и 2a.10.1, 1.7 и 2a.10.2, 1.7 и 2a.10.3, 1.7 и 2a.10.4, 1.7 и 2a.10.5,  
1.7 и 2a.10.6, 1.12 и 2a.10.1, 1.12 и 2a.10.2, 1.12 и 2a.10.3, 1.12 и 2a.10.4, 1.12 и  
2a.10.5, 1.12 и 2a.10.6, 1.14 и 2a.10.1, 1.14 и 2a.10.2, 1.14 и 2a.10.3, 1.14 и  
5 2a.10.4, 1.14 и 2a.10.5, 1.14 и 2a.10.6, 1.15 и 2a.10.1, 1.15 и 2a.10.2, 1.15 и  
2a.10.3, 1.15 и 2a.10.4, 1.15 и 2a.10.5 или 1.15 и 2a.10.6, в каждом случае  
необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также  
необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных  
солей, сольватов и/или гидратов.

10 Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению  
предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат  
одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6 или 1.12, а особое значение имеют согласно  
изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12.  
Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны  
15 далее те из них, которые в качестве соединения 2a.10 содержат одно из  
соединений 2a.10.1, 2a.10.2, 2a.10.3 или 2a.10.4, а особое значение имеют  
согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений  
2a.10.1 или 2a.10.2.

20 В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего  
изобретения содержащиеся в предлагаемых в нем лекарственных комбинациях  
антихолинергические средства 2a выбраны из соединений формулы 2a.11



в которой

A и X<sup>-</sup> могут иметь указанные выше значения, а

25 R<sup>15</sup> обозначает водород, гидроксигруппу, метил, этил, -CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> 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

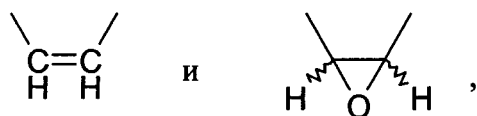
- 5  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{13'}$  и  $R^{14'}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород,  $-C_1$ - $C_4$ алкил,  $-C_1$ - $C_4$ алкилоксигруппу, гидроксигруппу,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ , CN,  $NO_2$  или галоген.

Соединения формулы **2a.11** известны из уровня техники (WO 03/064419).

К предпочтительным для применения в предлагаемых в изобретении

- 10 лекарственных комбинациях соединениям формулы **2a.11** относятся те, в которых

A обозначает группу с двумя связями, выбранную из



$X^-$  обозначает анион, выбранный из хлорида, бромида и метансульфоната, предпочтительно обозначает бромид,

15

$R^{15}$  обозначает гидроксигруппу, метил или фтор, предпочтительно метил или гидроксигруппу,

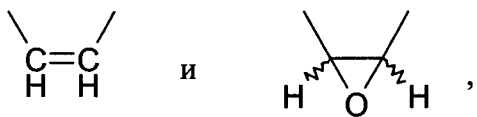
$R^{1'}$  и  $R^{2'}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой

метил или этил, предпочтительно метил, и

- 20  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{13'}$  и  $R^{14'}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  или фтор, предпочтительно водород или фтор.

К наиболее предпочтительным для применения в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях соединениям формулы **2a.11** относятся те, в которых

- 25 A обозначает группу с двумя связями, выбранную из



$X^-$  обозначает бромид,

$R^{15}$  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

$R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{13'}$  и  $R^{14'}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой, водород или фтор.

5 Особое значение имеют те лекарственные комбинации, которые наряду с соединением формулы 1 содержат одно из следующих соединений формулы 2a.11:

метобромид тропенолового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты (2a.11.1),

10 метобромид тропенолового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты (2a.11.2),

метобромид скопинового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты (2a.11.3),

15 метобромид скопинового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты (2a.11.4),

метобромид тропенолового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты (2a.11.5),

метобромид скопинового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты (2a.11.6).

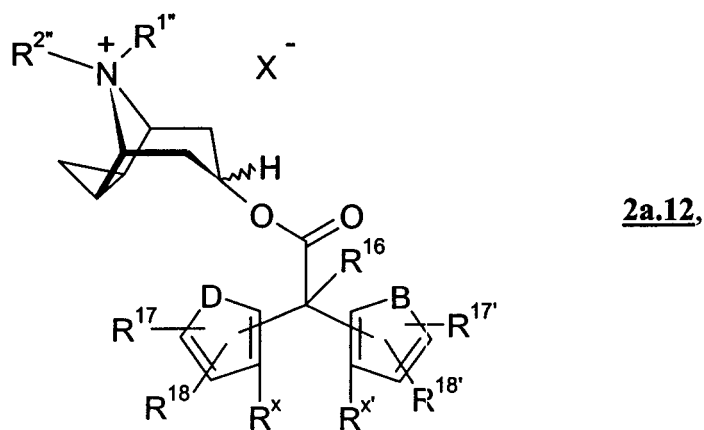
20 Соединения формулы 2a.11 могут также содержаться в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях в виде их энантиомеров, смесей их энантиомеров или рацематов, а также в виде их гидратов и/или сольватов.

В качестве примера предпочтительных согласно изобретению лекарственных комбинаций из соединений формулы 1 и указанных выше  
25 антихолинергических средств 2a.11 можно назвать комбинации, содержащие соединения 1.1 и 2a.11.1, 1.1 и 2a.11.2, 1.1 и 2a.11.3, 1.1 и 2a.11.4, 1.1 и 2a.11.5,  
1.1 и 2a.11.6, 1.2 и 2a.11.1, 1.2 и 2a.11.2, 1.2 и 2a.11.3, 1.2 и 2a.11.4, 1.2 и 2a.11.5,  
1.2 и 2a.11.6, 1.3 и 2a.11.1, 1.3 и 2a.11.2, 1.3 и 2a.11.3, 1.3 и 2a.11.4, 1.3 и 2a.11.5,  
1.3 и 2a.11.6, 1.4 и 2a.11.1, 1.4 и 2a.11.2, 1.4 и 2a.11.3, 1.4 и 2a.11.4, 1.4 и 2a.11.5,  
30 1.4 и 2a.11.6, 1.5 и 2a.11.1, 1.5 и 2a.11.2, 1.5 и 2a.11.3, 1.5 и 2a.11.4, 1.5 и 2a.11.5,  
1.5 и 2a.11.6, 1.6 и 2a.11.1, 1.6 и 2a.11.2, 1.6 и 2a.11.3, 1.6 и 2a.11.4, 1.6 и 2a.11.5,  
1.6 и 2a.11.6, 1.7 и 2a.11.1, 1.7 и 2a.11.2, 1.7 и 2a.11.3, 1.7 и 2a.11.4, 1.7 и 2a.11.5,  
1.7 и 2a.11.6, 1.12 и 2a.11.1, 1.12 и 2a.11.2, 1.12 и 2a.11.3, 1.12 и 2a.11.4, 1.12 и

2a.11.5, 1.12 и 2a.11.6, 1.14 и 2a.11.1, 1.14 и 2a.11.2, 1.14 и 2a.11.3, 1.14 и 2a.11.4, 1.14 и 2a.11.5, 1.14 и 2a.11.6, 1.15 и 2a.11.1, 1.15 и 2a.11.2, 1.15 и 2a.11.3, 1.15 и 2a.11.4, 1.15 и 2a.11.5 или 1.15 и 2a.11.6, в каждом случае  
5 обязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также обязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6 или 1.12, а особое значение имеют согласно  
10 изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12. Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны далее те из них, которые в качестве соединения 2a.11 содержат одно из соединений 2a.11.2, 2a.11.4, 2a.11.5 или 2a.11.6, а особое значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений  
15 2a.11.5 или 2a.11.6.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения содержащиеся в предлагаемых в нем лекарственных комбинациях антихолинергические средства 2a выбраны из соединений формулы 2a.12



20 в которой  $X^-$  может иметь указанные выше значения, а D и B имеют идентичные или различные, предпочтительно идентичные, значения и представляют собой O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CH=CH или N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), R<sup>16</sup> обозначает водород, гидроксигруппу, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилоксигруппу,  
25 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиленгалоген, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиленгалоген, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-OH, -CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилоксигруппу, -O-COC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,



-O-COC<sub>1-4</sub>алкиленгалоген, -C<sub>1-4</sub>алкилен-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -O-COCF<sub>3</sub>  
или галоген,

R<sup>1''</sup> и R<sup>2''</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой

-C<sub>1-5</sub>алкил, который необязательно может быть замещен

5 -C<sub>3-6</sub>циклоалкилом, гидроксигруппой или галогеном, либо

R<sup>1''</sup> и R<sup>2''</sup> совместно обозначают -C<sub>3-5</sub>алкиленовый мостик,

R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>17'</sup> и R<sup>18'</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, -C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub>алкилоксигруппу, гидроксигруппу, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub> или галоген и

10 R<sup>x</sup> и R<sup>x'</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, -C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub>алкилоксигруппу, гидроксигруппу, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub> или галоген либо

R<sup>x</sup> и R<sup>x'</sup> совместно обозначают простую связь или одну из групп с двойной связью O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, N(C<sub>1-4</sub>-алкил), CH(C<sub>1-4</sub>-алкил) или  
15 -C(C<sub>1-4</sub>-алкил)<sub>2</sub>.

Соединения формулы **2a.12** известны из уровня техники (WO 03/064418).

К предпочтительным для применения в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях соединениям формулы **2a.12** относятся те, в которых

20 X<sup>-</sup> обозначает хлорид, бромид или метансульфонат, предпочтительно бромид,

D и B имеют идентичные или различные, предпочтительно идентичные, значения и представляют собой O, S, NH или CH=CH,

R<sup>16</sup> обозначает водород, гидроксигруппу, -C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub>алкилоксигруппу, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, фтор, хлор или бром,

25 R<sup>1''</sup> и R<sup>2''</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой

C<sub>1-4</sub>алкил, который необязательно может быть замещен гидроксигруппой, фтором, хлором или бромом, либо

R<sup>1''</sup> и R<sup>2''</sup> совместно обозначают -C<sub>3-4</sub>алкиленовый мостик,

$R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{17'}$  и  $R^{18'}$  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,  $NO_2$ , фтор, хлор или бром, и

5  $R^x$  и  $R^{x'}$  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,  $NO_2$ , фтор, хлор или бром либо

$R^x$  и  $R^{x'}$  совместно обозначают простую связь или обозначает группу с двумя связями, выбранную из O, S, NH- и  $CH_2$ .

10 К наиболее предпочтительным для применения в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях соединениям формулы 2a.12 относятся те, в которых

$X^-$  обозначает хлорид, бромид или метансульфонат, предпочтительно бромид,

D и B имеют идентичные или различные, предпочтительно идентичные, значения и представляют собой S или  $CH=CH$ ,

15  $R^{16}$  обозначает водород, гидроксигруппу или метил,

$R^{1''}$  и  $R^{2''}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой метил или этил,

$R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{17'}$  и  $R^{18'}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород,  $-CF_3$  или фтор, предпочтительно водород, и

20  $R^x$  и  $R^{x'}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород,  $-CF_3$  или фтор, предпочтительно водород, либо

$R^x$  и  $R^{x'}$  совместно обозначают простую связь или -O-.

25 К наиболее предпочтительным для применения в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях соединениям формулы 2a.12 относятся далее те, в которых

$X^-$  обозначает бромид,

D и B обозначают  $-CH=CH-$ ,

$R^{16}$  обозначает водород, гидроксигруппу или метил,

$R^{1''}$  и  $R^{2''}$  обозначает метил,

$R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{17'}$  и  $R^{18'}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород или фтор, предпочтительно водород, и

$R^x$  и  $R^{x'}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород или фтор, предпочтительно водород, либо

5  $R^x$  и  $R^{x'}$  совместно обозначают простую связь или группу -O-.

Особое значение имеют те лекарственные комбинации, которые наряду с соединением формулы 1 содержат одно из следующих соединений формулы

**2a.12:**

метобромид циклопропилтропинового эфира бензиловой кислоты (**2a.12.1**),

10 метобромид циклопропилтропинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты (**2a.12.2**),

метобромид циклопропилтропинового эфира 9-гидроксиксантен-9-карбоновой кислоты (**2a.12.3**),

15 метобромид циклопропилтропинового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты (**2a.12.4**),

метобромид циклопропилтропинового эфира 9-метилксантен-9-карбоновой кислоты (**2a.12.5**),

метобромид циклопропилтропинового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты (**2a.12.6**),

20 метобромид циклопропилтропинового эфира метилового эфира 4,4'-дифторбензиловой кислоты (**2a.12.7**).

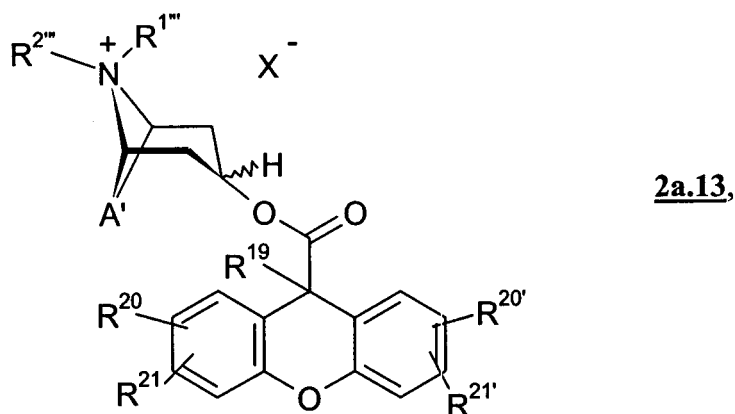
Соединения формулы **2a.12** могут также содержаться в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях в виде их энантиомеров, смесей их энантиомеров или рацематов, а также в виде их гидратов и/или сольватов.

25 В качестве примера предпочтительных согласно изобретению лекарственных комбинаций из соединений формулы 1 и указанных выше антихолинергических средств **2a.12** можно назвать комбинации, содержащие соединения **1.1** и **2a.12.1**, **1.1** и **2a.12.2**, **1.1** и **2a.12.3**, **1.1** и **2a.12.4**, **1.1** и **2a.12.5**, **1.1** и **2a.12.6**, **1.1** и **2a.12.7**, **1.2** и **2a.12.1**, **1.2** и **2a.12.2**, **1.2** и **2a.12.3**, **1.2** и **2a.12.4**, **1.2** и **2a.12.5**, **1.2** и **2a.12.6**, **1.2** и **2a.12.7**, **1.3** и **2a.12.1**, **1.3** и **2a.12.2**, **1.3** и **2a.12.3**, **1.3** и **2a.12.4**, **1.3** и **2a.12.5**, **1.3** и **2a.12.6**, **1.3** и **2a.12.7**, **1.4** и **2a.12.1**, **1.4** и **2a.12.2**, **1.4** и **2a.12.3**, **1.4** и **2a.12.4**, **1.4** и **2a.12.5**, **1.4** и **2a.12.6**, **1.4** и **2a.12.7**, **1.5** и **2a.12.1**, **1.5** и **2a.12.2**, **1.5** и **2a.12.3**, **1.5** и **2a.12.4**, **1.5** и **2a.12.5**, **1.5** и **2a.12.6**, **1.5** и **2a.12.7**,

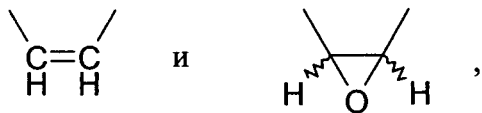
1.6 и 2a.12.1, 1.6 и 2a.12.2, 1.6 и 2a.12.3, 1.6 и 2a.12.4, 1.6 и 2a.12.5, 1.6 и 2a.12.6,  
1.6 и 2a.12.7, 1.7 и 2a.12.1, 1.7 и 2a.12.2, 1.7 и 2a.12.3, 1.7 и 2a.12.4, 1.7 и 2a.12.5,  
1.7 и 2a.12.6, 1.7 и 2a.12.7, 1.12 и 2a.12.1, 1.12 и 2a.12.2, 1.12 и 2a.12.3, 1.12 и  
5 2a.12.4, 1.12 и 2a.12.5, 1.12 и 2a.12.6, 1.12 и 2a.12.7, 1.14 и 2a.12.1, 1.14 и  
2a.12.2, 1.14 и 2a.12.3, 1.14 и 2a.12.4, 1.14 и 2a.12.5, 1.14 и 2a.12.6, 1.14 и  
2a.12.7, 1.15 и 2a.12.1, 1.15 и 2a.12.2, 1.15 и 2a.12.3, 1.15 и 2a.12.4, 1.15 и  
2a.12.5, 1.15 и 2a.12.6 или 1.15 и 2a.12.7, в каждом случае необязательно в виде  
их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также необязательно в виде  
их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или  
10 гидратов.

Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению  
предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат  
одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6 или 1.12, а особое значение имеют согласно  
изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12.  
15 Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны  
далее те из них, которые в качестве соединения 2a.11 содержат одно из  
соединений 2a.12.1, 2a.12.2, 2a.12.5 или 2a.12.7, а особое значение имеют  
согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений  
2a.12.1 или 2a.12.2.

20 В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего  
изобретения содержащиеся в предлагаемых в нем лекарственных комбинациях  
антихолинергические средства 2a выбраны из соединений формулы 2a.13



в которой  
25 X<sup>-</sup> может иметь указанные выше значения, а  
A' обозначает группу с двумя связями, выбранную из



$R^{19}$  обозначает гидроксигруппу, метил, гидроксиметил, этил,  $-CF_3$ ,  $CHF_2$  или фтор,

$R^{1'''}$  и  $R^{2'''}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой

5  $C_1$ - $C_5$ 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

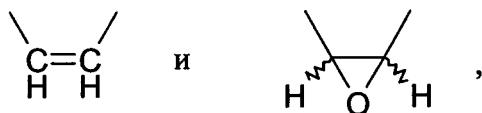
$R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{20'}$  и  $R^{21'}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород,  $-C_1$ - $C_4$ алкил,  $-C_1$ - $C_4$ алкилоксигруппу, гидроксигруппу,  $-CF_3$ ,

10  $-CHF_2$ , CN,  $NO_2$  или галоген.

Соединения формулы **2a.13** известны из уровня техники (WO 03/064417).

К предпочтительным для применения в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях соединениям формулы **2a.13** относятся те, в которых

15  $A'$  обозначает группу с двумя связями, выбранную из



$X^-$  обозначает хлорид, бромид или метансульфонат, предпочтительно бромид,

$R^{19}$  обозначает гидроксигруппу или метил,

$R^{1'''}$  и  $R^{2'''}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой

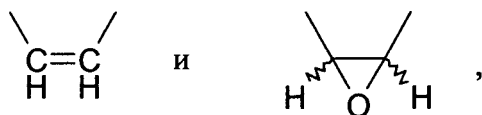
20 метил или этил, предпочтительно метил, и

$R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{20'}$  и  $R^{21'}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  или фтор, предпочтительно водород или фтор.

К наиболее предпочтительным для применения в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях соединениям формулы **2a.13** относятся те, в которых

25

$A'$  обозначает группу с двумя связями, выбранную из



X<sup>-</sup> обозначает бромид,

R<sup>19</sup> обозначает гидроксигруппу или метил, предпочтительно метил,

R<sup>1'''</sup> и R<sup>2'''</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой

5 метил или этил, предпочтительно метил, и

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>3'</sup> и R<sup>4'</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород или фтор.

Особое значение имеют те лекарственные комбинации, которые наряду с соединением формулы **1** содержат одно из следующих соединений формулы

10 **2a.13:**

метобромид тропенолового эфира 9-гидроксиксантен-9-карбоновой кислоты (**2a.13.1**),

метобромид скопинового эфира 9-гидроксиксантен-9-карбоновой кислоты (**2a.13.2**),

15 метобромид тропенолового эфира 9-метилксантен-9-карбоновой кислоты (**2a.13.3**),

метобромид скопинового эфира 9-метилксантен-9-карбоновой кислоты (**2a.13.4**),

20 метобромид тропенолового эфира 9-этилксантен-9-карбоновой кислоты (**2a.13.5**),

метобромид тропенолового эфира 9-дифторметилксантен-9-карбоновой кислоты (**2a.13.6**),

метобромид скопинового эфира 9-гидроксиметилксантен-9-карбоновой кислоты (**2a.13.7**).

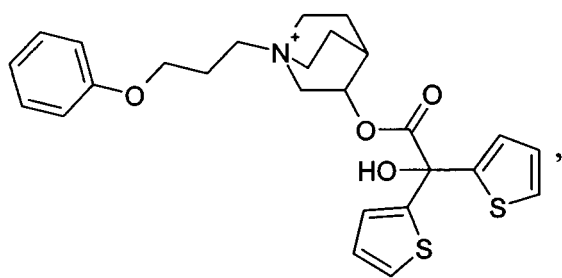
25 Соединения формулы **2a.13** могут также содержаться в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях в виде их энантиомеров, смесей их энантиомеров или рацематов, а также в виде их гидратов и/или сольватов.

В качестве примера предпочтительных согласно изобретению лекарственных комбинаций из соединений формулы **1** и указанных выше  
30 антихолинергических средств **2a.13** можно назвать комбинации, содержащие соединения **1.1** и **2a.13.1**, **1.1** и **2a.13.2**, **1.1** и **2a.13.3**, **1.1** и **2a.13.4**, **1.1** и **2a.13.5**,

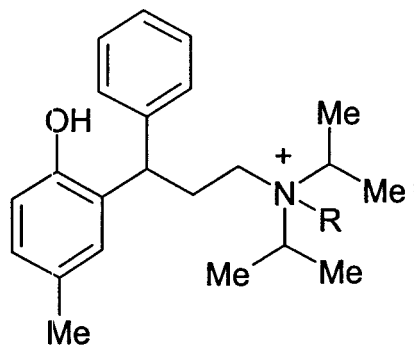
1.1 и 2a.13.6, 1.1 и 2a.13.7, 1.2 и 2a.13.1, 1.2 и 2a.13.2, 1.2 и 2a.13.3, 1.2 и 2a.13.4,  
1.2 и 2a.13.5, 1.2 и 2a.13.6, 1.2 и 2a.13.7, 1.3 и 2a.13.1, 1.3 и 2a.13.2, 1.3 и 2a.13.3,  
1.3 и 2a.13.4, 1.3 и 2a.13.5, 1.3 и 2a.13.6, 1.3 и 2a.13.7, 1.4 и 2a.13.1, 1.4 и 2a.13.2,  
1.4 и 2a.13.3, 1.4 и 2a.13.4, 1.4 и 2a.13.5, 1.4 и 2a.13.6, 1.4 и 2a.13.7, 1.5 и 2a.13.1,  
5 1.5 и 2a.13.2, 1.5 и 2a.13.3, 1.5 и 2a.13.4, 1.5 и 2a.13.5, 1.5 и 2a.13.6, 1.5 и 2a.13.7,  
1.6 и 2a.13.1, 1.6 и 2a.13.2, 1.6 и 2a.13.3, 1.6 и 2a.13.4, 1.6 и 2a.13.5, 1.6 и 2a.13.6,  
1.6 и 2a.13.7, 1.7 и 2a.13.1, 1.7 и 2a.13.2, 1.7 и 2a.13.3, 1.7 и 2a.13.4, 1.7 и 2a.13.5,  
1.7 и 2a.13.6, 1.7 и 2a.13.7, 1.12 и 2a.13.1, 1.12 и 2a.13.2, 1.12 и 2a.13.3, 1.12 и  
2a.13.4, 1.12 и 2a.13.5, 1.12 и 2a.13.6, 1.12 и 2a.13.7, 1.14 и 2a.13.1, 1.14 и  
10 2a.13.2, 1.14 и 2a.13.3, 1.14 и 2a.13.4, 1.14 и 2a.13.5, 1.14 и 2a.13.6, 1.14 и  
2a.13.7, 1.15 и 2a.13.1, 1.15 и 2a.13.2, 1.15 и 2a.13.3, 1.15 и 2a.13.4, 1.15 и  
2a.13.5, 1.15 и 2a.13.6 или 1.15 и 2a.13.7, в каждом случае необязательно в виде  
их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде  
их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или  
15 гидратов.

Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению  
предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат  
одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6 или 1.12, а особое значение имеют согласно  
изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12.  
20 Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны  
далее те из них, которые в качестве соединения 2a.11 содержат одно из  
соединений 2a.13.2, 2a.13.3, 2a.13.4 или 2a.13.5, а особое значение имеют  
согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений  
2a.13.3 или 2a.13.4.

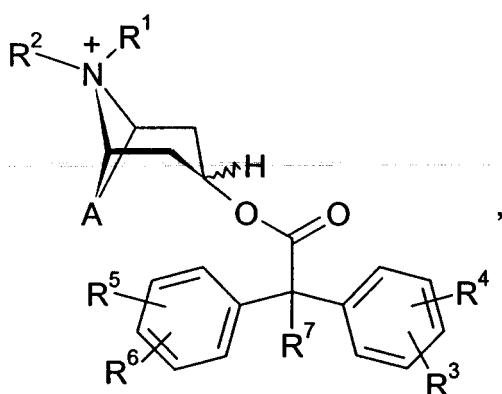
25 В контексте описания настоящего изобретения под упоминаемыми в нем  
антихолинергическими средствами 1' подразумеваются фармакологически  
активные катионы соответствующих солей. Такими катионами являются  
тиотропий (2a.1'), окситропий (2a.2'), флутропий (2a.3'), ипратропий (2a.4'),  
гликопирроний (2a.5'), тропий (2a.6'), а также следующие катионы:



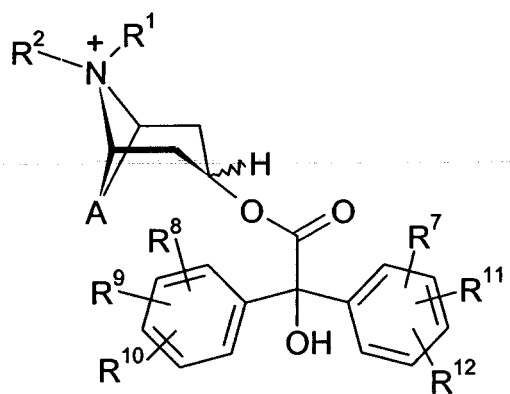
**2a.7'**



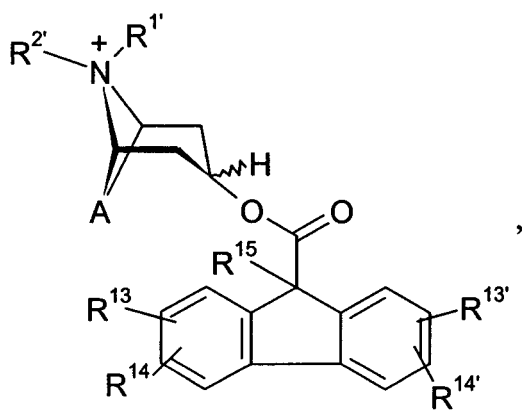
**2a.8'**



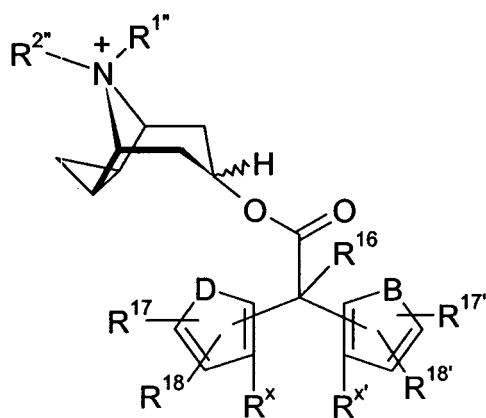
**2a.9'**



**2a.10'**

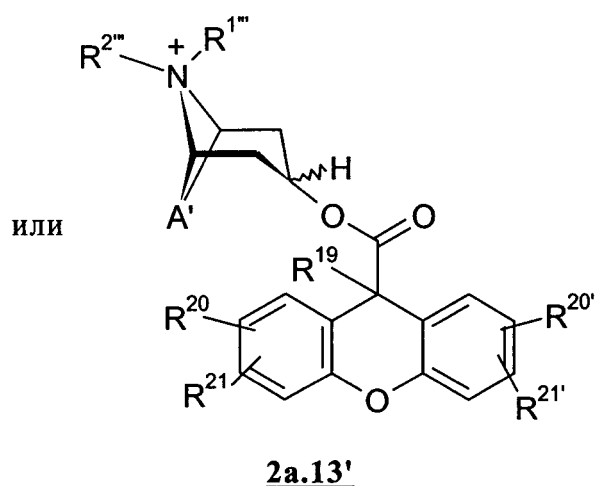


**2a.11'**



**2a.12'**





Другие предпочтительные согласно изобретению лекарственные комбинации наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, формулы **1** содержат в качестве другого действующего вещества один или несколько ингибиторов PDE IV, предпочтительно один ингибитор PDE IV **2b**, необязательно в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В таких лекарственных комбинациях ингибитор PDE IV **2b** предпочтительно выбирать из группы, включающей энпрофиллин, теофиллин, рофлумиласт, арифло (циломиласт), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-дихлор-1-оксопиридин-4-ил)-4-дифторметокси-3-циклопропилметоксибензамид, NCS-613, пумафентин, (-)-*n*-[(4*a*R\*,10*b*S\*)-9-этокси-1,2,3,4,4*a*,10*b*-гексагидро-8-метокси-2-метилбензо[*s*][1,6]нафтиридин-6-ил]-N,N-диизопропилбензамид, (*R*)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксифенил]-2-пирролидон, 3-(циклопентилокси-4-метоксифенил)-1-(4-N'-[N-2-циано-S-метилизотиоуреидо]бензил)-2-пирролидон, *цис*-[4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновую кислоту], 2-карбометокси-4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-он, *цис*-[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-ол], (*R*)-(+)-этил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетат, (*S*)-(-)-этил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетат, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, арофиллин, атизорам, V-11294A, Cl-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(2-тиенил)-9*H*-

пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин и 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(*трет*-бутил)-9*H*-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин, необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

В особенно предпочтительных лекарственных комбинациях ингибитор PDE IV **2b** выбран из группы, включающей энпрофиллин (**2b.1**), рофлумиласт (**2b.2**), арифло (циломиласт) (**2b.3**), AWD-12-281 (GW-842470) (**2b.4**), N-(3,5-дихлор-1-оксопиридин-4-ил)-4-дифторметокси-3-циклопропилметоксибензамид (**2b.5**), T-440 (**2b.6**), T-2585 (**2b.7**), арофиллин (**2b.8**), *цис*-[4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновую кислоту] (**2b.9**), 2-карбометокси-4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-он (**2b.10**), *цис*-[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-ол] (**2b.11**), PD-168787 (**2b.12**), атизорам (**2b.13**), V-11294A (**2b.14**), Cl-1018 (**2b.15**), CDC-801 (**2b.16**), D-22888 (**2b.17**), YM-58997 (**2b.18**), Z-15370 (**2b.19**), 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(2-тиенил)-9*H*-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (**2b.20**) и 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(*трет*-бутил)-9*H*-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (**2b.21**), необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

В наиболее предпочтительных лекарственных комбинациях ингибитор PDE IV **2b** выбран из группы, включающей рофлумиласт (**2b.2**), арифло (циломиласт) (**2b.3**), AWD-12-281 (GW-842470) (**2b.4**), арофиллин (**2b.8**), 2-карбометокси-4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-он (**2b.10**), *цис*-[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-ол] (**2b.11**), атизорам (**2b.13**), Z-15370 (**2b.19**), 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(2-тиенил)-9*H*-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (**2b.20**) и 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(*трет*-бутил)-9*H*-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (**2b.21**), среди которых особое значение придается рофлумиласту (**2b.2**), Z-15370 (**2b.19**) и AWD-12-281 (**2b.4**), необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также необязательно в

виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

Под кислотно-аддитивными солями с фармакологически приемлемыми кислотами, которые в некоторых случаях способны образовывать соединения **2b**,  
5 подразумеваются, например, соли, выбранные из группы, включающей гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидробензоат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат и гидро-*n*-толуолсульфонат, предпочтительно гидрохлорид,  
10 гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрофумарат и гидрометансульфонат.

В качестве примера предпочтительных согласно изобретению лекарственных комбинаций из предпочтительных соединений формулы **1** и указанных выше ингибиторов PDE IV **2b** можно назвать комбинации,  
15 содержащие соединения **1.1** и **2b.1**, **1.1** и **2b.2**, **1.1** и **2b.3**, **1.1** и **2b.4**, **1.1** и **2b.5**, **1.1** и **2b.6**, **1.1** и **2b.7**, **1.1** и **2b.8**, **1.1** и **2b.9**, **1.1** и **2b.10**, **1.1** и **2b.11**, **1.1** и **2b.12**, **1.1** и **2b.13**, **1.1** и **2b.14**, **1.1** и **2b.15**, **1.1** и **2b.16**, **1.1** и **2b.17**, **1.1** и **2b.18**, **1.1** и **2b.19**, **1.1** и **2b.20**, **1.1** и **2b.21**, **1.2** и **2b.1**, **1.2** и **2b.2**, **1.2** и **2b.3**, **1.2** и **2b.4**, **1.2** и **2b.5**, **1.2** и **2b.6**, **1.2** и **2b.7**, **1.2** и **2b.8**, **1.2** и **2b.9**, **1.2** и **2b.10**, **1.2** и **2b.11**, **1.2** и **2b.12**, **1.2** и **2b.13**, **1.2** и **2b.14**, **1.2** и **2b.15**, **1.2** и **2b.16**, **1.2** и **2b.17**, **1.2** и **2b.18**,  
20 **1.2** и **2b.19**, **1.2** и **2b.20**, **1.2** и **2b.21**, **1.3** и **2b.1**, **1.3** и **2b.2**, **1.3** и **2b.3**, **1.3** и **2b.4**, **1.3** и **2b.5**, **1.3** и **2b.6**, **1.3** и **2b.7**, **1.3** и **2b.8**, **1.3** и **2b.9**, **1.3** и **2b.10**, **1.3** и **2b.11**, **1.3** и **2b.12**, **1.3** и **2b.13**, **1.3** и **2b.14**, **1.3** и **2b.15**, **1.3** и **2b.16**, **1.3** и **2b.17**, **1.3** и **2b.18**, **1.3** и **2b.19**, **1.3** и **2b.20**, **1.3** и **2b.21**, **1.4** и **2b.1**, **1.4** и **2b.2**, **1.4** и **2b.3**, **1.4** и **2b.4**,  
25 **1.4** и **2b.5**, **1.4** и **2b.6**, **1.4** и **2b.7**, **1.4** и **2b.8**, **1.4** и **2b.9**, **1.4** и **2b.10**, **1.4** и **2b.11**, **1.4** и **2b.12**, **1.4** и **2b.13**, **1.4** и **2b.14**, **1.4** и **2b.15**, **1.4** и **2b.16**, **1.4** и **2b.17**, **1.4** и **2b.18**, **1.4** и **2b.19**, **1.4** и **2b.20**, **1.4** и **2b.21**, **1.5** и **2b.1**, **1.5** и **2b.2**, **1.5** и **2b.3**, **1.5** и **2b.4**, **1.5** и **2b.5**, **1.5** и **2b.6**, **1.5** и **2b.7**, **1.5** и **2b.8**, **1.5** и **2b.9**, **1.5** и **2b.10**, **1.5** и **2b.11**, **1.5** и **2b.12**, **1.5** и **2b.13**, **1.5** и **2b.14**, **1.5** и **2b.15**, **1.5** и **2b.16**, **1.5** и **2b.17**, **1.5** и **2b.18**,  
30 **1.5** и **2b.19**, **1.5** и **2b.20**, **1.5** и **2b.21**, **1.6** и **2b.1**, **1.6** и **2b.2**, **1.6** и **2b.3**, **1.6** и **2b.4**, **1.6** и **2b.5**, **1.6** и **2b.6**, **1.6** и **2b.7**, **1.6** и **2b.8**, **1.6** и **2b.9**, **1.6** и **2b.10**, **1.6** и **2b.11**, **1.6** и **2b.12**, **1.6** и **2b.13**, **1.6** и **2b.14**, **1.6** и **2b.15**, **1.6** и **2b.16**, **1.6** и **2b.17**, **1.6** и **2b.18**, **1.6** и **2b.19**, **1.6** и **2b.20**, **1.6** и **2b.21**, **1.7** и **2b.1**, **1.7** и **2b.2**, **1.7** и **2b.3**, **1.7** и **2b.4**, **1.7** и **2b.5**, **1.7** и **2b.6**, **1.7** и **2b.7**, **1.7** и **2b.8**, **1.7** и **2b.9**, **1.7** и **2b.10**, **1.7** и **2b.11**, **1.7**

и 2b.12, 1.7 и 2b.13, 1.7 и 2b.14, 1.7 и 2b.15, 1.7 и 2b.16, 1.7 и 2b.17, 1.7 и 2b.18,  
1.7 и 2b.19, 1.7 и 2b.20, 1.7 и 2b.21, 1.12 и 2b.1, 1.12 и 2b.2, 1.12 и 2b.3, 1.12 и  
2b.4, 1.12 и 2b.5, 1.12 и 2b.6, 1.12 и 2b.7, 1.12 и 2b.8, 1.12 и 2b.9, 1.12 и 2b.10,  
1.12 и 2b.11, 1.12 и 2b.12, 1.12 и 2b.13, 1.12 и 2b.14, 1.12 и 2b.15, 1.12 и 2b.16,  
5 1.12 и 2b.17, 1.12 и 2b.18, 1.12 и 2b.19, 1.12 и 2b.20, 1.12 и 2b.21, 1.14 и 2b.1,  
1.14 и 2b.2, 1.14 и 2b.3, 1.14 и 2b.4, 1.14 и 2b.5, 1.14 и 2b.6, 1.14 и 2b.7, 1.14 и  
2b.8, 1.14 и 2b.9, 1.14 и 2b.10, 1.14 и 2b.11, 1.14 и 2b.12, 1.14 и 2b.13, 1.14 и  
2b.14, 1.14 и 2b.15, 1.14 и 2b.16, 1.14 и 2b.17, 1.14 и 2b.18, 1.14 и 2b.19, 1.14 и  
2b.20, 1.14 и 2b.21, 1.15 и 2b.1, 1.15 и 2b.2, 1.15 и 2b.3, 1.15 и 2b.4, 1.15 и 2b.5,  
10 1.15 и 2b.6, 1.15 и 2b.7, 1.15 и 2b.8, 1.15 и 2b.9, 1.15 и 2b.10, 1.15 и 2b.11, 1.15 и  
2b.12, 1.15 и 2b.13, 1.15 и 2b.14, 1.15 и 2b.15, 1.15 и 2b.16, 1.15 и 2b.17, 1.15 и  
2b.18, 1.15 и 2b.19, 1.15 и 2b.20 или 1.15 и 2b.21, в каждом случае необязательно  
в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в  
виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов  
15 и/или гидратов.

Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению  
предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат  
одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6 или 1.12, а особое значение имеют согласно  
изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12.  
20 Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны  
далее те из них, которые в качестве соединения 2b содержат одно из соединений  
2b.2, 2b.3, 2b.4, 2b.8, 2b.10, 2b.11, 2b.13, 2b.19, 2b.20 или 2b.21, а особое  
значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно  
из соединений 2b.2, 2b.4 или 2b.19.

25 Другие предпочтительные согласно изобретению лекарственные  
комбинации наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно  
одним соединением, формулы 1 содержат в качестве другого действующего  
вещества один или несколько стероидов, предпочтительно один стероид 2c,  
необязательно в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными  
30 веществами.

В таких лекарственных комбинациях стероид 2c предпочтительно выбирать  
из группы, включающей преднизолон (2c.1), преднизон (2c.2),  
бутиксокортпропионат (2c.3), RPR-106541 (2c.4), флунисолид (2c.5),  
беклометазон (2c.6), триамцинолон (2c.7), будесонид (2c.8), флутиказон (2c.9),

мометазон (**2с.10**), циклесонид (**2с.11**), рофлепонид (**2с.12**), ST-126 (**2с.13**), дексаметазон (**2с.14**), (*S*)-фторметиловый эфир 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -дифтор-17 $\alpha$ -[(2-фуранилкарбонил)окси]-11 $\beta$ -гидрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 $\beta$ -карботионовой кислоты (**2с.15**), (*S*)-(2-оксотетрагидрофуран-3*S*-иловый) эфир 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -дифтор-11 $\beta$ -гидрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксо-17 $\alpha$ -пропионилоксиандроста-1,4-диен-17 $\beta$ -карботионовой кислоты (**2с.16**) и этипреднолдихлорацетат (BNP-166, **2с.17**), необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их солей и производных, их сольватов и/или гидратов.

10 В особенно предпочтительных лекарственных комбинациях стероид **2с** выбран из группы, включающей флунисолид (**2с.5**), беклометазон (**2с.6**), триамцинолон (**2с.7**), будесонид (**2с.8**), флутиказон (**2с.9**), мометазон (**2с.10**), циклесонид (**2с.11**), рофлепонид (**2с.12**), ST-126 (**2с.13**), дексаметазон (**2с.14**), (*S*)-фторметиловый эфир 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -дифтор-17 $\alpha$ -[(2-фуранилкарбонил)окси]-11 $\beta$ -гидрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 $\beta$ -карботионовой кислоты (**2с.15**), (*S*)-(2-оксотетрагидрофуран-3*S*-иловый) эфир 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -дифтор-11 $\beta$ -гидрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксо-17 $\alpha$ -пропионилоксиандроста-1,4-диен-17 $\beta$ -карботионовой кислоты (**2с.16**) и этипреднолдихлорацетат (**2с.17**), необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также  
15  
20 необязательно в виде их солей и производных, их сольватов и/или гидратов.

В особенно предпочтительных лекарственных комбинациях стероид **2с** выбран из группы, включающей будесонид (**2с.8**), флутиказон (**2с.9**), мометазон (**2с.10**), циклесонид (**2с.11**), (*S*)-фторметиловый эфир 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -дифтор-17 $\alpha$ -[(2-фуранилкарбонил)окси]-11 $\beta$ -гидрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 $\beta$ -карботионовой кислоты (**2с.15**) и этипреднолдихлорацетат (**2с.17**), необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также  
25 необязательно в виде их солей и производных, их сольватов и/или гидратов.

При любом упоминании в настоящем описании стероидов **2с** подразумеваются также их возможно существующие соли или производные, гидраты или сольваты. В качестве примеров возможных солей и производных  
30 стероидов **2с** можно назвать соли с щелочными металлами, такие, например, как натриевые или калиевые соли, сульфобензоаты, фосфаты, изоникотинаты, ацетаты, пропионаты, дигидрофосфаты, пальмитаты, пивалаты или же фууроаты.

В качестве примера предпочтительных согласно изобретению лекарственных комбинаций из предпочтительных соединений формулы 1 и указанных выше стероидов 2с можно назвать комбинации, содержащие соединения 1.1 и 2с.1, 1.1 и 2с.2, 1.1 и 2с.3, 1.1 и 2с.4, 1.1 и 2с.5, 1.1 и 2с.6, 1.1 и 2с.7, 1.1 и 2с.8, 1.1 и 2с.9, 1.1 и 2с.10, 1.1 и 2с.11, 1.1 и 2с.12, 1.1 и 2с.13, 1.1 и 2с.14, 1.1 и 2с.15, 1.1 и 2с.16, 1.1 и 2с.17, 1.2 и 2с.1, 1.2 и 2с.2, 1.2 и 2с.3, 1.2 и 2с.4, 1.2 и 2с.5, 1.2 и 2с.6, 1.2 и 2с.7, 1.2 и 2с.8, 1.2 и 2с.9, 1.2 и 2с.10, 1.2 и 2с.11, 1.2 и 2с.12, 1.2 и 2с.13, 1.2 и 2с.14, 1.2 и 2с.15, 1.2 и 2с.16, 1.2 и 2с.17, 1.3 и 2с.1, 1.3 и 2с.2, 1.3 и 2с.3, 1.3 и 2с.4, 1.3 и 2с.5, 1.3 и 2с.6, 1.3 и 2с.7, 1.3 и 2с.8, 1.3 и 2с.9, 1.3 и 2с.10, 1.3 и 2с.11, 1.3 и 2с.12, 1.3 и 2с.13, 1.3 и 2с.14, 1.3 и 2с.15, 1.3 и 2с.16, 1.3 и 2с.17, 1.4 и 2с.1, 1.4 и 2с.2, 1.4 и 2с.3, 1.4 и 2с.4, 1.4 и 2с.5, 1.4 и 2с.6, 1.4 и 2с.7, 1.4 и 2с.8, 1.4 и 2с.9, 1.4 и 2с.10, 1.4 и 2с.11, 1.4 и 2с.12, 1.4 и 2с.13, 1.4 и 2с.14, 1.4 и 2с.15, 1.4 и 2с.16, 1.4 и 2с.17, 1.5 и 2с.1, 1.5 и 2с.2, 1.5 и 2с.3, 1.5 и 2с.4, 1.5 и 2с.5, 1.5 и 2с.6, 1.5 и 2с.7, 1.5 и 2с.8, 1.5 и 2с.9, 1.5 и 2с.10, 1.5 и 2с.11, 1.5 и 2с.12, 1.5 и 2с.13, 1.5 и 2с.14, 1.5 и 2с.15, 1.5 и 2с.16, 1.5 и 2с.17, 1.6 и 2с.1, 1.6 и 2с.2, 1.6 и 2с.3, 1.6 и 2с.4, 1.6 и 2с.5, 1.6 и 2с.6, 1.6 и 2с.7, 1.6 и 2с.8, 1.6 и 2с.9, 1.6 и 2с.10, 1.6 и 2с.11, 1.6 и 2с.12, 1.6 и 2с.13, 1.6 и 2с.14, 1.6 и 2с.15, 1.6 и 2с.16, 1.6 и 2с.17, 1.7 и 2с.1, 1.7 и 2с.2, 1.7 и 2с.3, 1.7 и 2с.4, 1.7 и 2с.5, 1.7 и 2с.6, 1.7 и 2с.7, 1.7 и 2с.8, 1.7 и 2с.9, 1.7 и 2с.10, 1.7 и 2с.11, 1.7 и 2с.12, 1.7 и 2с.13, 1.7 и 2с.14, 1.7 и 2с.15, 1.7 и 2с.16, 1.7 и 2с.17, 1.12 и 2с.1, 1.12 и 2с.2, 1.12 и 2с.3, 1.12 и 2с.4, 1.12 и 2с.5, 1.12 и 2с.6, 1.12 и 2с.7, 1.12 и 2с.8, 1.12 и 2с.9, 1.12 и 2с.10, 1.12 и 2с.11, 1.12 и 2с.12, 1.12 и 2с.13, 1.12 и 2с.14, 1.12 и 2с.15, 1.12 и 2с.16, 1.12 и 2с.17, 1.14 и 2с.1, 1.14 и 2с.2, 1.14 и 2с.3, 1.14 и 2с.4, 1.14 и 2с.5, 1.14 и 2с.6, 1.14 и 2с.7, 1.14 и 2с.8, 1.14 и 2с.9, 1.14 и 2с.10, 1.14 и 2с.11, 1.14 и 2с.12, 1.14 и 2с.13, 1.14 и 2с.14, 1.14 и 2с.15, 1.14 и 2с.16, 1.14 и 2с.17, 1.15 и 2с.1, 1.15 и 2с.2, 1.15 и 2с.3, 1.15 и 2с.4, 1.15 и 2с.5, 1.15 и 2с.6, 1.15 и 2с.7, 1.15 и 2с.8, 1.15 и 2с.9, 1.15 и 2с.10, 1.15 и 2с.11, 1.15 и 2с.12, 1.15 и 2с.13, 1.15 и 2с.14, 1.15 и 2с.15, 1.15 и 2с.16 или 1.15 и 2с.17, в каждом случае необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6 или 1.12, а особое значение имеют согласно

изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12. Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны далее те из них, которые в качестве соединения 2c содержат одно из соединений 2c.5, 2c.6, 2c.7, 2c.8, 2c.9, 2c.10, 2c.11, 2c.12, 2c.13, 2c.14, 2c.15, 2c.16 или 2c.17, а особое значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 2c.8, 2c.9, 2c.10, 2c.11, 2c.15 или 2c.17.

Другие предпочтительные согласно изобретению лекарственные комбинации наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, формулы 1 содержат в качестве другого действующего вещества один или несколько антагонистов LTD4, предпочтительно один антагонист LTD4 2d, необязательно в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В таких лекарственных комбинациях антагонист LTD4 2d предпочтительно выбирать из группы, включающей монтелукаст (2d.1), 1-(((R)-(3-(2-(6,7-дифтор-2-хинолинил)этилен)фенил)-3-(2-(2-гидрокси-2-пропил)фенил)тио)метилциклопропануксусную кислоту (2d.2), 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-дихлортиено[3,2-b]пиридин-5-ил)-(E)-этилен)фенил)-3-(2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил)пропил)тио)метил)циклопропануксусную кислоту (2d.3), пранлукаст (2d.4), зафирлукаст (2d.5), [2-[[2-(4-метил-бутил-2-тиазолил)-5-бензофуранил]оксиметил]фенил]уксусную кислоту (2d.6), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8), MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), VUF-5078 (2d.10), VUF-K-8707 (2d.11) и L-733321 (2d.12), необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров и необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, а также необязательно в виде их солей и производных, их сольватов и/или гидратов.

В предпочтительных лекарственных комбинациях антагонист LTD4 2d выбран из группы, включающей монтелукаст (2d.1), пранлукаст (2d.4), зафирлукаст (2d.5), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8), MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), VUF-5078 (2d.10), VUF-K-8707 (2d.11) и L-733321 (2d.12), необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров и необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, а также необязательно в виде их солей и производных, их сольватов и/или гидратов.

В особенно предпочтительных лекарственных комбинациях антагонист LTD4 2d выбран из группы, включающей монтелукаст (2d.1), пранлукаст (2d.4), зафирлукаст (2d.5), MCC-847 (ZD-3523) (2d.7), MN-001 (2d.8) и MEN-91507 (LM-1507) (2d.9), среди которых особенно предпочтительны монтелукаст (2d.1), пранлукаст (2d.4) и зафирлукаст (2d.5), необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров и необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, а также необязательно в виде их солей и производных, их сольватов и/или гидратов.

Под кислотно-аддитивными солями с фармакологически приемлемыми кислотами, которые в некоторых случаях способны образовывать соединения 2d, подразумеваются, например, соли, выбранные из группы, включающей гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидробензоат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат и гидро-*n*-толуолсульфонат, предпочтительно гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрофумарат и гидрометансульфонат. Под солями или производными, которые в некоторых случаях способны образовывать соединения 2d, подразумеваются, например, соли с щелочными металлами, такие, например, как натриевые или калиевые соли, соли с щелочноземельными металлами, сульфобензоаты, фосфаты, изоникотинаты, ацетаты, пропионаты, дигидрофосфаты, пальмитаты, пивалаты или же фууроаты.

В качестве примера предпочтительных согласно изобретению лекарственных комбинаций из предпочтительных соединений формулы 1 и указанных выше антагонистов LTD4 2d можно назвать комбинации, содержащие соединения 1.1 и 2d.1, 1.1 и 2d.2, 1.1 и 2d.3, 1.1 и 2d.4, 1.1 и 2d.5, 1.1 и 2d.6, 1.1 и 2d.7, 1.1 и 2d.8, 1.1 и 2d.9, 1.1 и 2d.10, 1.1 и 2d.11, 1.1 и 2d.12, 1.2 и 2d.1, 1.2 и 2d.2, 1.2 и 2d.3, 1.2 и 2d.4, 1.2 и 2d.5, 1.2 и 2d.6, 1.2 и 2d.7, 1.2 и 2d.8, 1.2 и 2d.9, 1.2 и 2d.10, 1.2 и 2d.11, 1.2 и 2d.12, 1.3 и 2d.1, 1.3 и 2d.2, 1.3 и 2d.3, 1.3 и 2d.4, 1.3 и 2d.5, 1.3 и 2d.6, 1.3 и 2d.7, 1.3 и 2d.8, 1.3 и 2d.9, 1.3 и 2d.10, 1.3 и 2d.11, 1.3 и 2d.12, 1.4 и 2d.1, 1.4 и 2d.2, 1.4 и 2d.3, 1.4 и 2d.4, 1.4 и 2d.5, 1.4 и 2d.6, 1.4 и 2d.7, 1.4 и 2d.8, 1.4 и 2d.9, 1.4 и 2d.10, 1.4 и 2d.11, 1.4 и 2d.12, 1.5 и 2d.1, 1.5 и 2d.2, 1.5 и 2d.3, 1.5 и 2d.4, 1.5 и 2d.5, 1.5 и 2d.6, 1.5 и 2d.7, 1.5 и 2d.8, 1.5 и 2d.9, 1.5 и 2d.10, 1.5 и 2d.11, 1.5 и 2d.12, 1.6 и 2d.1, 1.6 и 2d.2, 1.6 и 2d.3, 1.6 и 2d.4,



1.6 и 2d.5, 1.6 и 2d.6, 1.6 и 2d.7, 1.6 и 2d.8, 1.6 и 2d.9, 1.6 и 2d.10, 1.6 и 2d.11, 1.6 и 2d.12, 1.7 и 2d.1, 1.7 и 2d.2, 1.7 и 2d.3, 1.7 и 2d.4, 1.7 и 2d.5, 1.7 и 2d.6, 1.7 и 2d.7, 1.7 и 2d.8, 1.7 и 2d.9, 1.7 и 2d.10, 1.7 и 2d.11, 1.7 и 2d.12, 1.12 и 2d.1, 1.12 и 2d.2, 1.12 и 2d.3, 1.12 и 2d.4, 1.12 и 2d.5, 1.12 и 2d.6, 1.12 и 2d.7, 1.12 и 2d.8,  
5 1.12 и 2d.9, 1.12 и 2d.10, 1.12 и 2d.11, 1.12 и 2d.12, 1.14 и 2d.1, 1.14 и 2d.2, 1.14 и 2d.3, 1.14 и 2d.4, 1.14 и 2d.5, 1.14 и 2d.6, 1.14 и 2d.7, 1.14 и 2d.8, 1.14 и 2d.9, 1.14 и 2d.10, 1.14 и 2d.11, 1.14 и 2d.12, 1.15 и 2d.1, 1.15 и 2d.2, 1.15 и 2d.3, 1.15 и 2d.4, 1.15 и 2d.5, 1.15 и 2d.6, 1.15 и 2d.7, 1.15 и 2d.8, 1.15 и 2d.9, 1.15 и 2d.10, 1.15 и 2d.11 или 1.15 и 2d.12, в каждом случае необязательно в виде их  
10 рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат  
15 одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6 или 1.12, а особое значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12. Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны далее те из них, которые в качестве соединения 2d содержат одно из соединений 2d.1, 2d.4, 2d.5, 2d.7, 2d.8, 2d.9, 2d.10, 2d.11 или 2d.12, особое значение имеют  
20 согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 2d.1, 2d.4, 2d.5, 2d.7, 2d.8 или 2d.9, а наиболее важное значение имеют те комбинации, которые содержат одно из соединений 2d.1, 2d.4 или 2d.5.

Другие предпочтительные согласно изобретению лекарственные комбинации наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно  
25 одним соединением, формулы 1 содержат в качестве другого действующего вещества один или несколько ингибиторов EGFR, предпочтительно один ингибитор EGFR 2e, необязательно в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В таких лекарственных комбинациях ингибитор EGFR 2e выбран,  
30 например, из группы, включающей 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-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-циклопентилоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6- {[4-((*R*)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-  
5 {[4-((*R*)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(*S*)-(тетрагидрофуран-3-ил)окси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6- {[4-((*R*)-2-метоксиметил-6-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-((*S*)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-  
10 фторфенил)амино]-6-({4-[*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6- {[4-(*N,N*-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилоксихиназолин, 4-[(*R*)-(1-фенилэтил)амино]-6- {[4-(*N,N*-бис-(2-метоксиэтил)амино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-  
15 циклопропилметоксихиназолин, 4-[(*R*)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-этиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(*R*)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-  
20 циклопропилметоксихиназолин, 4-[(*R*)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[*N*-(тетрагидропиран-4-ил)-*N*-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6- {[4-(*N,N*-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-((*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6- {[4-(*N,N*-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-((*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин, 4-  
25 [(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопентилоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6- {[4-(*N*-циклопропил-*N*-метиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6- {[4-(*N,N*-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(*R*)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6- {[4-(*N,N*-  
30 диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(*S*)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(морфолин-4-ил)-пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин, 4-[(*R*)-(1-

фенилэтил)амино]-6-(4-гидроксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин, 3-циано-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}}-7-этоксихинолин, 4-{{3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]амино}}-6-(5-{{(2-метансульфонилэтил)амино}метил}фуран-2-ил)хиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{{4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}}-7-[(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N,N-бис-(2-метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-[(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{{4-(5,5-диметил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}}хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-[(R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-6-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{2-[4-(2-оксоморфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]этокси}}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(*трет*-бутилоксикарбонил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-аминоциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-метансульфонаминоциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-3-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{1-[(метоксиметил)карбонил]пиперидин-4-илокси}}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(пиперидин-3-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(2-ацетиламиноэтил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-этоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-7-гидроксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-

{*транс*-4-[(диметиламино)сульфониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*транс*-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*транс*-4-[(морфолин-4-ил)сульфониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-ацетиламиноэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-метансульфониламиноэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(пиперидин-1-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-аминокарбонилметилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(тетрагидропиран-4-ил)карбонил]-N-метиламино} циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино} циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(морфолин-4-ил)сульфонил]-N-метиламино} циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-этансульфониламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-илокси]-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-ацетиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-[1-(*трет*-бутилоксикарбонил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(пиперидин-1-ил)карбонил]-N-метиламино} циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-N-метиламино} циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*цис*-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-

илокси}-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-ацетилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-изопропилоксикарбонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-метиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*цис*-4-[N-(2-метоксиацетил)-N-метиламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(пиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-[1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(*цис*-2,6-диметилморфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(2-метилморфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(*S,S*)-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(N-метил-N-2-метоксиэтиламино)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-этилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(2-метоксиэтил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(3-метоксипропил-амино)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[(*цис*-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[(*цис*-4-(N-ацетил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-метиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[(*транс*-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-диметиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино}циклогексан-1-илокси)-7-

метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-цианопиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, цетуксимаб, трастузумаб, АВХ-EGF и Mab ICR-62, 5  
необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также  
необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных  
солей, их сольватов и/или гидратов.

В таких лекарственных комбинациях ингибитор EGFR 2e предпочтительно  
10  
выбирать из группы, включающей 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-  
(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,  
4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-  
ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-  
{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-  
15  
циклопропилметоксихиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-  
ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопентилоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-  
фторфенил)амино]-6-{{4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-  
ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-  
{{4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-[(S)-  
20  
(тетрагидрофуран-3-ил)окси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-  
((R)-2-метоксиметил-6-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-  
циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-((S)-6-  
метил-2-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-  
фторфенил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-  
ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-  
25  
{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-  
циклопентилоксихиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{{4-(N,N-бис-(2-  
метоксиэтил)амино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-  
циклопропилметоксихиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(2-  
метоксиэтил)-N-этиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-  
30  
циклопропилметоксихиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(2-  
метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-  
циклопропилметоксихиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-  
(тетрагидропиран-4-ил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-

циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин, 4-  
5 [(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопентилоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N-циклопропил-N-метиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-  
10 [(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(морфолин-4-ил)пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин, 4-[(R)-(1-  
15 фенилэтил)амино]-6-(4-гидроксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин, 3-циано-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-этоксихинолин, 4-{[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]амино}-6-(5-{[(2-метансульфонилэтил)амино]метил}фуран-2-ил)хиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-  
20 ил]амино}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N,N-бис-(2-метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-[(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{[4-(5,5-диметил-2-  
25 оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-[(R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-  
30 6-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{2-[4-(2-оксоморфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]этокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(*трет*-бутилоксикарбонил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-аминоциклогексан-1-илокси)-7-

- метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-метансульфониламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-3-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-
- 5 метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(метоксиметил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(пиперидин-3-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(2-
- 10 ацетиламиноэтил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-этоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-((*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси)-7-гидроксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-
- 15 {*транс*-4-[(диметиламино)сульфониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*транс*-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*транс*-4-[(морфолин-4-ил)сульфониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-
- 20 (тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-ацетиламиноэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-метансульфониламиноэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(пиперидин-1-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-аминокарбонилметилпиперидин-4-илокси)-7-
- 25 метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(тетрагидропиран-4-ил)карбонил]-N-метиламино}циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино}циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(морфолин-4-ил)сульфонил]-N-метиламино}циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-
- 30 фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-этансульфониламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-этоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-(2-



- метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-илокси]-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-ацетиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-[1-(*трет*-
- 5 бутилоксикарбонил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(пиперидин-1-ил)карбонил]-N-метиламино} циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-N-
- 10 метиламино} циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*цис*-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-
- 15 илокси}-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-ацетилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7(2-
- 20 метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-изопропилоксикарбонил)пиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-метиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*цис*-4-[N-(2-метоксиацетил)-N-метиламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-
- 25 [(3-этинилфенил)амино]-6-(пиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-[1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(*цис*-2,6-диметилморфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-
- 30 4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(2-метилморфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(*S,S*)-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(N-метил-N-2-метоксиэтиламино)карбонил]пиперидин-

4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-этилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(2-метоксиэтил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(3-метоксипропил-амино)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[*цис*-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[*цис*-4-(N-ацетил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-метиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[*транс*-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-диметиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино}циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-[(*S*)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-цианопиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин и цетуксимаб, необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, их сольватов и/или гидратов.

В предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях особенно предпочтительно использовать ингибиторы EGFR 2a, выбранные из группы, включающей 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-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-циклопентилоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-((*R*)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(*S*)-(тетрагидрофуран-3-ил)окси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-((*S*)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(*R*)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(тетрагидропиран-4-ил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-

- циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопентилоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-[(R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-(4-гидроксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин, 3-циано-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-этоксихинолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{{4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-[(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{{4-(5,5-диметил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{2-[4-(2-оксоморфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]этокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-аминоциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-метансульфониламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-3-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(пиперидин-3-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{1-(2-ацетиламиноэтил)пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-этоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{*транс*-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{1-[(пиперидин-1-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино}циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-этансульфониламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-илокси}-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-

[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(пиперидин-1-ил)карбонил]-N-метиламино}циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*цис*-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-ацетилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(N-метил-N-2-метоксиэтил)амино]карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-этилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-*цис*-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-*цис*-4-(N-ацетил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-метиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-*транс*-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино}циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-цианопиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин и 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(2-метоксиэтил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, их сольватов и/или гидратов.

Наиболее предпочтительные лекарственные комбинации содержат в качестве ингибиторов EGFR 2e соединения, выбранные из группы, включающей

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметоксихиназолин (2e.1),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-3-ил)окси]хиназолин  
5 (2e.2),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-((S)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-метоксихиназолин (2e.3),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин (2e.4),

10 4-[(3-этинилфенил)амино]-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин (2e.5),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин (2e.6),

4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{[4-(5,5-диметил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}хиназолин (2e.7),

15 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-метансульфониламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин (2e.8),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-3-илокси)-7-метоксихиназолин (2e.9),

20 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин (2e.10),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин (2e.11),

4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-ацетилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин (2e.12),

25 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин (2e.13),

4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин (2e.14),

30 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин (2e.15),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(2-метоксиэтил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин (2e.16),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[*цис*-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин (2e.17),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[*цис*-4-(N-ацетил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин (**2e.18**),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-метиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин (**2e.19**),

5 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[*транс*-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин (**2e.20**),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-диметиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин (**2e.21**),

10 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино}циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин (**2e.22**),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-[(*S*)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин (**2e.23**),

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин (**2e.24**) и

15 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-цианопиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин (**2e.25**),

необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, их сольватов и/или гидратов.

20 Под кислотно-аддитивными солями с фармакологически приемлемыми кислотами, которые в некоторых случаях способны образовывать соединения **2e**, подразумеваются, например, соли, выбранные из группы, включающей гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидробензоат, 25 гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат и гидро-*n*-толуолсульфонат, предпочтительно гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрофумарат и гидрометансульфонат.

В качестве примера предпочтительных согласно изобретению 30 лекарственных комбинаций из предпочтительных соединений формулы **1** и указанных выше ингибиторов EGFR **2e** можно назвать комбинации, содержащие соединения **1.1** и **2e.1**, **1.1** и **2e.2**, **1.1** и **2e.3**, **1.1** и **2e.4**, **1.1** и **2e.5**, **1.1** и **2e.6**, **1.1** и **2e.7**, **1.1** и **2e.8**, **1.1** и **2e.9**, **1.1** и **2e.10**, **1.1** и **2e.11**, **1.1** и **2e.12**, **1.1** и **2e.13**, **1.1** и **2e.14**, **1.1** и **2e.15**, **1.1** и **2e.16**, **1.1** и **2e.17**, **1.1** и **2e.18**, **1.1** и **2e.19**, **1.1** и **2e.20**, **1.1**

и 2е.21, 1.1 и 2е.22, 1.1 и 2е.23, 1.1 и 2е.24, 1.1 и 2е.25, 1.2 и 2е.1, 1.2 и 2е.2, 1.2 и 2е.3, 1.2 и 2е.4, 1.2 и 2е.5, 1.2 и 2е.6, 1.2 и 2е.7, 1.2 и 2е.8, 1.2 и 2е.9, 1.2 и 2е.10, 1.2 и 2е.11, 1.2 и 2е.12, 1.2 и 2е.13, 1.2 и 2е.14, 1.2 и 2е.15, 1.2 и 2е.16, 1.2 и 2е.17, 1.2 и 2е.18, 1.2 и 2е.19, 1.2 и 2е.20, 1.2 и 2е.21, 1.2 и 2е.22, 1.2 и 2е.23, 1.2 и 2е.24, 1.2 и 2е.25, 1.3 и 2е.1, 1.3 и 2е.2, 1.3 и 2е.3, 1.3 и 2е.4, 1.3 и 2е.5, 1.3 и 2е.6, 1.3 и 2е.7, 1.3 и 2е.8, 1.3 и 2е.9, 1.3 и 2е.10, 1.3 и 2е.11, 1.3 и 2е.12, 1.3 и 2е.13, 1.3 и 2е.14, 1.3 и 2е.15, 1.3 и 2е.16, 1.3 и 2е.17, 1.3 и 2е.18, 1.3 и 2е.19, 1.3 и 2е.20, 1.3 и 2е.21, 1.3 и 2е.22, 1.3 и 2е.23, 1.3 и 2е.24, 1.3 и 2е.25, 1.4 и 2е.1, 1.4 и 2е.2, 1.4 и 2е.3, 1.4 и 2е.4, 1.4 и 2е.5, 1.4 и 2е.6, 1.4 и 2е.7, 1.4 и 2е.8, 1.4 и 2е.9, 1.4 и 2е.10, 1.4 и 2е.11, 1.4 и 2е.12, 1.4 и 2е.13, 1.4 и 2е.14, 1.4 и 2е.15, 1.4 и 2е.16, 1.4 и 2е.17, 1.4 и 2е.18, 1.4 и 2е.19, 1.4 и 2е.20, 1.4 и 2е.21, 1.4 и 2е.22, 1.4 и 2е.23, 1.4 и 2е.24, 1.4 и 2е.25, 1.5 и 2е.1, 1.5 и 2е.2, 1.5 и 2е.3, 1.5 и 2е.4, 1.5 и 2е.5, 1.5 и 2е.6, 1.5 и 2е.7, 1.5 и 2е.8, 1.5 и 2е.9, 1.5 и 2е.10, 1.5 и 2е.11, 1.5 и 2е.12, 1.5 и 2е.13, 1.5 и 2е.14, 1.5 и 2е.15, 1.5 и 2е.16, 1.5 и 2е.17, 1.5 и 2е.18, 1.5 и 2е.19, 1.5 и 2е.20, 1.5 и 2е.21, 1.5 и 2е.22, 1.5 и 2е.23, 1.5 и 2е.24, 1.5 и 2е.25, 1.6 и 2е.1, 1.6 и 2е.2, 1.6 и 2е.3, 1.6 и 2е.4, 1.6 и 2е.5, 1.6 и 2е.6, 1.6 и 2е.7, 1.6 и 2е.8, 1.6 и 2е.9, 1.6 и 2е.10, 1.6 и 2е.11, 1.6 и 2е.12, 1.6 и 2е.13, 1.6 и 2е.14, 1.6 и 2е.15, 1.6 и 2е.16, 1.6 и 2е.17, 1.6 и 2е.18, 1.6 и 2е.19, 1.6 и 2е.20, 1.6 и 2е.21, 1.6 и 2е.22, 1.6 и 2е.23, 1.6 и 2е.24, 1.6 и 2е.25, 1.7 и 2е.1, 1.7 и 2е.2, 1.7 и 2е.3, 1.7 и 2е.4, 1.7 и 2е.5, 1.7 и 2е.6, 1.7 и 2е.7, 1.7 и 2е.8, 1.7 и 2е.9, 1.7 и 2е.10, 1.7 и 2е.11, 1.7 и 2е.12, 1.7 и 2е.13, 1.7 и 2е.14, 1.7 и 2е.15, 1.7 и 2е.16, 1.7 и 2е.17, 1.7 и 2е.18, 1.7 и 2е.19, 1.7 и 2е.20, 1.7 и 2е.21, 1.7 и 2е.22, 1.7 и 2е.23, 1.7 и 2е.24, 1.7 и 2е.25, 1.12 и 2е.1, 1.12 и 2е.2, 1.12 и 2е.3, 1.12 и 2е.4, 1.12 и 2е.5, 1.12 и 2е.6, 1.12 и 2е.7, 1.12 и 2е.8, 1.12 и 2е.9, 1.12 и 2е.10, 1.12 и 2е.11, 1.12 и 2е.12, 1.12 и 2е.13, 1.12 и 2е.14, 1.12 и 2е.15, 1.12 и 2е.16, 1.12 и 2е.17, 1.12 и 2е.18, 1.12 и 2е.19, 1.12 и 2е.20, 1.12 и 2е.21, 1.12 и 2е.22, 1.12 и 2е.23, 1.12 и 2е.24, 1.12 и 2е.25, 1.14 и 2е.1, 1.14 и 2е.2, 1.14 и 2е.3, 1.14 и 2е.4, 1.14 и 2е.5, 1.14 и 2е.6, 1.14 и 2е.7, 1.14 и 2е.8, 1.14 и 2е.9, 1.14 и 2е.10, 1.14 и 2е.11, 1.14 и 2е.12, 1.14 и 2е.13, 1.14 и 2е.14, 1.14 и 2е.15, 1.14 и 2е.16, 1.14 и 2е.17, 1.14 и 2е.18, 1.14 и 2е.19, 1.14 и 2е.20, 1.14 и 2е.21, 1.14 и 2е.22, 1.14 и 2е.23, 1.14 и 2е.24, 1.14 и 2е.25, 1.15 и 2е.1, 1.15 и 2е.2, 1.15 и 2е.3, 1.15 и 2е.4, 1.15 и 2е.5, 1.15 и 2е.6, 1.15 и 2е.7, 1.15 и 2е.8, 1.15 и 2е.9, 1.15 и 2е.10, 1.15 и 2е.11, 1.15 и 2е.12, 1.15 и 2е.13, 1.15 и 2е.14, 1.15 и 2е.15, 1.15 и 2е.16, 1.15 и 2е.17, 1.15 и 2е.18, 1.15 и 2е.19, 1.15 и 2е.20, 1.15 и 2е.21, 1.15 и 2е.22, 1.15 и 2е.23, 1.15 и 2е.24, 1.15 или 1.15 и

2e.25, в каждом случае необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению

5 предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6 или 1.12, а особое значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12. Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны  
10 далее те из них, которые в качестве соединения 2e содержат одно из соединений 2e.1, 2e.2, 2e.3, 2e.4, 2e.10, 2e.11, 2e.14, 2e.16, 2e.17, 2e.18, 2e.19, 2e.20, 2e.21, 2e.22, 2e.23, 2e.24 или 2e.25, а особое значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 2e.2, 2e.3 или 2e.4.

Настоящее изобретение не ограничено предлагаемыми в нем комбинациями действующих веществ только двух типов, т.е. лекарственными комбинациями из  
15 соединений формулы 1 и по меньшей мере одного другого действующего вещества 2 одного типа. Частично рассмотренные выше в качестве примеров комбинации, которые наряду с соединением формулы 1 содержат одно другое действующее вещество 2, могут также содержать третье или третье и четвертое, предпочтительно третье, действующее вещество, которое также выбрано из  
20 приведенной выше группы антихолинергических средств (2a), ингибиторов PDE IV (2b), стероидов (2c), антагонистов LTD4 (2d) и ингибиторов EGFR (2e).

Особенно предпочтительные комбинации, которые наряду с соединением формулы 1 содержат два других действующих вещества, выбраны среди  
25 приведенных ниже комбинаций действующих веществ. Речь при этом идет о лекарственных комбинациях, которые, например, могут содержать:

А) соединение формулы 1, антихолинергическое средство (2a), ингибитор PDE IV (2b);

Б) соединение формулы 1, антихолинергическое средство (2a), стероид (2c);

30 В) соединение формулы 1, антихолинергическое средство (2a), антагонист LTD4 (2d);

Г) соединение формулы 1, антихолинергическое средство (2a), ингибитор EGFR (2e);

Д) соединение формулы 1, ингибитор PDE IV (2b), стероид (2c);



Е) соединение формулы 1, ингибитор PDE IV (2b), антагонист LTD4 (2d);

Ж) соединение формулы 1, ингибитор PDE IV (2b), ингибитор EGFR (2e);

З) соединение формулы 1, стероид (2c), антагонист LTD4 (2d);

И) соединение формулы 1, стероид (2c), ингибитор EGFR (2e);

5 К) соединение формулы 1, антагонист LTD4 (2d), ингибитор EGFR (2e).

Наиболее предпочтительные примеры лекарственных комбинаций

указанной выше группы А выбраны из группы, включающей следующие

комбинации соединений: 1.1 + 2a.1 + 2b.2, 1.1 + 2a.1 + 2b.4, 1.1 + 2a.1 + 2b.11,

1.1 + 2a.1 + 2b.19, 1.1 + 2a.9.1 + 2b.2, 1.1 + 2a.9.1 + 2b.4, 1.1 + 2a.9.1 + 2b.11,

10 1.1 + 2a.9.1 + 2b.19, 1.1 + 2a.9.2 + 2b.2, 1.1 + 2a.9.2 + 2b.4, 1.1 + 2a.9.2 + 2b.11,

1.1 + 2a.9.2 + 2b.19, 1.1 + 2a.10.1 + 2b.2, 1.1 + 2a.10.1 + 2b.4,

1.1 + 2a.10.1 + 2b.11, 1.1 + 2a.10.1 + 2b.19, 1.1 + 2a.10.2 + 2b.2,

1.1 + 2a.10.2 + 2b.4, 1.1 + 2a.10.2 + 2b.11, 1.1 + 2a.10.2 + 2b.19,

1.1 + 2a.11.1 + 2b.2, 1.1 + 2a.11.1 + 2b.4, 1.1 + 2a.11.1 + 2b.11,

15 1.1 + 2a.11.1 + 2b.19, 1.1 + 2a.11.6 + 2b.2, 1.1 + 2a.11.6 + 2b.4,

1.1 + 2a.11.6 + 2b.11, 1.1 + 2a.11.6 + 2b.19, 1.12 + 2a.1 + 2b.2, 1.12 + 2a.1 + 2b.4,

1.12 + 2a.1 + 2b.11, 1.12 + 2a.1 + 2b.19, 1.12 + 2a.9.1 + 2b.2, 1.12 + 2a.9.1 + 2b.4,

1.12 + 2a.9.1 + 2b.11, 1.12 + 2a.9.1 + 2b.19, 1.12 + 2a.9.2 + 2b.2,

1.12 + 2a.9.2 + 2b.4, 1.12 + 2a.9.2 + 2b.11, 1.12 + 2a.9.2 + 2b.19,

20 1.12 + 2a.10.1 + 2b.2, 1.12 + 2a.10.1 + 2b.4, 1.12 + 2a.10.1 + 2b.11,

1.12 + 2a.10.1 + 2b.19, 1.12 + 2a.10.2 + 2b.2, 1.12 + 2a.10.2 + 2b.4,

1.12 + 2a.10.2 + 2b.11, 1.12 + 2a.10.2 + 2b.19, 1.12 + 2a.11.12 + 2b.2,

1.12 + 2a.11.12 + 2b.4, 1.12 + 2a.11.12 + 2b.11, 1.12 + 2a.11.12 + 2b.19,

1.12 + 2a.11.6 + 2b.2, 1.12 + 2a.11.6 + 2b.4, 1.12 + 2a.11.6 + 2b.11,

25 1.12 + 2a.11.6 + 2b.19, в каждом случае необязательно в виде их рацематов,

энантимеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их

фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или

гидратов.

Наиболее предпочтительные примеры особенно предпочтительных

30 лекарственных комбинаций указанной выше группы Б выбраны из группы,

включающей следующие комбинации соединений: 1.1 + 2a.1 + 2c.8,

1.1 + 2a.1 + 2c.9, 1.1 + 2a.1 + 2c.10, 1.1 + 2a.1 + 2c.11, 1.1 + 2a.1 + 2c.17,

1.1 + 2a.9.1 + 2c.8, 1.1 + 2a.9.1 + 2c.9, 1.1 + 2a.9.1 + 2c.10, 1.1 + 2a.9.1 + 2c.11,

1.1 + 2a.9.1 + 2c.17, 1.1 + 2a.9.2 + 2c.8, 1.1 + 2a.9.2 + 2c.9, 1.1 + 2a.9.2 + 2c.10,

- 1.1 + 2a.9.2 + 2c.11, 1.1 + 2a.9.2 + 2c.17, 1.1 + 2a.10.1 + 2c.8, 1.1 + 2a.10.1 + 2c.9,  
1.1 + 2a.10.1 + 2c.10, 1.1 + 2a.10.1 + 2c.11, 1.1 + 2a.10.1 + 2c.17,  
1.1 + 2a.10.2 + 2c.8, 1.1 + 2a.10.2 + 2c.9, 1.1 + 2a.10.2 + 2c.10,  
1.1 + 2a.10.2 + 2c.11, 1.1 + 2a.10.2 + 2c.17, 1.1 + 2a.11.1 + 2c.8,  
5 1.1 + 2a.11.1 + 2c.9, 1.1 + 2a.11.1 + 2c.10, 1.1 + 2a.11.1 + 2c.11,  
1.1 + 2a.11.1 + 2c.17, 1.1 + 2a.11.6 + 2c.8, 1.1 + 2a.11.6 + 2c.9,  
1.1 + 2a.11.6 + 2c.10, 1.1 + 2a.11.6 + 2c.11, 1.1 + 2a.11.6 + 2c.17,  
1.12 + 2a.1 + 2c.8, 1.12 + 2a.1 + 2c.9, 1.12 + 2a.1 + 2c.10, 1.12 + 2a.1 + 2c.11,  
1.12 + 2a.1 + 2c.17, 1.12 + 2a.9.1 + 2c.8, 1.12 + 2a.9.1 + 2c.9, 1.12 + 2a.9.1 + 2c.10,  
10 1.12 + 2a.9.1 + 2c.11, 1.12 + 2a.9.1 + 2c.17, 1.12 + 2a.9.2 + 2c.8,  
1.12 + 2a.9.2 + 2c.9, 1.12 + 2a.9.2 + 2c.10, 1.12 + 2a.9.2 + 2c.11,  
1.12 + 2a.9.2 + 2c.17, 1.12 + 2a.10.1 + 2c.8, 1.12 + 2a.10.1 + 2c.9,  
1.12 + 2a.10.1 + 2c.10, 1.12 + 2a.10.1 + 2c.11, 1.12 + 2a.10.1 + 2c.17,  
1.12 + 2a.10.2 + 2c.8, 1.12 + 2a.10.2 + 2c.9, 1.12 + 2a.10.2 + 2c.10,  
15 1.12 + 2a.10.2 + 2c.11, 1.12 + 2a.10.2 + 2c.17, 1.12 + 2a.11.12 + 2c.8,  
1.12 + 2a.11.12 + 2c.9, 1.12 + 2a.11.12 + 2c.10, 1.12 + 2a.11.12 + 2c.11,  
1.12 + 2a.11.12 + 2c.17, 1.12 + 2a.11.6 + 2c.8, 1.12 + 2a.11.6 + 2c.9,  
1.12 + 2a.11.6 + 2c.10, 1.12 + 2a.11.6 + 2c.11, 1.12 + 2a.11.6 + 2c.17, в каждом  
случае необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а  
20 также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-  
аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

- Наиболее предпочтительные примеры лекарственных комбинаций  
указанной выше группы В выбраны из группы, включающей следующие  
комбинации соединений: 1.1 + 2a.1 + 2d.1, 1.1 + 2a.1 + 2d.4, 1.1 + 2a.1 + 2d.5,  
25 1.1 + 2a.1 + 2d.8, 1.1 + 2a.9.1 + 2d.1, 1.1 + 2a.9.1 + 2d.4, 1.1 + 2a.9.1 + 2d.5,  
1.1 + 2a.9.1 + 2d.8, 1.1 + 2a.9.2 + 2d.1, 1.1 + 2a.9.2 + 2d.4, 1.1 + 2a.9.2 + 2d.5,  
1.1 + 2a.9.2 + 2d.8, 1.1 + 2a.10.1 + 2d.1, 1.1 + 2a.10.1 + 2d.4, 1.1 + 2a.10.1 + 2d.5,  
1.1 + 2a.10.1 + 2d.8, 1.1 + 2a.10.2 + 2d.1, 1.1 + 2a.10.2 + 2d.4, 1.1 + 2a.10.2 + 2d.5,  
1.1 + 2a.10.2 + 2d.8, 1.1 + 2a.11.1 + 2d.1, 1.1 + 2a.11.1 + 2d.4, 1.1 + 2a.11.1 + 2d.5,  
30 1.1 + 2a.11.1 + 2d.8, 1.1 + 2a.11.6 + 2d.1, 1.1 + 2a.11.6 + 2d.4, 1.1 + 2a.11.6 + 2d.5,  
1.1 + 2a.11.6 + 2d.8, 1.12 + 2a.1 + 2d.1, 1.12 + 2a.1 + 2d.4, 1.12 + 2a.1 + 2d.5,  
1.12 + 2a.1 + 2d.8, 1.12 + 2a.9.1 + 2d.1, 1.12 + 2a.9.1 + 2d.4, 1.12 + 2a.9.1 + 2d.5,  
1.12 + 2a.9.1 + 2d.8, 1.12 + 2a.9.2 + 2d.1, 1.12 + 2a.9.2 + 2d.4, 1.12 + 2a.9.2 + 2d.5,  
1.12 + 2a.9.2 + 2d.8, 1.12 + 2a.10.1 + 2d.1, 1.12 + 2a.10.1 + 2d.4,

1.12 + 2a.10.1 + 2d.5, 1.12 + 2a.10.1 + 2d.8, 1.12 + 2a.10.2 + 2d.1,  
1.12 + 2a.10.2 + 2d.4, 1.12 + 2a.10.2 + 2d.5, 1.12 + 2a.10.2 + 2d.8,  
1.12 + 2a.11.12 + 2d.1, 1.12 + 2a.11.12 + 2d.4, 1.12 + 2a.11.12 + 2d.5,  
1.12 + 2a.11.12 + 2d.8, 1.12 + 2a.11.6 + 2d.1, 1.12 + 2a.11.6 + 2d.4,

5 1.12 + 2a.11.6 + 2d.5, 1.12 + 2a.11.6 + 2d.8, в каждом случае необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

Наиболее предпочтительные примеры лекарственных комбинаций

10 указанной выше группы Г выбраны из группы, включающей следующие комбинации соединений: 1.1 + 2a.1 + 2e.2, 1.1 + 2a.1 + 2e.3, 1.1 + 2a.1 + 2e.4,  
1.1 + 2a.1 + 2e.10, 1.1 + 2a.9.1 + 2e.2, 1.1 + 2a.9.1 + 2e.3, 1.1 + 2a.9.1 + 2e.4,  
1.1 + 2a.9.1 + 2e.10, 1.1 + 2a.9.2 + 2e.2, 1.1 + 2a.9.2 + 2e.3, 1.1 + 2a.9.2 + 2e.4,  
1.1 + 2a.9.2 + 2e.10, 1.1 + 2a.10.1 + 2e.2, 1.1 + 2a.10.1 + 2e.3, 1.1 + 2a.10.1 + 2e.4,  
15 1.1 + 2a.10.1 + 2e.10, 1.1 + 2a.10.2 + 2e.2, 1.1 + 2a.10.2 + 2e.3, 1.1 + 2a.10.2 + 2e.4,  
1.1 + 2a.10.2 + 2e.10, 1.1 + 2a.11.1 + 2e.2, 1.1 + 2a.11.1 + 2e.3, 1.1 + 2a.11.1 + 2e.4,  
1.1 + 2a.11.1 + 2e.10, 1.1 + 2a.11.6 + 2e.2, 1.1 + 2a.11.6 + 2e.3, 1.1 + 2a.11.6 + 2e.4,  
1.1 + 2a.11.6 + 2e.10, 1.12 + 2a.1 + 2e.2, 1.12 + 2a.1 + 2e.3, 1.12 + 2a.1 + 2e.4,  
1.12 + 2a.1 + 2e.10, 1.12 + 2a.9.1 + 2e.2, 1.12 + 2a.9.1 + 2e.3, 1.12 + 2a.9.1 + 2e.4,  
20 1.12 + 2a.9.1 + 2e.10, 1.12 + 2a.9.2 + 2e.2, 1.12 + 2a.9.2 + 2e.3, 1.12 + 2a.9.2 + 2e.4,  
1.12 + 2a.9.2 + 2e.10, 1.12 + 2a.10.1 + 2e.2, 1.12 + 2a.10.1 + 2e.3,  
1.12 + 2a.10.1 + 2e.4, 1.12 + 2a.10.1 + 2e.10, 1.12 + 2a.10.2 + 2e.2,  
1.12 + 2a.10.2 + 2e.3, 1.12 + 2a.10.2 + 2e.4, 1.12 + 2a.10.2 + 2e.10,  
1.12 + 2a.11.12 + 2e.2, 1.12 + 2a.11.12 + 2e.3, 1.12 + 2a.11.12 + 2e.4,  
25 1.12 + 2a.11.12 + 2e.10, 1.12 + 2a.11.6 + 2e.2, 1.12 + 2a.11.6 + 2e.3,  
1.12 + 2a.11.6 + 2e.4, 1.12 + 2a.11.6 + 2e.10, в каждом случае необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

30 Наиболее предпочтительные примеры лекарственных комбинаций указанной выше группы Д выбраны из группы, включающей следующие комбинации соединений: 1.1 + 2c.8 + 2b.2, 1.1 + 2c.8 + 2b.4, 1.1 + 2c.8 + 2b.11,  
1.1 + 2c.8 + 2b.19, 1.1 + 2c.9 + 2b.2, 1.1 + 2c.9 + 2b.4, 1.1 + 2c.9 + 2b.11,  
1.1 + 2c.9 + 2b.19, 1.1 + 2c.10 + 2b.2, 1.1 + 2c.10 + 2b.4, 1.1 + 2c.10 + 2b.11,

1.1 + 2c.10 + 2b.19, 1.1 + 2c.11 + 2b.2, 1.1 + 2c.11 + 2b.4, 1.1 + 2c.11 + 2b.11,  
1.1 + 2c.11 + 2b.19, 1.1 + 2c.17 + 2b.2, 1.1 + 2c.17 + 2b.4, 1.1 + 2c.17 + 2b.11,  
1.1 + 2c.17 + 2b.19, 1.12 + 2c.8 + 2b.2, 1.12 + 2c.8 + 2b.4, 1.12 + 2c.8 + 2b.11,  
1.12 + 2c.8 + 2b.19, 1.12 + 2c.9 + 2b.2, 1.12 + 2c.9 + 2b.4, 1.12 + 2c.9 + 2b.11,  
5 1.12 + 2c.9 + 2b.19, 1.12 + 2c.10 + 2b.2, 1.12 + 2c.10 + 2b.4, 1.12 + 2c.10 + 2b.11,  
1.12 + 2c.10 + 2b.19, 1.12 + 2c.11 + 2b.2, 1.12 + 2c.11 + 2b.4, 1.12 + 2c.11 + 2b.11,  
1.12 + 2c.11 + 2b.19, 1.12 + 2c.17 + 2b.2, 1.12 + 2c.17 + 2b.4, 1.12 + 2c.17 + 2b.11,  
1.12 + 2c.17 + 2b.19, в каждом случае необязательно в виде их рацематов,  
энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их  
10 фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или  
гидратов.

Наиболее предпочтительные примеры лекарственных комбинаций  
указанной выше группы Е выбраны из группы, включающей следующие  
комбинации соединений: 1.1 + 2d.1 + 2b.2, 1.1 + 2d.1 + 2b.4, 1.1 + 2d.1 + 2b.11,  
15 1.1 + 2d.1 + 2b.19, 1.1 + 2d.4 + 2b.2, 1.1 + 2d.4 + 2b.4, 1.1 + 2d.4 + 2b.11,  
1.1 + 2d.4 + 2b.19, 1.1 + 2d.5 + 2b.2, 1.1 + 2d.5 + 2b.4, 1.1 + 2d.5 + 2b.11,  
1.1 + 2d.5 + 2b.19, 1.1 + 2d.8 + 2b.2, 1.1 + 2d.8 + 2b.4, 1.1 + 2d.8 + 2b.11,  
1.1 + 2d.8 + 2b.19, 1.12 + 2d.1 + 2b.2, 1.12 + 2d.1 + 2b.4, 1.12 + 2d.1 + 2b.11,  
1.12 + 2d.1 + 2b.19, 1.12 + 2d.4 + 2b.2, 1.12 + 2d.4 + 2b.4, 1.12 + 2d.4 + 2b.11,  
20 1.12 + 2d.4 + 2b.19, 1.12 + 2d.5 + 2b.2, 1.12 + 2d.5 + 2b.4, 1.12 + 2d.5 + 2b.11,  
1.12 + 2d.5 + 2b.19, 1.12 + 2d.8 + 2b.2, 1.12 + 2d.8 + 2b.4, 1.12 + 2d.8 + 2b.11,  
1.12 + 2d.8 + 2b.19, в каждом случае необязательно в виде их рацематов,  
энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их  
фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или  
25 гидратов.

Наиболее предпочтительные примеры лекарственных комбинаций  
указанной выше группы Ж выбраны из группы, включающей следующие  
комбинации соединений: 1.1 + 2e.2 + 2b.2, 1.1 + 2e.2 + 2b.4, 1.1 + 2e.2 + 2b.11,  
1.1 + 2e.2 + 2b.19, 1.1 + 2e.3 + 2b.2, 1.1 + 2e.3 + 2b.4, 1.1 + 2e.3 + 2b.11,  
30 1.1 + 2e.3 + 2b.19, 1.1 + 2e.4 + 2b.2, 1.1 + 2e.4 + 2b.4, 1.1 + 2e.4 + 2b.11,  
1.1 + 2e.4 + 2b.19, 1.1 + 2e.10 + 2b.2, 1.1 + 2e.10 + 2b.4, 1.1 + 2e.10 + 2b.11,  
1.1 + 2e.10 + 2b.19, 1.12 + 2e.2 + 2b.2, 1.12 + 2e.2 + 2b.4, 1.12 + 2e.2 + 2b.11,  
1.12 + 2e.2 + 2b.19, 1.12 + 2e.3 + 2b.2, 1.12 + 2e.3 + 2b.4, 1.12 + 2e.3 + 2b.11,  
1.12 + 2e.3 + 2b.19, 1.12 + 2e.4 + 2b.2, 1.12 + 2e.4 + 2b.4, 1.12 + 2e.4 + 2b.11,

1.12 + 2e.4 + 2b.19, 1.12 + 2e.10 + 2b.2, 1.12 + 2e.10 + 2b.4, 1.12 + 2e.10 + 2b.11,  
1.12 + 2e.10 + 2b.19, в каждом случае необязательно в виде их рацематов,  
энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их  
фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или  
5 гидратов.

Наиболее предпочтительные примеры лекарственных комбинаций  
указанной выше группы З выбраны из группы, включающей следующие  
комбинации соединений: 1.1 + 2c.8 + 2d.1, 1.1 + 2c.8 + 2d.4, 1.1 + 2c.8 + 2d.5,  
1.1 + 2c.8 + 2d.8, 1.1 + 2c.9 + 2d.1, 1.1 + 2c.9 + 2d.4, 1.1 + 2c.9 + 2d.5,  
10 1.1 + 2c.9 + 2d.8, 1.1 + 2c.10 + 2d.1, 1.1 + 2c.10 + 2d.4, 1.1 + 2c.10 + 2d.5,  
1.1 + 2c.10 + 2d.8, 1.1 + 2c.11 + 2d.1, 1.1 + 2c.11 + 2d.4, 1.1 + 2c.11 + 2d.5,  
1.1 + 2c.11 + 2d.8, 1.1 + 2c.17 + 2d.1, 1.1 + 2c.17 + 2d.4, 1.1 + 2c.17 + 2d.5,  
1.1 + 2c.17 + 2d.8, 1.12 + 2c.8 + 2d.1, 1.12 + 2c.8 + 2d.4, 1.12 + 2c.8 + 2d.5,  
1.12 + 2c.8 + 2d.8, 1.12 + 2c.9 + 2d.1, 1.12 + 2c.9 + 2d.4, 1.12 + 2c.9 + 2d.5,  
15 1.12 + 2c.9 + 2d.8, 1.12 + 2c.10 + 2d.1, 1.12 + 2c.10 + 2d.4, 1.12 + 2c.10 + 2d.5,  
1.12 + 2c.10 + 2d.8, 1.12 + 2c.11 + 2d.1, 1.12 + 2c.11 + 2d.4, 1.12 + 2c.11 + 2d.5,  
1.12 + 2c.11 + 2d.8, 1.12 + 2c.17 + 2d.1, 1.12 + 2c.17 + 2d.4, 1.12 + 2c.17 + 2d.5,  
1.12 + 2c.17 + 2d.8, в каждом случае необязательно в виде их рацематов,  
энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их  
20 фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или  
гидратов.

Наиболее предпочтительные примеры лекарственных комбинаций  
указанной выше группы И выбраны из группы, включающей следующие  
комбинации соединений: 1.1 + 2c.8 + 2e.2, 1.1 + 2c.8 + 2e.3, 1.1 + 2c.8 + 2e.4,  
25 1.1 + 2c.8 + 2e.10, 1.1 + 2c.9 + 2e.2, 1.1 + 2c.9 + 2e.3, 1.1 + 2c.9 + 2e.4,  
1.1 + 2c.9 + 2e.10, 1.1 + 2c.10 + 2e.2, 1.1 + 2c.10 + 2e.3, 1.1 + 2c.10 + 2e.4,  
1.1 + 2c.10 + 2e.10, 1.1 + 2c.11 + 2e.2, 1.1 + 2c.11 + 2e.3, 1.1 + 2c.11 + 2e.4,  
1.1 + 2c.11 + 2e.10, 1.1 + 2c.17 + 2e.2, 1.1 + 2c.17 + 2e.3, 1.1 + 2c.17 + 2e.4,  
1.1 + 2c.17 + 2e.10, 1.12 + 2c.8 + 2e.2, 1.12 + 2c.8 + 2e.3, 1.12 + 2c.8 + 2e.4,  
30 1.12 + 2c.8 + 2e.10, 1.12 + 2c.9 + 2e.2, 1.12 + 2c.9 + 2e.3, 1.12 + 2c.9 + 2e.4,  
1.12 + 2c.9 + 2e.10, 1.12 + 2c.10 + 2e.2, 1.12 + 2c.10 + 2e.3, 1.12 + 2c.10 + 2e.4,  
1.12 + 2c.10 + 2e.10, 1.12 + 2c.11 + 2e.2, 1.12 + 2c.11 + 2e.3, 1.12 + 2c.11 + 2e.4,  
1.12 + 2c.11 + 2e.10, 1.12 + 2c.17 + 2e.2, 1.12 + 2c.17 + 2e.3, 1.12 + 2c.17 + 2e.4,  
1.12 + 2c.17 + 2e.10, в каждом случае необязательно в виде их рацематов,

энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

Наиболее предпочтительные примеры лекарственных комбинаций указанной выше группы К выбраны из группы, включающей следующие комбинации соединений: 1.1 + 2d.1 + 2e.2, 1.1 + 2d.1 + 2e.3, 1.1 + 2d.1 + 2e.4, 1.1 + 2d.1 + 2e.10, 1.1 + 2d.4 + 2e.2, 1.1 + 2d.4 + 2e.3, 1.1 + 2d.4 + 2e.4, 1.1 + 2d.4 + 2e.10, 1.1 + 2d.5 + 2e.2, 1.1 + 2d.5 + 2e.3, 1.1 + 2d.5 + 2e.4, 1.1 + 2d.5 + 2e.10, 1.1 + 2d.8 + 2e.2, 1.1 + 2d.8 + 2e.3, 1.1 + 2d.8 + 2e.4, 1.1 + 2d.8 + 2e.10, 1.12 + 2d.1 + 2e.2, 1.12 + 2d.1 + 2e.3, 1.12 + 2d.1 + 2e.4, 1.12 + 2d.1 + 2e.10, 1.12 + 2d.4 + 2e.2, 1.12 + 2d.4 + 2e.3, 1.12 + 2d.4 + 2e.4, 1.12 + 2d.4 + 2e.10, 1.12 + 2d.5 + 2e.2, 1.12 + 2d.5 + 2e.3, 1.12 + 2d.5 + 2e.4, 1.12 + 2d.5 + 2e.10, 1.12 + 2d.8 + 2e.2, 1.12 + 2d.8 + 2e.3, 1.12 + 2d.8 + 2e.4, 1.12 + 2d.8 + 2e.10, в каждом случае необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

Согласно настоящему изобретению наиболее важное значение имеют все те предлагаемые в нем лекарственные комбинации, которые содержат соединения формулы 1 в виде их *R*-энантиомеров.

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

Под циклоалкильными группами подразумеваются, если не указано иное, алициклические группы с 3-6 атомами углерода. При этом речь идет о таких группах, как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Особое значение согласно настоящему изобретению имеет циклопропил.

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.

5 Алкиленгалогеновыми группами обозначаются, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные алкильные мостики с двумя связями и с 1-4 атомами углерода, одно-, дву- или трехзамещенные, предпочтительно  
двухзамещенные, атомом галогена. Аналогичным образом алкилен-ОН-группы  
представляют собой, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные  
10 алкильные мостики с двумя связями и с 1-4 атомами углерода, одно-, дву- или  
трехзамещенные, 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  
15 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  
20 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 и *трет*-бутилоксигруппа и т.д. В  
некоторых случаях в настоящем описании вместо обозначения  
25 "алкилоксигруппа" используется также эквивалентное ему понятие  
"алкоксигруппа". В соответствии с этим для обозначения таких групп, как  
метилокси-, этилокси-, пропилокси- или же бутилоксигруппа, в некоторых  
случаях используются эквивалентные им понятия метокси-, этокси-, пропокси-  
или бутокси-группа.

30 Алкиленалкилоксигруппы представляют собой, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные алкильные мостики с двумя связями и с 1-4 атомами углерода, одно-, дву- или трехзамещенные, 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 карбонильному атому углерода  
5 сложноэфирной группы. Аналогичным образом трактуется и понятие "-О-СО-алкилгалогеновая группа". Группа -О-СО-CF<sub>3</sub> представляет собой трифторацетат.

Под галогеном в контексте настоящего описания подразумевается фтор, хлор, бром или иод. Если не указано иное, то фтор и бром являются  
10 предпочтительными галогенами. Группа СО представляет собой карбонильную группу.

Согласно настоящему изобретению применение предлагаемой в нем лекарственной комбинации компонентов 1 и 2 предполагает совместное введение обоих действующих веществ в организм в составе одной единственной  
15 лекарственной формы, соответственно в составе одного единственного препарата либо раздельное введение обоих действующих веществ в организм в составе раздельных лекарственных форм. При применении действующих веществ 1 и 2 в составе раздельных лекарственных форм подобное их раздельное введение в организм может предусматривать одновременное либо смещенное во  
20 времени, т.е. последовательное, их введение в организм.

Еще одним объектом настоящего изобретения являются вышеуказанные лекарственные комбинации, в состав которых наряду с действующими веществами 1 и 2, взятыми в терапевтически эффективных количествах, входит также фармацевтически приемлемый носитель. Следующим объектом  
25 настоящего изобретения являются вышеуказанные лекарственные комбинации, которые помимо действующих веществ 1 и 2, взятых в терапевтически эффективных количествах, не содержат никакого фармацевтически приемлемого носителя.

Настоящее изобретение относится далее к применению действующих  
30 веществ 1, взятых в терапевтически эффективном количестве, для получения содержащего также одно или несколько действующих веществ, предпочтительно одно действующее вещество 2, лекарственного средства, предназначенного для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей,



для подавления преждевременной родовой деятельности при родовспоможении (токолиз), для восстановления синусового ритма сердца при атриовентрикулярной блокаде, для устранения брадикардической аритмии сердца (применение в качестве антиаритмического средства), для терапии  
5 коллапса (за счет расширения сосудов и повышения минутного объема сердца), а также для лечения кожного зуда и кожных воспалений.

В одном из предпочтительных вариантов настоящее изобретение относится к применению действующих веществ 1, взятых в терапевтически эффективных количествах, для получения содержащего также одно или несколько  
10 действующих веществ, предпочтительно одно действующее вещество 2, лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний дыхательных путей из группы, включающей обструктивные заболевания легких различного генеза, эмфиземы легких различного генеза, рестриктивные  
15 заболевания легких, интерстициальные заболевания легких, кистозный фиброз, бронхиты различного генеза, бронхоэктазии, респираторный дистресс-синдром у взрослых (РДСВ) и все формы отека легких.

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

Предпочтительно далее указанное выше применение предлагаемых в изобретении лекарственных комбинаций для получения лекарственного  
30 средства, предназначенного для лечения эмфизем легких, причиной которых является ХОЗЛ или дефицит ингибиторов  $\alpha 1$ -протеиназы.

Предпочтительно далее указанное выше применение предлагаемых в изобретении лекарственных комбинаций для получения лекарственного  
35 средства, предназначенного для лечения рестриктивных заболеваний легких из группы, включающей аллергический альвеолит, вызванные профессиональными вредностями рестриктивные заболевания легких, такие как асбестоз или силикоз,

и рестрикцию вследствие опухолей легких, таких, например, как лимфангиоз (*Lymphangiosis carcinomatosa*), бронхоальвеолярный рак и лимфомы.

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

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

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

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

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

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

Особенно предпочтительно указанное выше применение предлагаемых в изобретении лекарственных комбинаций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы или ХОЗЛ. Особое значение имеет далее указанное выше применение предлагаемых в изобретении лекарственных комбинаций для получения лекарственного средства, предназначенного для однократного в сутки применения при лечении воспалительных и обструктивных заболеваний дыхательных путей, наиболее предпочтительно для однократного в сутки применения при лечении астмы или ХОЗЛ.

10 Настоящее изобретение относится также к применению действующего вещества формулы 1 в терапевтически эффективных количествах в сочетании с действующим веществом 2 в терапевтически эффективных количествах для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения одного из указанных выше заболеваний.

15 Настоящее изобретение относится далее к способу лечения одного из указанных выше заболеваний, отличающемуся тем, что в организм вводят действующее вещество формулы 1 в терапевтически эффективных количествах в сочетании с действующим веществом 2 в терапевтически эффективных количествах.

20 При применении предлагаемых в изобретении лекарственных комбинаций соединение формулы 1 можно вводить в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием, например, от 0,1 до 1000 мкг. Соединение формулы 1 целесообразно вводить в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 1 до 500 мкг, предпочтительно от 3 до 100 мкг, а особенно предпочтительный согласно изобретению интервал дозировок составляет от 5 до 75 мкг, преимущественно от 7 до 50 мкг. Предлагаемые в изобретении лекарственные средства особенно предпочтительно применять в таком количестве, которое соответствует введению соединения формулы 1 в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 9 до 40 мкг, предпочтительно от 11 до 30 мкг, наиболее предпочтительно от 12 до 25 мкг.

30 Соединение формулы 1 можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 5 мкг, 7,5 мкг, 10 мкг, 12,5 мкг, 15 мкг, 17,5 мкг, 20 мкг, 22,5 мкг, 25 мкг, 27,5 мкг, 30 мкг, 32,5 мкг, 35 мкг, 37,5 мкг, 40 мкг, 42,5 мкг, 45 мкг, 47,5 мкг, 50 мкг, 52,5 мкг, 55 мкг, 57,5 мкг, 60 мкг, 62,5 мкг, 65

мкг, 67,5 мкг, 70 мкг, 72,5 мкг или 75 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями.

5 Указанные выше дозировки относятся к соединениям формулы 1 в виде их свободного основания. При применении же соединений формулы 1 в виде их фармацевтически совместимых кислот-аддитивных солей соответствующие интервалы доз для них можно простым путем рассчитать на основании  
10 приведенных выше интервалов доз с учетом молекулярной массы конкретно используемых кислот. Соединения формулы 1 при их применении в указанных выше интервалах доз особенно предпочтительно вводить в организм в виде их чистых энантиомеров, наиболее предпочтительно в виде их *R*-энантиомеров.

При применении соединений формулы 1 в сочетании с антихолинергическим средством 2a количество используемого антихолинергического средства в значительной степени варьируется в зависимости от выбора конкретного действующего вещества.

15 При использовании тиотропия 2a.1' антихолинергическое средство (2a.1') можно применять в количествах, которые соответствуют введению тиотропия 2a.1' в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 0,1 до 80 мкг, предпочтительно от 0,5 до 60 мкг, наиболее предпочтительно примерно от 1 до 50 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными  
20 значениями. Тиотропий 2a.1' можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 2,5 мкг, 5 мкг, 10 мкг, 18 мкг, 20 мкг, 36 мкг или 40 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Соответствующее количество используемой соли 2a.1 или возможно используемых гидратов или сольватов можно легко рассчитать в  
25 зависимости от конкретно выбранного аниона. При использовании в качестве предпочтительной согласно изобретению соли тиотропия 2a.1, например, тиотропийбромида указанным выше в качестве примера вводимым в организм за один прием количества действующего вещества 2a.1' соответствуют  
30 следующие вводимые в организм за один прием количества соли 2a.1: 3 мкг, 6 мкг, 12 мкг, 21,7 мкг, 24,1 мкг, 43,3 мкг и 48,1 мкг. При использовании тиотропия 2a.1' его предпочтительно вводить в организм в указанных выше дозировках один или два раза в сутки, наиболее предпочтительно один раз в сутки.

При использовании катиона 2a.2' антихолинергическое средство (2a.2') можно применять в количествах, которые соответствуют введению катиона 2a.2' в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 1 до 500 мкг, предпочтительно от 5 до 300 мкг, наиболее предпочтительно от 15 до 200 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Катион 2a.2' можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 15 мкг, 20 мкг, 25 мкг, 30 мкг, 35 мкг, 40 мкг, 45 мкг, 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг или 200 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Соответствующее количество используемой соли 2a.2 или возможно используемых гидратов или сольватов можно легко рассчитать в зависимости от конкретно выбранного аниона. При использовании окситропия 2a.2' его предпочтительно вводить в организм в указанных выше дозировках от одного до четырех раз в сутки, наиболее предпочтительно два или три раза в сутки.

При использовании катиона 2a.3' антихолинергическое средство (2a.3') можно применять в количествах, которые соответствуют введению катиона 2a.3' в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 1 до 500 мкг, предпочтительно от 5 до 300 мкг, наиболее предпочтительно от 15 до 200 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Катион 2a.3' можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 15 мкг, 20 мкг, 25 мкг, 30 мкг, 35 мкг, 40 мкг, 45 мкг, 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг или 200 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Соответствующее количество используемой соли 2a.3 или возможно используемых гидратов или сольватов можно легко рассчитать в зависимости от конкретно выбранного аниона. При использовании флутропия 2a.3' его предпочтительно вводить в организм в указанных выше дозировках от одного до четырех раз в сутки, наиболее предпочтительно два или три раза в сутки.

При использовании катиона 2a.4' антихолинергическое средство (2a.4') можно применять в количествах, которые соответствуют введению катиона 2a.4'

в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 1 до 500 мкг, предпочтительно от 5 до 300 мкг, наиболее предпочтительно от 20 до 200 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Катион 2a.4' можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на

5 один прием 20 мкг, 25 мкг, 30 мкг, 35 мкг, 40 мкг, 45 мкг, 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг или 200 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями.

10 Соответствующее количество используемой соли 2a.4 или возможно используемых гидратов или сольватов можно легко рассчитать в зависимости от конкретно выбранного аниона. При использовании ипратропия 2a.4' его предпочтительно вводить в организм в указанных выше дозировках от одного до четырех раз в сутки, более предпочтительно два или три раза в сутки, наиболее

15 предпочтительно три раза в сутки.

При использовании катиона 2a.5' антихолинергическое средство (2a.5') можно применять в количествах, которые соответствуют введению катиона 2a.5' в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 1 до 500 мкг, предпочтительно от 5 до 300 мкг, наиболее предпочтительно от 15 до 200 мкг,

20 при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Катион 2a.5' можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 15 мкг, 20 мкг, 25 мкг, 30 мкг, 35 мкг, 40 мкг, 45 мкг, 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг,

25 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг или 200 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Соответствующее количество используемой соли 2a.5 или возможно используемых гидратов или сольватов можно легко рассчитать в зависимости от конкретно выбранного аниона. При использовании гликопиррония 2a.5' его

30 предпочтительно вводить в организм в указанных выше дозировках от одного до четырех раз в сутки, наиболее предпочтительно два или три раза в сутки.

При использовании катиона 2a.6' антихолинергическое средство (2a.6') можно применять в количествах, которые соответствуют введению катиона 2a.6' в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 1000 до 6500

мкг, предпочтительно от 2000 до 6000 мкг, более предпочтительно от 3000 до 5500 мкг, наиболее предпочтительно от 4000 до 5000 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Катион 2a.6' можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием

5 3500 мкг, 3750 мкг, 4000 мкг, 4250 мкг, 4500 мкг, 4750 мкг или 5000 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями.

Соответствующее количество используемой соли 2a.6 или возможно используемых гидратов или сольватов можно легко рассчитать в зависимости от конкретно выбранного аниона. При использовании тропия 2a.6' его

10 предпочтительно вводить в организм в указанных выше дозировках от одного до четырех раз в сутки, наиболее предпочтительно два или три раза в сутки.

При использовании катиона 2a.7' антихолинергическое средство (2a.7') можно применять в количествах, которые соответствуют введению катиона 2a.7' в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 50 до 1000

15 мкг, предпочтительно от 100 до 800 мкг, более предпочтительно от 200 до 700 мкг, наиболее предпочтительно от 300 до 600 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Катион 2a.7' можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 300 мкг, 350 мкг, 400 мкг, 450 мкг, 500 мкг, 550 мкг или 600 мкг, при этом объем изобретения не

20 ограничен указанными значениями. Соответствующее количество используемой соли 2a.7 или возможно используемых гидратов или сольватов можно легко рассчитать в зависимости от конкретно выбранного аниона. При использовании катиона 2a.7' его предпочтительно вводить в организм в указанных выше дозировках от одного до трех раз в сутки, более предпочтительно один или два

25 раза в сутки, наиболее предпочтительно один раз в сутки.

При использовании катионов 2a.9' и 2a.10' антихолинергическое средство (2a.9' или 2a.10') можно применять в количествах, которые соответствуют введению катиона 2a.9' или 2a.10' в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 1 до 500 мкг, предпочтительно от 5 до 300 мкг,

30 наиболее предпочтительно от 15 до 200 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Катион 2a.9' или 2a.10' можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 15 мкг, 20 мкг, 25 мкг, 30 мкг, 35 мкг, 40 мкг, 45 мкг, 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг,

120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг или 200 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями.

5 Соответствующее количество используемой соли 2a.9' или 2a.10' или возможно используемых гидратов или сольватов можно легко рассчитать в зависимости от конкретно выбранного аниона. При использовании катиона 2a.9' или 2a.10' его предпочтительно вводить в организм в указанных выше дозировках от одного до трех раз в сутки, более предпочтительно один или два раза в сутки, наиболее предпочтительно один раз в сутки.

10 При использовании катионов 2a.11'-2a.13' антихолинергическое средство (2a.11', 2a.12' или 2a.13') можно применять в количествах, которые соответствуют введению катиона 2a.11', 2a.12' или 2a.13' в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 1 до 500 мкг, предпочтительно от 5 до 300 мкг, наиболее предпочтительно от 10 до 200 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Катион 2a.11', 2a.12' или 2a.13' можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 10 мкг, 15 мкг, 20 мкг, 25 мкг, 30 мкг, 35 мкг, 40 мкг, 45 мкг, 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг или 200 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Соответствующее количество используемой соли 2a.11, 2a.12 или 2a.13 или возможно используемых гидратов или сольватов можно легко рассчитать в зависимости от конкретно выбранного аниона. При   
15   
20   
25 использовании катиона 2a.11, 2a.12 или 2a.13 его предпочтительно вводить в организм в указанных выше дозировках от одного до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки, наиболее предпочтительно один раз в сутки.

30 При использовании соединений формулы 1 в сочетании с ингибитором PDE IV 2b его предпочтительно вводить в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием примерно от 1 до 10000 мкг. Ингибитор PDE IV 2b предпочтительно применять в количествах, которые соответствуют его введению в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 10 до 5000 мкг, предпочтительно от 50 до 2500 мкг, наиболее предпочтительно от



100 до 1000 мкг. Ингибитор PDE IV **2b** можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 100 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг, 200 мкг, 205 мкг, 210 мкг, 215 мкг, 220 мкг, 225 мкг, 230 мкг, 235 мкг, 240 мкг, 245 мкг, 250 мкг, 255 мкг, 260 мкг, 265 мкг, 270 мкг, 275 мкг, 280 мкг, 285 мкг, 290 мкг, 295 мкг, 300 мкг, 305 мкг, 310 мкг, 315 мкг, 320 мкг, 325 мкг, 330 мкг, 335 мкг, 340 мкг, 345 мкг, 350 мкг, 355 мкг, 360 мкг, 365 мкг, 370 мкг, 375 мкг, 380 мкг, 385 мкг, 390 мкг, 395 мкг, 400 мкг, 405 мкг, 410 мкг, 415 мкг, 420 мкг, 425 мкг, 430 мкг, 435 мкг, 440 мкг, 445 мкг, 450 мкг, 455 мкг, 460 мкг, 465 мкг, 470 мкг, 475 мкг, 480 мкг, 485 мкг, 490 мкг, 495 мкг, 500 мкг, 505 мкг, 510 мкг, 515 мкг, 520 мкг, 525 мкг, 530 мкг, 535 мкг, 540 мкг, 545 мкг, 550 мкг, 555 мкг, 560 мкг, 565 мкг, 570 мкг, 575 мкг, 580 мкг, 585 мкг, 590 мкг, 595 мкг, 600 мкг, 605 мкг, 610 мкг, 615 мкг, 620 мкг, 625 мкг, 630 мкг, 635 мкг, 640 мкг, 645 мкг, 650 мкг, 655 мкг, 660 мкг, 665 мкг, 670 мкг, 675 мкг, 680 мкг, 685 мкг, 690 мкг, 695 мкг, 700 мкг, 705 мкг, 710 мкг, 715 мкг, 720 мкг, 725 мкг, 730 мкг, 735 мкг, 740 мкг, 745 мкг, 750 мкг, 755 мкг, 760 мкг, 765 мкг, 770 мкг, 775 мкг, 780 мкг, 785 мкг, 790 мкг, 795 мкг, 800 мкг, 805 мкг, 810 мкг, 815 мкг, 820 мкг, 825 мкг, 830 мкг, 835 мкг, 840 мкг, 845 мкг, 850 мкг, 855 мкг, 860 мкг, 865 мкг, 870 мкг, 875 мкг, 880 мкг, 885 мкг, 890 мкг, 895 мкг, 900 мкг, 905 мкг, 910 мкг, 915 мкг, 920 мкг, 925 мкг, 930 мкг, 935 мкг, 940 мкг, 945 мкг, 950 мкг, 955 мкг, 960 мкг, 965 мкг, 970 мкг, 975 мкг, 980 мкг, 985 мкг, 990 мкг, 995 мкг или 1000 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. При возможном использовании кислотно-аддитивных солей ингибитора PDE IV **2b** соответствующее количество используемой соли можно легко рассчитать на основании приведенных выше значений в зависимости от конкретно выбранной кислоты.

При использовании соединений формулы **1** в сочетании со стероидом **2c** его предпочтительно вводить в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием примерно от 1 до 10000 мкг. Стероид **2c** предпочтительно применять в количествах, которые соответствуют его введению в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 5 до 5000 мкг, предпочтительно от 5 до 2500 мкг, наиболее предпочтительно от 10 до 1000 мкг. Стероид **2c** можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 10 мкг, 15 мкг, 20 мкг, 25 мкг, 30 мкг, 35 мкг, 40 мкг, 45 мкг, 50 мкг, 55

мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг, 200 мкг, 205 мкг, 210 мкг, 215 мкг, 220 мкг, 225 мкг, 230 мкг, 235 мкг, 240 мкг, 245 мкг, 250 мкг, 255 мкг, 260 мкг, 265 мкг, 270 мкг, 275 мкг, 280 мкг, 285 мкг, 290 мкг, 295 мкг, 300 мкг, 305 мкг, 310 мкг, 315 мкг, 320 мкг, 325 мкг, 330 мкг, 335 мкг, 340 мкг, 345 мкг, 350 мкг, 355 мкг, 360 мкг, 365 мкг, 370 мкг, 375 мкг, 380 мкг, 385 мкг, 390 мкг, 395 мкг, 400 мкг, 405 мкг, 410 мкг, 415 мкг, 420 мкг, 425 мкг, 430 мкг, 435 мкг, 440 мкг, 445 мкг, 450 мкг, 455 мкг, 460 мкг, 465 мкг, 470 мкг, 475 мкг, 480 мкг, 485 мкг, 490 мкг, 495 мкг, 500 мкг, 505 мкг, 510 мкг, 515 мкг, 520 мкг, 525 мкг, 530 мкг, 535 мкг, 540 мкг, 545 мкг, 550 мкг, 555 мкг, 560 мкг, 565 мкг, 570 мкг, 575 мкг, 580 мкг, 585 мкг, 590 мкг, 595 мкг, 600 мкг, 605 мкг, 610 мкг, 615 мкг, 620 мкг, 625 мкг, 630 мкг, 635 мкг, 640 мкг, 645 мкг, 650 мкг, 655 мкг, 660 мкг, 665 мкг, 670 мкг, 675 мкг, 680 мкг, 685 мкг, 690 мкг, 695 мкг, 700 мкг, 705 мкг, 710 мкг, 715 мкг, 720 мкг, 725 мкг, 730 мкг, 735 мкг, 740 мкг, 745 мкг, 750 мкг, 755 мкг, 760 мкг, 765 мкг, 770 мкг, 775 мкг, 780 мкг, 785 мкг, 790 мкг, 795 мкг, 800 мкг, 805 мкг, 810 мкг, 815 мкг, 820 мкг, 825 мкг, 830 мкг, 835 мкг, 840 мкг, 845 мкг, 850 мкг, 855 мкг, 860 мкг, 865 мкг, 870 мкг, 875 мкг, 880 мкг, 885 мкг, 890 мкг, 895 мкг, 900 мкг, 905 мкг, 910 мкг, 915 мкг, 920 мкг, 925 мкг, 930 мкг, 935 мкг, 940 мкг, 945 мкг, 950 мкг, 955 мкг, 960 мкг, 965 мкг, 970 мкг, 975 мкг, 980 мкг, 985 мкг, 990 мкг, 995 мкг или 1000 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. При возможном использовании солей или производных стероида **2c** соответствующее количество используемой соли или используемого производного можно легко рассчитать на основании приведенных выше значений в зависимости от конкретно выбранной соли, соответственно конкретно выбранного производного.

При использовании соединений формулы **1** в сочетании с антагонистом LTD4 **2d** его предпочтительно вводить в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием примерно от 0,01 до 500 мг. Антагонист LTD4 **2d** предпочтительно применять в количествах, которые соответствуют его введению в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 0,1 до 250 мг, предпочтительно от 0,5 до 100 мг, наиболее предпочтительно от 1 до 50 мг. Антагонист LTD4 **2d** можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 1 мг, 2,5 мг, 5 мг, 5,5 мг, 7

мг, 7, 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 17,5 мг, 20 мг, 22,5 мг, 25 мг, 27,5 мг, 30 мг, 32,5 мг, 35 мг, 37,5 мг, 40 мг, 42,5 мг, 45 мг, 47,5 мг или 50 мг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. При возможном использовании кислотно-аддитивных солей, солей или производных антагониста

5 LTD4 2d соответствующее количество используемой соли или используемого производного можно легко рассчитать на основании приведенных выше значений в зависимости от конкретно выбранной соли, соответственно конкретно выбранного производного.

10 При использовании соединений формулы 1 в сочетании с ингибитором EGFR 2e его предпочтительно вводить в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием примерно от 100 до 15000 мкг. Ингибитор EGFR 2e предпочтительно применять в количествах, которые соответствуют его введению в организм в дозировке, составляющей из расчета на один прием от 500 до 10000 мкг, предпочтительно от 750 до 8000 мкг, наиболее

15 предпочтительно от 1000 до 7000 мкг. Ингибитор EGFR 2e можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 1000 мкг, 1150 мкг, 1200 мкг, 1250 мкг, 1300 мкг, 1350 мкг, 1400 мкг, 1450 мкг, 1500 мкг, 1550 мкг, 1600 мкг, 1650 мкг, 1700 мкг, 1750 мкг, 1800 мкг, 1850 мкг, 1900 мкг, 1950 мкг, 2000 мкг, 2050 мкг, 2100 мкг, 2150 мкг, 2200 мкг, 2250 мкг, 2300

20 мкг, 2350 мкг, 2400 мкг, 2450 мкг, 2500 мкг, 2550 мкг, 2600 мкг, 2650 мкг, 2700 мкг, 2750 мкг, 2800 мкг, 2850 мкг, 2900 мкг, 2950 мкг, 3000 мкг, 3050 мкг, 3100 мкг, 3150 мкг, 3200 мкг, 3250 мкг, 3300 мкг, 3350 мкг, 3400 мкг, 3450 мкг, 3500 мкг, 3550 мкг, 3600 мкг, 3650 мкг, 3700 мкг, 3750 мкг, 3800 мкг, 3850 мкг, 3900 мкг, 3950 мкг, 4000 мкг, 4050 мкг, 4100 мкг, 4150 мкг, 4200 мкг, 4250 мкг, 4300

25 мкг, 4350 мкг, 4400 мкг, 4450 мкг, 4500 мкг, 4550 мкг, 4600 мкг, 4650 мкг, 4700 мкг, 4750 мкг, 4800 мкг, 4850 мкг, 4900 мкг, 4950 мкг, 5000 мкг, 5050 мкг, 5100 мкг, 5150 мкг, 5200 мкг, 5250 мкг, 5300 мкг, 5350 мкг, 5400 мкг, 5450 мкг, 5500 мкг, 5550 мкг, 5600 мкг, 5650 мкг, 5700 мкг, 5750 мкг, 5800 мкг, 5850 мкг, 5900 мкг, 5950 мкг, 6000 мкг, 6050 мкг, 6100 мкг, 6150 мкг, 6200 мкг, 6250 мкг, 6300

30 мкг, 6350 мкг, 6400 мкг, 6450 мкг, 6500 мкг, 6550 мкг, 6600 мкг, 6650 мкг, 6700 мкг, 6750 мкг, 6800 мкг, 6850 мкг, 6900 мкг, 6950 мкг или 7000 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. При возможном использовании кислотно-аддитивных солей ингибитора EGFR 2e соответствующее количество используемой соли можно легко рассчитать на

основании приведенных выше значений в зависимости от конкретно выбранной кислоты.

Оба действующих вещества 1 и 2 можно вводить в организм совместно или пространственно отдельно известным методом путем ингаляции, перорально, парентерально или иным путем в составе широко распространенных лекарственных форм, таких, например, как таблетки, драже, пилюли, грануляты, составы для аэрозольной ингаляции, сиропы, эмульсии, суспензии, порошки и растворы, приготавливаемых с применением инертных, нетоксичных фармацевтически приемлемых носителей или растворителей.

В качестве примера лекарственных форм, пригодных для введения в организм в их составе соединений формулы 1 и соединений 2, можно назвать таблетки, капсулы, суппозитории, растворы, порошки и т.д. 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 нанесением на полученные аналогично таблеткам ядра покрытий из обычно применяемых в этих целях материалов, например, коллидона или шеллака, гуммиарабика, талька, диоксида титана или сахара. Ядра драже для обеспечения депо-эффекта или во избежание несовместимости 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 с предлагаемыми в изобретении действующими веществами, соответственно комбинациями 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  
5 загустители, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, смачиватели, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или защитные вещества (консерванты), такие как *n*-гидроксibenзоаты.

Растворы получают по известной технологии, например, с добавлением придающих изотоничность агентов, консервантов, таких как  
10 *n*-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  
15 солюбилизаторов, соответственно вспомогательных растворителей, и затем 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  
20 как лактоза или сорбит, и расфасовыванием 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  
25 или полиэтиленгликоль, соответственно его производные.

В качестве примера вспомогательных веществ, которые можно использовать при изготовлении 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  
30 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 скользящие вещества (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

В состав предназначенных для приема внутрь таблеток помимо  
5 вышеуказанных носителей можно, как очевидно, включать также такие добавки, как, например, цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат, совместно с различного рода наполнителями, такими как крахмал, предпочтительно  
10 картофельный крахмал, желатин и т.п. Помимо этого при производстве таблеток могут использоваться также скользящие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. В случае водных суспензий действующие  
15 вещества помимо вышеописанных вспомогательных веществ можно также смешивать с различного рода улучшителями вкуса или красителями.

При раздельном применении обоих компонентов 1 и 2 предпочтительно также по меньшей мере компонент 1 вводить в организм путем ингаляции. При  
15 введении компонента 1 в организм путем ингаляции компонент 2 при раздельном применении обоих действующих веществ можно также вводить в организм перорально или же парентерально в составе широко используемых в  
20 уровне техники лекарственных форм, таких как таблетки, драже, пилюли, грануляты, составы для аэрозольной ингаляции, сиропы, эмульсии, суспензии, порошки и растворы, приготавливаемых с применением инертных, нетоксичных  
25 фармацевтически приемлемых носителей или растворителей.

Предлагаемые в изобретении лекарственные комбинации предпочтительно, однако, вводить в организм путем ингаляции в составе единой, содержащей оба  
действующих вещества 1 и 2 пригодной для ингаляции лекарственной формы  
25 либо в составе отдельных пригодных для ингаляции лекарственных форм, каждая из которых содержит соответственно только одно из действующих веществ 1 и 2.

К подобным пригодным для ингаляции (ингаляционным) лекарственным  
30 формам относятся ингаляционные порошки, дозированные аэрозоли с пропеллентом или ингаляционные растворы без пропеллента. Согласно изобретению ингаляционные порошки, содержащие комбинацию действующих веществ 1 и 2, могут состоять только из указанных действующих веществ либо из их смеси с физиологически совместимыми вспомогательными веществами. В соответствии с настоящим изобретением под выражением "ингаляционные

растворы без пропеллента" подразумеваются также концентраты или стерильные, готовые к применению ингаляционные растворы. Согласно изобретению оба используемых в комбинации между собой действующих вещества 1 и 2 могут содержаться либо совместно в одной лекарственной форме, либо раздельно в двух отдельных лекарственных формах. Такие используемые согласно настоящему изобретению лекарственные формы более подробно рассмотрены в последующей части описания.

А) Ингаляционные порошки, содержащие предлагаемые в изобретении комбинации действующих веществ

10 В предлагаемых в изобретении ингаляционных порошках действующие вещества 1 и 2 могут содержаться либо индивидуально, либо в смеси с приемлемыми физиологически безвредными вспомогательными веществами.

Если действующее вещества 1 и 2 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, трегалоза), 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, трегалозы или глюкозы, прежде всего, но не исключительно, в виде их гидратов.

25 Максимальный средний размер частиц вспомогательных веществ, применяемых в предлагаемых в изобретении ингаляционных порошках, может достигать 250 мкм, а предпочтительно должен составлять 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 меньшим средним размером частиц, составляющим от 1 до 9 мкм. Подобные вспомогательные вещества, представленные в виде частиц меньшей крупности, также выбирают из описанной выше группы вспомогательных веществ, применяемых в ингаляционных порошках. Помимо этого при получении предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков

предлагается примешивать к смеси вспомогательных веществ микронизированные действующие вещества 1 и 2, средний размер частиц которых предпочтительно составляет от 0,5 до 10 мкм, наиболее предпочтительно от 1 до 6 мкм. Способы получения предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков путем размолла и микронизации компонентов с последующим их смешением известны из уровня техники. Предлагаемые в изобретении ингаляционные порошки можно получать и применять либо в виде единой порошковой смеси, одновременно содержащей действующие вещества 1 и 2, либо в виде отдельных ингаляционных порошков, каждый из которых содержит соответственно только одно из действующих веществ 1 или 2.

Для введения в организм предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков можно использовать известные из уровня техники ингаляторы. Для введения в организм предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков, которые наряду с действующими веществами 1 и 2 содержат также одно или несколько физиологически безвредных (совместимых) вспомогательных веществ, можно использовать, например, ингаляторы, в которых разовая доза из расходной емкости выдается с помощью дозирующей камеры, описанной, в частности, в патенте US 4570630, или с помощью иных устройств, описанных, в частности, в DE 3625685 A. Для введения в организм предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков, которые содержат действующие вещества 1 и 2, необязательно в сочетании с физиологически безвредным (совместимым) вспомогательным веществом, можно использовать, например, известный под названием Turbohaler<sup>®</sup> ингалятор, соответственно ингаляторы, описанные, например, в EP 237507 A. Однако предлагаемые в изобретении ингаляционные порошки, которые наряду с действующими веществами 1 и 2 содержат также физиологически безвредное (совместимое) вспомогательное вещество, предпочтительно расфасовывать в капсулы (с получением так называемых ингалеток), которые применяются в ингаляторах, описанных, например, в WO 94/28958.

Для введения в организм предлагаемой в изобретении лекарственной комбинации в ингалетках наиболее предпочтительно использовать ингалятор, показанный на прилагаемом к описанию чертеже. Показанный на этом чертеже



ингалятор (карманный ингалятор Handihaler<sup>®</sup>), предназначенный для ингаляции порошковых фармацевтических композиций из содержащих их капсул, отличается наличием корпуса 1 с двумя окошками 2, пластинчатой перегородки 3, в которой предусмотрены впускные отверстия для воздуха и которая снабжена сеткой 5, удерживаемой в собранном состоянии соответствующим крепежным элементом 4, соединенной с пластинчатой перегородкой 3 камеры 6, в которую помещается капсула с ингаляционным порошком и сбоку которой предусмотрена нажимная кнопка 9, снабженная двумя шлифованными иглами 7 и выполненная подвижной против усилия пружины 8, мундштука 12, который выполнен откидным с возможностью поворота вокруг оси 10, соединяющей его с корпусом 1, пластинчатой перегородкой 3 и колпачком 11, и сквозных отверстий 13 для прохода воздуха, служащих для регулирования аэрогидродинамического сопротивления.

Если предлагаемые в изобретении ингаляционные порошки с учетом вышеуказанного предпочтительного метода их применения предполагается расфасовывать в капсулы, то каждую капсулу целесообразно заполнять ингаляционным порошком в количестве от 1 до 30 мг. Содержание в указанных количествах действующих веществ, используемых совместно либо отдельно, соответствует согласно изобретению уже указанным выше для компонентов 1 и 2 дозировкам из расчета на один прием.

**Б) Композиции для аэрозольной ингаляции, содержащие пропеллент и предлагаемые в изобретении комбинации действующих веществ**

В предлагаемых в изобретении содержащих пропеллент композициях (лекарственных формах) для аэрозольной ингаляции действующие вещества 1 и 2 могут присутствовать в растворенном или в диспергированном в пропелленте виде. При этом действующие вещества 1 и 2 могут содержаться в отдельных лекарственных формах либо в одной единой лекарственной форме, причем указанные компоненты 1 и 2 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 предлагаемых в изобретении композиций для аэрозольной ингаляции пропелленты известны из уровня техники. Пригодные

для этой цели пропелленты выбирают из группы, включающей углеводороды, такие как *n*-пропан, *n*-бутан или изобутан, и галогензамещенные углеводороды, такие как предпочтительно хлорированные и 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 алканов, выбранные из группы, включающей TG11, TG12, TG134a (1,1,1,2-тетрафторэтан) и TG227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан), а также их смеси, среди которых предпочтительны пропелленты TG134a, TG227 и их смеси.

В состав предлагаемых в изобретении содержащих пропеллент композиций для аэрозольной ингаляции могут входить также другие компоненты, такие как соразтворители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества (ПАВ), антиокислители, смазывающие вещества, а также средства для регулирования значения pH. Все такие компоненты известны из уровня техники.

Предлагаемые в изобретении содержащие пропеллент композиции для аэрозольной ингаляции могут содержать до 5 мас.% действующего вещества 1 и/или 2. Так, например, предлагаемые в изобретении композиции для аэрозольной ингаляции могут содержать действующее вещество 1 и/или 2 в количестве от 0,002 до 5 мас.%, от 0,01 до 3 мас.%, от 0,015 до 2 мас.%, от 0,1 до 2 мас.%, от 0,5 до 2 мас.% или от 0,5 до 1 мас.%.

Если действующие вещества 1 и/или 2 представлены в диспергированном виде, то средний размер их частиц предпочтительно должен составлять до 10 мкм, более предпочтительно от 0,1 до 6 мкм, наиболее предпочтительно от 1 до 5 мкм.

Для получения аэрозолей из описанных выше предлагаемых в изобретении содержащих пропеллент композиций для аэрозольной ингаляции и введения таких аэрозолей в организм могут использоваться известные из уровня техники ингаляторы (ингаляторы с дозировочной шкалой). В соответствии с этим еще одним объектом настоящего изобретения являются лекарственные средства в виде описанных выше содержащих пропеллент композиций для аэрозольной ингаляции в сочетании с одним или несколькими пригодными для получения таких аэрозолей и их введения в организм ингаляторами. Еще одним объектом настоящего изобретения являются ингаляторы, отличающиеся тем, что они

содержат описанные выше предлагаемые в изобретении содержащие пропеллент композиции для аэрозольной ингаляции. Настоящее изобретение относится также к сменным баллончикам, которые будучи оснащены соответствующим клапаном могут использоваться в соответствующем ингаляторе и которые

5 содержат одну из описанных выше предлагаемых в изобретении содержащих пропеллент композиций для аэрозольной ингаляции. Подобные сменные баллончики и способы их заполнения предлагаемыми в изобретении содержащими пропеллент композициями для аэрозольной ингаляции известны из уровня техники.

10 В) Ингаляционные растворы или суспензии без пропеллента, содержащие предлагаемые в изобретении комбинации действующих веществ

Предлагаемые в изобретении не содержащие пропеллент ингаляционные растворы в качестве растворителя содержат, например, воду или спирты, предпочтительно этанол, который в некоторых случаях может использоваться в

15 смеси с водой. При использовании в качестве растворителей смесей воды с этанолом относительное содержание в них 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.%. Остальное количество, недостающее до 100 об.%, приходится

20 на воду. Значение рН растворов или суспензий, содержащих компоненты 1 и 2 по отдельности или совместно, устанавливают с помощью пригодных для этой цели кислот на 2-7, предпочтительно на 2-5. Для регулирования значения рН с целью его установки на указанные выше значения могут использоваться кислоты из числа неорганических или органических кислот. В качестве примера

25 предпочтительных в этом отношении неорганических кислот можно назвать соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и/или фосфорную кислоту. В качестве примера наиболее пригодных для применения в указанных целях органических кислот можно назвать

30 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, антиокислителей или

5 комплексообразователей, как, например, лимонная кислота или аскорбиновая кислота. Для регулирования значения рН наиболее предпочтительно согласно изобретению использовать соляную кислоту.

Согласно изобретению можно отказаться от добавления к предлагаемой в нем лекарственной форме эдитиновой кислоты (ЭДТК) или одной из ее известных солей, в частности эдетата натрия, в качестве стабилизатора или

10 комплексообразователя. Однако в других вариантах предусматривается использование этого(-их) соединения(-ий). В одном из таких предпочтительных вариантов, в котором предусмотрено применение эдетата натрия, его

15 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 эдетата натрия в которых составляет от 0 до 10 мг на 100 мл.

К предлагаемым в изобретении ингаляционным растворам без пропеллента

20 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, простые эфиры

25 гликолей, 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 для улучшения

качественных характеристик препарата можно включать в его состав совместно с действующим(-и) веществом(-ами) в фармакологически приемлемом

30 растворителе. Эти вещества предпочтительно не должны проявлять никакого или с учетом целевого терапевтического эффекта не должны проявлять никакого сколько-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, сорбитановые эфиры, в частности полисорбаты, поливинилпирролидон, прочие стабилизаторы, комплексообразователи, антиокислители и/или консерванты, обеспечивающие сохранность готового лекарственного препарата или позволяющие продлить срок его годности, вкусовые вещества, витамины и/или иные известные из уровня техники добавки. К таким добавкам относятся также фармакологически приемлемые соли в качестве придающих изотоничность агентов, такие, например, как хлорид натрия.

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

15 Консерванты могут использоваться для защиты лекарственного препарата 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 должна составлять до 50 мг на 100 мл раствора, наиболее предпочтительно от 5 до 20 мг на 100 мл раствора.

25 Предпочтительные лекарственные препараты помимо растворителя, которым является вода, и комбинации действующих веществ 1 и 2 содержат также только бензалконийхлорид и эдетат натрия. В другом предпочтительном варианте предлагается полностью отказаться от применения эдетата натрия.

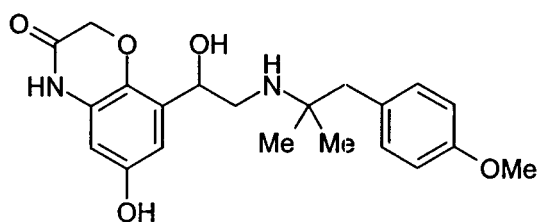
30 Для введения предлагаемых в изобретении ингаляционных растворов без пропеллента в организм наиболее пригодны такие ингаляторы, которые позволяют в течение нескольких секунд распылять небольшое количество жидкого препарата в терапевтически необходимой дозировке в виде аэрозоля, вводимого ингаляцией в терапевтических целях. Согласно настоящему изобретению предпочтительны такие ингаляторы, которые в оптимальном случае уже при однократном приведении их в действие (за один ход поршня) позволяют выдавать распыляемый в виде аэрозоля со средним размером капелек

менее 20 мкм, предпочтительно менее 10 мкм, раствор действующего вещества или действующих веществ порцией менее 100 мкл, предпочтительно менее 50 мкл, наиболее предпочтительно от 20 до 30 мкл, таким образом, чтобы ингалируемая, т.е. непосредственно попадающая в дыхательные пути, доля аэрозоля уже соответствовала терапевтически эффективному количеству действующего вещества или действующих веществ.

Подобное устройство, предназначенное для ингаляционного введения жидкой фармацевтической композиции, распыляемой в дозированных количествах в виде аэрозоля без помощи пропеллента, подробно рассмотрено, например, в заявке WO 91/14468, а также в заявке WO 97/12687 (в частности представлено на фиг. 6a и 6b этой заявки). Описанные в указанных заявках распылители или ингаляторы (устройства) известны также под названием Respimat®.

Указанные выше представители действующих веществ 2 известны из уровня техники. Соединения же формулы 1 еще не известны из уровня техники. В соответствии с этим в приведенных ниже примерах синтеза новых соединений формулы 1 рассмотрены возможные методы их получения. Представленные ниже примеры, которые носят исключительно иллюстративный характер, служат для более подробного пояснения настоящего изобретения и не ограничивают его объем описанными ниже конкретными вариантами его осуществления.

Пример 1.1: 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



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

К раствору 3,6 г 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина в 100 мл этанола при 70°C добавляют 7,5 г гидрата (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глиоксаля и перемешивают в течение 15 мин. После этого в течение 30 мин при 10-20°C добавляют 1 г боргидрида натрия. Затем смесь перемешивают в течение часа, добавляют 10 мл ацетона и перемешивают еще в течение 30 мин.

Далее реакционную смесь разбавляют 150 мл этилацетата, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток растворяют в 50 мл метанола и 100 мл этилацетата и подкисляют концентрированной соляной кислотой. После добавления 100 мл диэтилового эфира продукт выпадает в осадок. Кристаллы отфильтровывают, промывают и перекристаллизовывают в 50 мл этанола.

Выход: 7 г (68%, гидрохлорид).

Температура плавления 232-234°C.

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

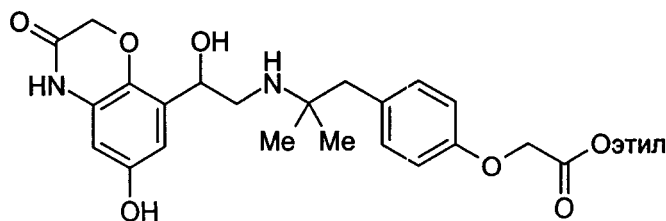
6,8 г полученного на предыдущей стадии бензильного соединения гидрируют в 125 мл метанола при комнатной температуре и нормальном давлении с добавлением 1 г палладия на угле (5%-ного). После этого катализатор отфильтровывают и из фильтрата удаляют растворитель. После перекристаллизации остатка в 50 мл ацетона и небольшом количестве воды получают твердое вещество, которое отфильтровывают и промывают.

Выход: 5,0 г (89%, гидрохлорид).

Температура плавления 155-160°C.

(*R*)- и (*S*)-энантиомеры соединения из примера 1.1 можно получить из рацемата, например, с помощью ЖХВР на хиральных фазах (например, с использованием колонки Chirobiotic T фирмы Astec, 250×22,1 мм, 5 мкм). В качестве подвижной фазы можно использовать метанол с 0,05% триэтиламина и 0,05% уксусной кислоты. Время удерживания *R*-, соответственно *S*-энантиомера составляет в зависимости от скорости потока от 35 до 65 мин, при этом *R*-энантиомер элюируется первым. Согласно изобретению особое значение имеет *R*-энантиомер соединения из примера 1.1.

Пример 1.2: 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-феноксиэтилацетат)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



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

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 1.1а) из 15 г гидрата (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глиоксаля и 11,8 г гидрохлорида 1,1-диметил-2-(4-феноксиэтилацетат)этиламина.

Выход: 16,5 г (69%, гидрохлорид).

Температура плавления 212-214°C.

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

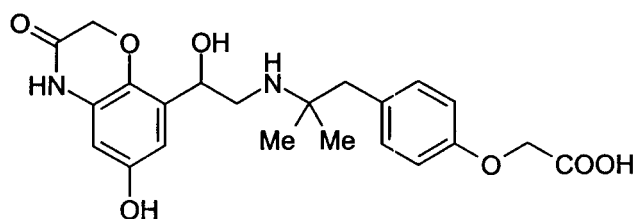
8 г полученного на предыдущей стадии бензилового спирта растворяют в 100 мл этанола, 100 мл метанола и 10 мл воды и гидрируют в присутствии 1 г палладия на угле (5%-ного). После поглощения теоретически рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Выкристаллизовавшийся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

Выход: 5,5 г (81%, гидрохлорид).

Температура плавления 137-140°C.

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

Пример 1.3: 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-феноксиуксусная кислота)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



11 г гидрохлорида 8-{2-[1,1-диметил-2-(4-феноксиэтилацетат)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она (пример 1.2а)) растворяют в 125 мл метанола и гидрируют в присутствии 1 г палладия на угле (5%-ного). После поглощения теоретически рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают. К фильтрату добавляют 2,6 г гидроксида натрия, растворенного в 20 мл воды. Затем смесь в течение 30 мин кипятят с обратным холодильником, после чего отгоняют метанол и смешивают с 10 мл воды, 20 мл



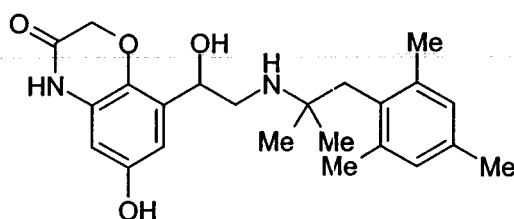
*n*-бутанола и 3,9 мл уксусной кислоты. Выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и промывают диэтиловым эфиром.

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

5 Температура плавления 152°C.

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

10 Пример 1.4: 8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфенил)этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



а) 1-(6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфенил)этилимино]этанон

15 7,2 г гидрата (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глиоксаля и 3,6 г 1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфенил)этиламина нагревают в 100 мл этанола до 70°C и выдерживают при этой температуре в течение часа. Выпавшие в осадок после охлаждения кристаллы отфильтровывают и промывают этанолом и диэтиловым эфиром.

Выход: 8,6 г (94%).

20 Температура плавления 175°C.

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

25 8,6 г полученного в примере 1.4а) шиффова основания растворяют в 100 мл этанола и 20 мл ТГФ, смешивают в течение 30 мин при 10-20°C с 0,7 г боргидрида натрия и перемешивают в течение часа. После добавления 10 мл ацетона смесь перемешивают еще в течение 30 мин и затем разбавляют этилацетатом и водой. Выкристаллизовавшийся при подкислении концентрированной соляной кислотой продукт отфильтровывают и промывают.

Выход: 7,4 г (80%, гидрохлорид).

30 Температура плавления 235°C (разложение).

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

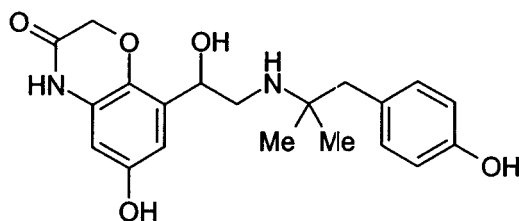
7,4 г полученного на стадии б) бензильного соединения гидрируют в 125 мл метанола при комнатной температуре и нормальном давлении с добавлением 1 г палладия на угле (5%-ного). После этого катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Выкристаллизовавшийся при добавлении ацетона продукт отделяют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

Выход: 5 г (78%, гидрохлорид).

Температура плавления 160°C (разложение).

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

Пример 1.5: 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-гидроксифенил)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



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

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 1.1а) из 10 г гидрата (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глиоксаля и 4,6 г 1,1-диметил-2-(4-гидроксифенил)этиламина.

Выход: 9,0 г (64%, гидрохлорид).

Температура плавления 255-258°C.

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

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

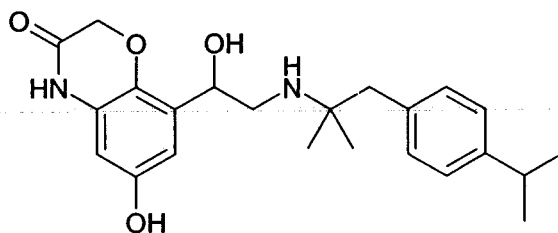
Выпавший в осадок продукт отделяют вакуум-фильтрацией и однократно перекристаллизовывают в воде.

Выход: 3,6 г (72%, гидрохлорид).

Температура плавления 159-162°C.

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

Пример 1.6: 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-изопропилфенил)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



10

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

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

- 15 Выход: 13,0 г (57%).

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

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

- 20 Аналогично примеру 1.7б) проводят реакцию Риттера с использованием 10,2 г (53 ммоль) 1-(4-изопропилфенил)-2-метилпропан-2-ола. Затем реакционную смесь сливают в смесь воды со льдом и подщелачивают раствором едкого натра, что сопровождается выпадением в осадок твердого вещества. Его отделяют вакуум-фильтрацией и сушат.

Выход: 9,90 г (80%).

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

- 25 в) 2-(4-изопропилфенил)-1,1-диметилэтиламин

Указанное в заголовке соединение получают превращением 9,80 г (42 ммоль) N-[2-(4-изопропилфенил)-1,1-диметилэтил]ацетамида аналогично примеру 1.7в).

Выход: 7,00 г (71%, гидрохлорид).

- 30 Температура плавления 202-206°C.

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

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

Выход: 1,7 г (52%, гидрохлорид).

Температура плавления 220-222°C.

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

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

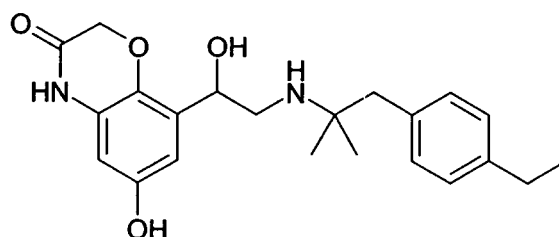
Выход: 1,1 г (85%, гидрохлорид).

Температура плавления 248-250°C.

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

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

Пример 1.7: 8-{2-[2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



а) 1-(4-этилфенил)-2-метилпропан-2-ол

5 К 39 мл 3-молярного раствора метилмагнийбромида в диэтиловом эфире при охлаждении ледяной баней по каплям добавляют 14,8 г (90 ммоль) 1-(4-этилфенил)пропан-2-она, растворенного в диэтиловом эфире, таким образом, чтобы температура не поднималась выше 30°C. По завершении этой операции добавления реакционную смесь в течение 1,5 ч кипятят с обратным

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

15 Выход: 15,5 г (90%).

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

К 15,5 г (87 ммоль) 1-(4-этилфенил)-2-метилпропан-2-ола в 4,8 мл (91 ммоль) ацетонитрила и 15 мл ледяной уксусной кислоты в течение 15 мин по каплям добавляют 6,2 мл концентрированной серной кислоты, что

20 сопровождается повышением температуры до 65°C. После этого смесь перемешивают в течение часа, разбавляют смесью воды со льдом и подщелачивают концентрированным раствором едкого натра. Затем перемешивают еще в течение 30 мин и выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и промывают водой. Сырой продукт растворяют в

25 этилацетате, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Полученное в качестве остатка масло смешивают с петролейным эфиром, что сопровождается выпадением в осадок твердого вещества, которое отфильтровывают и сушат.

Выход: 16,3 г (85%).

Температура плавления 90-92°C.

в) 2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтиламин

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

Выход: 11,0 г (69%, гидрохлорид).

Температура плавления 165-167°C.

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

Требуемое соединение получают аналогично примеру 1.6г) из 2,14 г (6,0 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 1,0 г (5,6 ммоль) 2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтиламина. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 1,7 г (54%, гидрохлорид).

Температура плавления 210-214°C.

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

Требуемое соединение получают в виде белого твердого вещества гидрогенолизом 1,45 г (2,75 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она аналогично примеру 1.6д).

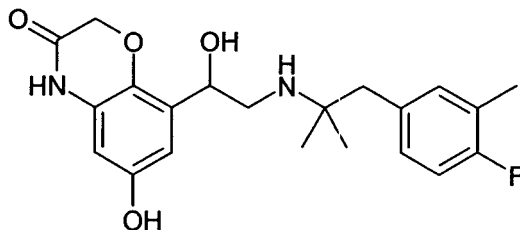
Выход: 1,07 г (92%, гидрохлорид).

Температура плавления 266-269°C.

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

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

Пример 1.8: 8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



а) 1-фтор-2-метил-4-(2-метилпропенил)бензол

5 100 мл 0,5-молярного раствора 4-фтор-3-метилфенилмагнийбромида в ТГФ в течение 30 мин смешивают с 4,7 мл (50 ммоль) изопропилальдегида, что сопровождается повышением температуры до 45°C. Далее смесь перемешивают в течение 30 мин, в течение 1 ч кипятят с обратным холодильником и затем гидролизуют 10%-ным раствором хлорида аммония. После отделения органической фазы экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют. Полученный таким путем спирт растворяют в 100 мл толуола, смешивают с 1 г моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты и в течение трех часов нагревают с обратным холодильником на водоотделителе. Далее реакционную смесь сливают в воду и подщелачивают концентрированным раствором едкого натра. После отделения органической фазы ее промывают водой, сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель. Остаток подвергают фракционной перегонке, получая продукт в виде бесцветной жидкости (температура кипения 80-85°C при 10 мбарах).

Выход: 4,1 г (50%).

20 б) N-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтил]формамид

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

30 Выход: 4,3 г (87%).

в) 2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламин

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

Выход: 3,9 г (87%, гидрохлорид).

Температура плавления 196-198°C.

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

1,10 г (3,1 ммоль) бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 0,50 г (2,8 ммоль) 2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламина подвергают химическому превращению и переработке аналогично примеру 1.6г). Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 0,75 г (47%, гидрохлорид).

Температура плавления 228-230°C.

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

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

Выход: 0,50 г (87%, гидрохлорид).

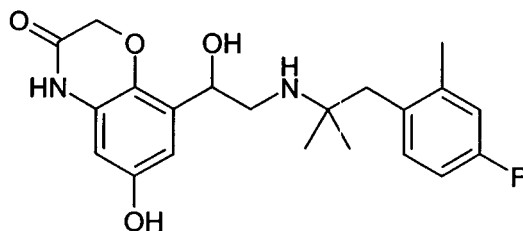
Температура плавления 278-280°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 389$ .

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



Пример 1.9: 8-{2-[2-(4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



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

5 500 мл 0,5-молярного раствора 4-фтор-6-метилфенилмагниброма и 23,2 мл (260 ммоль) изопропилальдегида подвергают взаимодействию между собой аналогично примеру 1.8а). После гидролиза 10%-ным раствором хлорида аммония водную фазу отделяют и экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Полученный таким путем спирт затем растворяют в 50 мл уксусного ангидрида, смешивают с 1 мл концентрированной серной кислоты и перемешивают в течение трех часов при кипячении с обратным холодильником. Далее реакцию смесь сливают в воду, перемешивают в течение последующего часа и подщелачивают. Затем экстрагируют дихлорметаном, органические фазы сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворители. Остаток подвергают фракционной перегонке, получая продукт в виде бесцветной жидкости (температура кипения 105-110°C при 8 мбарах).

Выход: 29,0 г (52%).

б) N-[2-(4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтил]формаид

20 29,0 г (130 ммоль) 1-(4-фтор-2-метилфенил)-2-метилпропилового эфира уксусной кислоты подвергают химическому превращению и переработке аналогично примеру 1.8б). Полученный таким путем продукт представляет собой желтое масло.

Выход: 27,0 г (99%).

в) 2-(4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламин

25 Для получения амина 27,0 г (130 ммоль) N-[2-(4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтил]формаид подвергают химическому превращению аналогично примеру 1.8в). Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

30 Выход: 15,5 г (55%, гидрохлорид).

Температура плавления 277-280°C.

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

5 Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 1.6г) из 0,95 г (2,66 ммоль) бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 0,43 г (2,37 ммоль) 2-(4-фтор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламина.

Выход: 0,75 г (55%, гидрохлорид).

Температура плавления 233-236°C.

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

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

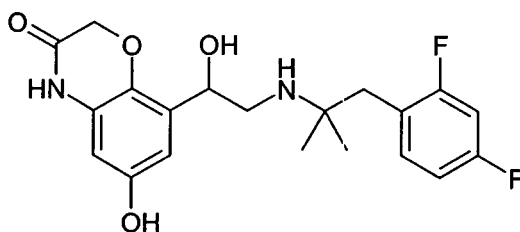
Выход: 0,50 г (87%, гидрохлорид).

Температура плавления 278-280°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 389$ .

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

Пример 1.10: 8-{2-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



25 а) 1-(2,4-дифторфенил)-2-метилпропан-2-ол

К 500 мл 0,25-молярного раствора 2,4-дифторбензилмагнийбромида в диэтиловом эфире в течение 20 мин по каплям добавляют 11,0 мл ацетона, разбавленного 50 мл диэтилового эфира. После этого перемешивают в течение 1,5 ч при кипячении с обратным холодильником и затем гидролизуют 10%-ным раствором хлорида аммония. Эфирную фазу отделяют, промывают водой, сушат

30

над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток подвергают фракционной перегонке, получая спирт в виде бесцветной жидкости (температура кипения 70-73°C при 2 мбарах).

Выход: 20,0 г (86%).

5 б) N-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтил]форма́мид

Указанное в заголовке соединение получают описанным в примере 1.8б) методом по реакции Риттера с использованием 20 г (110 ммоль) 1-(2,4-дифторфенил)-2-метилпропан-2-ола. Полученный таким путем продукт представляет собой желтое масло.

10 Выход: 22,0 г (94%).

в) 2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламин

Указанное в заголовке соединение получают превращением 22,0 г (100 ммоль) N-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтил]форма́мида аналогично примеру 1.8в).

15 Выход: 16,0 г (72%, гидрохлорид).

Температура плавления 201-203°C.

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

20 Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 1.6г) взаимодействием 0,89 г (2,49 ммоль) бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 0,40 г (2,16 ммоль) 2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламина.

Выход: 0,80 г (62%, гидрохлорид).

Температура плавления 245-247°C.

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

Требуемое соединение получают в виде белого твердого вещества гидрогенолизом 0,70 г (1,35 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

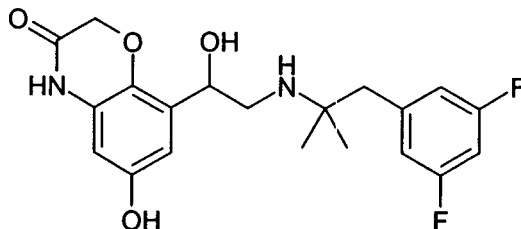
30 Выход: 0,48 г (83%, гидрохлорид).

Температура плавления 279-280°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 393$ .

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

Пример 1.11: 8-{2-[2-(3,5-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



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

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

Выход: 13,5 г (60%).

б) 2-(3,5-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламин

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

Выход: 4,6 г (75%).

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

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

Выход: 1,50 г (58%, гидрохлорид).

Температура плавления 240-244°C.

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

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

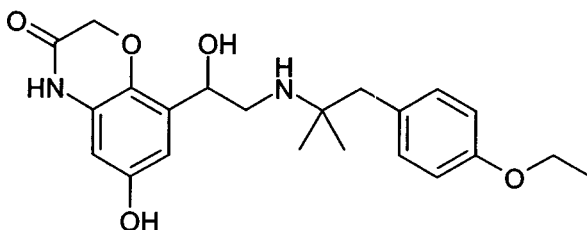
Выход: 0,90 г (86%, гидрохлорид).

Температура плавления 150-158°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 393$ .

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

Пример 1.12: 8-{2-[2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



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

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

б) 2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламин

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

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

Выход: 8,8 г (84%, гидрохлорид).

Температура плавления 198-200°C.

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

10 2,14 г (6,0 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 1,0 г (5,2 ммоль) 2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламина в течение часа перемешивают при 50-80°C в 40 мл этанола. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 0,23 г (6,0 ммоль) боргидрида натрия и перемешивают еще в течение часа. Далее реакцию смесь смешивают с 5 мл ацетона, перемешивают в течение 30 мин, подкисляют ледяной уксусной кислотой и концентрируют. Остаток смешивают с водой и этилацетатом и подщелачивают. Органическую фазу отделяют, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и в вакууме удаляют растворитель. Остаток вновь растворяют в этилацетате и воде, смешивают с концентрированной соляной кислотой и разбавляют диэтиловым эфиром. Выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и промывают диэтиловым эфиром. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 2,0 г (61%, гидрохлорид).

Температура плавления 214-216°C.

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

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

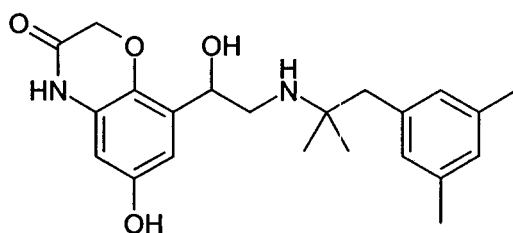
Выход 1,0 г (83%, гидрохлорид).

Температура плавления 232-235°C.

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 401$ .

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

Пример 1.13: 8-{2-[2-(3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



10 а) 1-(3,5-диметилфенил)-2-метилпропанол-2-ол

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

б) 2-(3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламин

15 По реакции Риттера взаимодействием 6,00 г (34 ммоль) 1-(3,5-диметилфенил)-2-метилпропанол-2-ола и 2,00 г (41 ммоль) цианида натрия получают 2,40 г 2-(3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтилформамида (выход 35%). Для высвобождения амина формамид (2,40 г, 11,7 ммоль) обрабатывают соляной кислотой. Последующую переработку проводят аналогично примеру 1.8в).  
Полученный таким путем продукт представляет собой масло.

20 Выход: 1,70 г (82%).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 178$ .

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

25 Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 1.6г) из 1,47 г (4,1 ммоль) бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 0,65 г (3,7 ммоль) 2-(3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламина.

Выход: 1,1 г (51%, гидрохлорид).

Температура плавления 220-222°C.

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

Требуемое соединение получают гидрогенолизом 0,90 г (1,71 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и перекристаллизацией сырого продукта из изопропанола. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

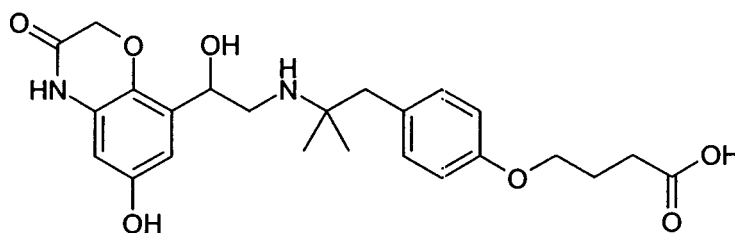
Выход: 0,50 г (69%, гидрохлорид).

Температура плавления 235-238°C.

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

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

15 Пример 1.14: 4-(4-{2-[2-гидрокси-2-(6-гидрокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)этиламино]-2-метилпропил}фенокси)масляная кислота



а) Этиловый эфир 4-[4-(2-амино-2-метилпропил)фенокси]масляной кислоты  
4,5 г (15,0 ммоль) бензилового эфира [2-(4-гидроксифенил)-1,1-диметилэтил]карбаминовой кислоты, 2,3 мл (16,0 ммоль) этилового эфира 4-броммасляной кислоты, 2,3 г (16,6 ммоль) карбоната калия и 0,3 г (1,8 ммоль) иодида калия в 20 мл диметилформаида нагревают до 120°C и выдерживают при этой температуре в течение 13 ч. Далее реакционную смесь разбавляют этилацетатом и последовательно промывают водой, раствором гидроксида натрия и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают путем хроматографии (элюент: циклогексан/этилацетат в соотношении 9:1). Таким путем выделяют 5,0 г желтого масла, которое растворяют в 50 мл уксусной кислоты и гидрируют при температуре 40°C и давлении 3 бара в присутствии 1,0 г палладия на угле в качестве катализатора. После этого катализатор отфильтровывают и из 25  
30 фильтрата удаляют растворитель. Остаток растворяют в диэтиловом эфире и



смешивают с раствором соляной кислоты в диэтиловом эфире. Выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и сушат.

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

Температура плавления 103-105°C.

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

1,20 г (3,36 ммоль) бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она подвергают взаимодействию с 0,90 г (3,22 ммоль) этилового эфира 4-[4-(2-амино-2-метилпропил)фенокси]масляной кислоты аналогично примеру 1.6г). Сырой продукт растворяют в 10 мл этилацетата и 10 мл воды и при перемешивании смешивают с щавелевой кислотой. Раствор разбавляют диэтиловым эфиром, выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и промывают диэтиловым эфиром.

15        Выход: 1,20 г (54%, оксалат).

Температура плавления 223-227°C.

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

20        Раствор 1,00 г (1,73 ммоль) этилового эфира 4-(4-{2-[2-(6-бензилокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)-2-гидроксиэтиламино]-2-метилпропил}фенокси)масляной кислоты в 25 мл метанола смешивают с 2,5 мл 1н. раствора гидроксида натрия, в течение 30 мин кипятят с обратным холодильником и затем нейтрализуют 1н. соляной кислотой. Раствор концентрируют и оставшееся масло растворяют путем нагрева в 5 мл *n*-бутанола. После добавления способствующего кристаллизации вещества в осадок выпадает твердое вещество, которое отделяют вакуум-фильтрацией и промывают ацетоном и диэтиловым эфиром.

Выход: 0,75 г (79%).

Температура плавления 216-218°C.

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

0,70 г (1,28 ммоль) 4-(4-{2-[2-(6-бензилокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)-2-гидроксиэтиламино]-2-метилпропил}фенокси)масляной кислоты растворяют в 25 мл метанола и 2 мл

уксусной кислоты и гидрируют при комнатной температуре и нормальном давлении в присутствии 150 мг палладия на угле (10%-ного). После этого катализатор отфильтровывают и из фильтрата удаляют растворитель. Продукт получают путем кристаллизации из смеси метанола с ацетоном.

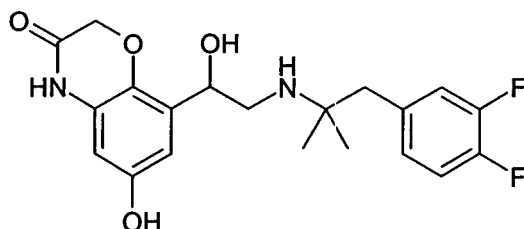
5 Выход: 0,40 г (68%).

Температура плавления 201-204°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 459$ .

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

Пример 1.15: 8-{2-[2-(3,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



а) 1-(3,4-дифторфенил)-2-метилпропан-2-ол

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

Выход: 9,7 г (47%)

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

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

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

25 Выход: 4,0 г (87%).

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

в) 2-(3,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламин

4,00 г (18,5 ммоль) N-[2-(3,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтил]формамида растворяют в этаноле, смешивают с концентрированной соляной кислотой и

оставляют на ночь кипятиться с обратным холодильником. Затем реакционный раствор сливают в смесь воды со льдом, подщелачивают гидроксидом натрия и экстрагируют *трет*-бутилметиловым эфиром. Органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Полученный таким путем продукт представляет собой желтое масло.

Выход: 3,2 г (92%).

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

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

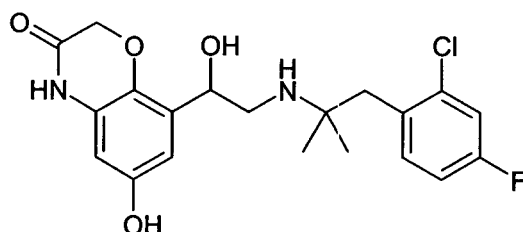
357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 185 мг (1 ммоль) 2-(3,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламина в течение 30 мин перемешивают в 5 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре. После этого смесь охлаждают до 0°C и в атмосфере аргона по каплям добавляют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

Выход: 31 мг (6%, трифторацетат).

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

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

Пример 1.16: 8-{2-[2-(2-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



а) 1-(2-хлор-4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол

5 Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 1.6а) из 20 г (97 ммоль) метилового эфира (2-хлор-4-фторфенил)уксусной кислоты и 98 мл 3-молярного раствора метилмагнийбромида.

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

7,5 г (37 ммоль) 1-(2-хлор-4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола подвергают химическому превращению и переработке аналогично примеру 1.8б).  
10 Полученное таким путем масло для последующей очистки хроматографируют на короткой силикагелевой колонке (петролейный эфир/этилацетат в соотношении 9:1). Полученный таким путем продукт представляет собой масло.

Выход: 7,4 г (87%).

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

в) 2-(2-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламин

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 1.15в) превращением 7,4 г (32 ммоль) N-[2-(2-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтил]формамида. Полученный таким путем продукт представляет собой  
20 коричневое масло.

Выход: 5,14 г (79%).

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

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

25 357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 202 мг (1 ммоль) 2-(2-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламина подвергают взаимодействию аналогично примеру 1.8г) с боргидридом лития. Для дебензилирования полученного таким путем этаноламина его растворяют в 3 мл дихлорметана и охлаждают до  $-78^\circ\text{C}$ . При  
30 этой температуре по каплям добавляют 2 мл 1-молярного раствора трибромида

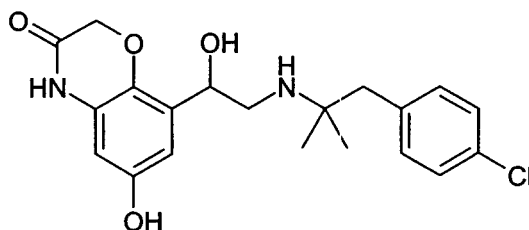
бора в дихлорметане и смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры. Далее реакцию смесь смешивают с 10 мл дихлорметана и 3 мл воды и фильтруют через Extrelut<sup>®</sup>. Из элюата удаляют растворитель и остаток очищают хроматографией. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 70 мг (13%, трифторацетат).

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

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

Пример 1.17: 8-{2-[2-(4-хлорфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



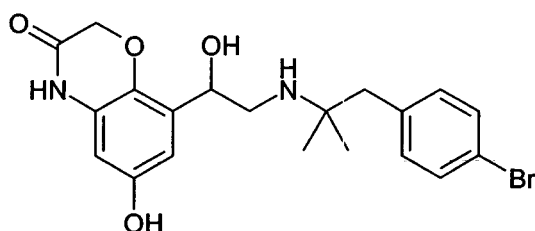
Раствор 300 мг (0,91 ммоль) 6-бензилокси-8-(2,2-дигидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 200 мг (1,09 ммоль) 2-(4-хлорфенил)-1,1-диметилэтиламина в 3 мл этанола смешивают с молекулярным ситом и перемешивают в течение 90 мин при 80°C. После этого смеси дают охладиться до комнатной температуры, добавляют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

дихлорметан/метанол + 1% аммиака). Таким путем получают 93 мг (26%) твердого вещества бежевого цвета.

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

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

Пример 1.18: 8-{2-[2-(4-бромфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



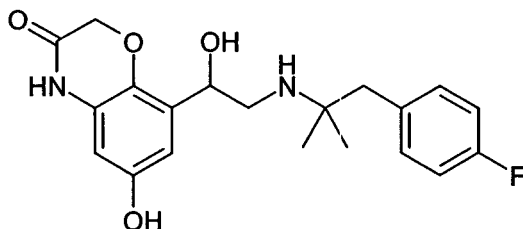
10 Из 300 мг (0,91 ммоль) 6-бензилокси-8-(2,2-дигидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 250 мг (1,09 ммоль) 2-(4-бромфенил)-1,1-диметилэтиламина аналогично примеру 1.17 получают этаноламин, который дебензилируют. Полученный таким путем продукт представляет собой твердое вещество бежевого цвета.

15 Выход: 54 мг (14%).

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

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

20 Пример 1.19: 8-{2-[2-(4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



25 300 мг (0,91 ммоль) 6-бензилокси-8-(2,2-дигидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 183 мг (1,09 ммоль) 2-(4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламина растворяют в 3 мл этанола. Затем добавляют молекулярное сито, нагревают до 80°C и выдерживают при этой температуре в течение 30 мин.

После охлаждения до комнатной температуры добавляют 35 мг (0,91 ммоль) боргидрида натрия. Далее смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего к реакционной смеси добавляют раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы концентрируют и остаток хроматографируют (элюент: 5 гексан/этилацетат/метанол). Полученный таким путем этаноламин (223 мг) для отщепления бензильной защитной группы растворяют в метаноле и гидрируют при комнатной температуре и нормальном давлении в присутствии 150 мг гидроксида палладия в качестве катализатора. Затем катализатор отделяют 10 фильтрацией через Celite<sup>®</sup>, из фильтрата удаляют растворитель и остаток хроматографируют (силикагель; элюент: дихлорметан/метанол). Полученный таким путем продукт представляет собой твердое вещество бежевого цвета.

Выход: 76 мг (22%).

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

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

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

20 пример 1.20: 8-{2-[2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

пример 1.21: 8-{2-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

25 пример 1.22: 8-{2-[2-(4-хлор-2-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

пример 1.23: 8-{2-[2-(4-хлор-3-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

пример 1.24: 8-{2-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

30 пример 1.25: 8-{2-[2-(3-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

пример 1.26: 8-{2-[2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

пример 1.27: 8-{2-[2-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

пример 1.28: 8-{2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

5 пример 1.29: 8-{2-[2-(3,5-дихлорфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

пример 1.30: 8-{2-[2-(4-хлор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

10 пример 1.31: 8-{2-[2-(3,4,5-трифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

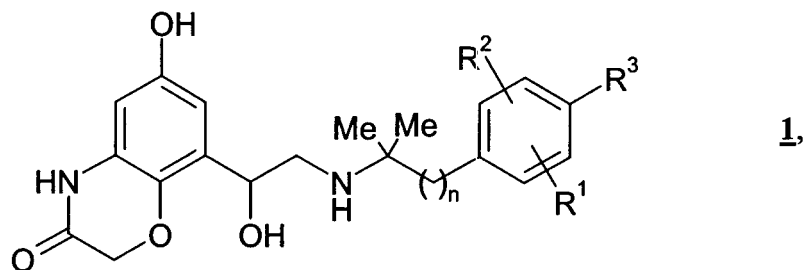
пример 1.32: 8-{2-[2-(3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

пример 1.33: 8-{2-[2-(3,4-дихлорфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он.



ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственные комбинации, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы 1



5

в которой

n обозначает 1 или 2,

R<sup>1</sup> обозначает водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,

R<sup>2</sup> обозначает водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, а

10 R<sup>3</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, OH, галоген, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,  
-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-COОН или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,  
содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

15 2. Лекарственные комбинации по п. 1, которые наряду с одним или несколькими соединениями формулы 1 содержат в качестве другого действующего вещества 2 одно или несколько соединений, выбранных из классов антихолинергических средств (2a), ингибиторов PDE IV (2b), стероидов (2c), антагонистов LTD4 (2d) и ингибиторов EGFR (2e).

20 3. Лекарственные комбинации по п. 1 или 2, которые содержат одно или несколько соединений общей формулы 1, в которой

n обозначает 1 или 2,

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

R<sup>2</sup> обозначает водород, фтор, хлор, метил или метоксигруппу, а

25 R<sup>3</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, OH, фтор, хлор, бром, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,  
-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-COОН или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил.

4. Лекарственные комбинации по п. 1, 2 или 3, которые содержат одно или несколько соединений общей формулы 1, в которой

n обозначает 1,

R<sup>1</sup> обозначает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,

5 R<sup>2</sup> обозначает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,

R<sup>3</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-COOH или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- алкилен-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил.

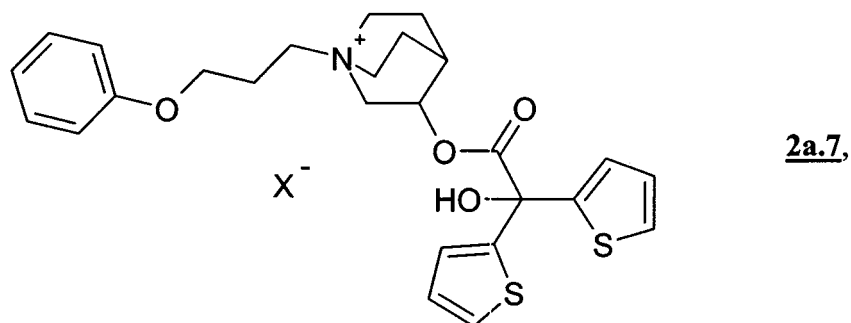
10 5. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-4, которые содержат одно или несколько соединений общей формулы 1 в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов.

15 6. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-5, которые содержат одно или несколько соединений общей формулы 1 в виде кислотно-аддитивных солей с фармакологически безвредными кислотами, а также необязательно в виде сольватов и/или гидратов.

20 7. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы 1 содержат в качестве другого действующего вещества 2 антихолинергическое средство (2a).

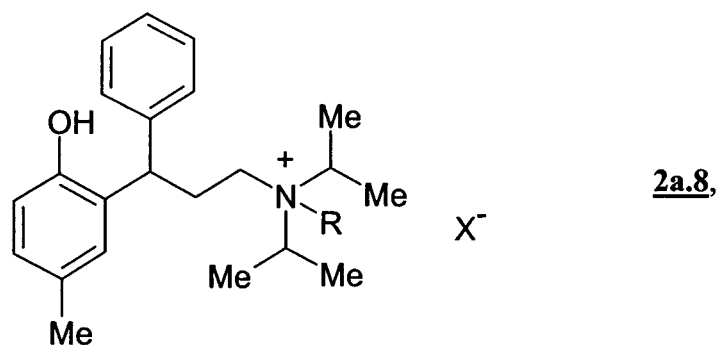
25 8. Лекарственные комбинации по п. 7, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы 1 содержат антихолинергическое средство (2a), выбранное из группы, включающей соли тиотропия (2a.1), соли окситропия (2a.2), соли флутропия (2a.3), соли ипратропия (2a.4), соли гликопиррония (2a.5) и соли тропия (2a.6).

30 9. Лекарственные комбинации по п. 7, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы 1 содержат антихолинергическое средство формулы 2a.7



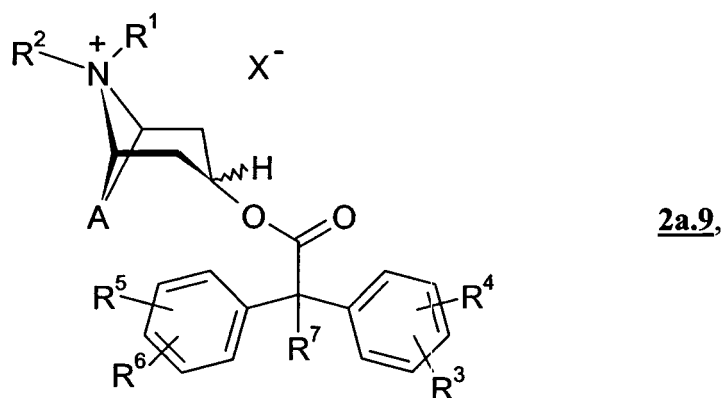
5 в которой  $X^-$  обозначает однозарядный анион, предпочтительно анион, выбранный из группы, включающей фторид, хлорид, бромид, иодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, fumarат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат и *n*-толуолсульфонат, обязательно в виде их рацематов, энантиомеров или гидратов.

10 10. Лекарственные комбинации по п. 7, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы 1 содержат антихолинергическое средство формулы 2a.8



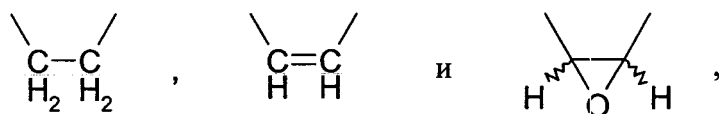
в которой R обозначает либо метил (2a.8.1), либо этил (2a.8.2), а  $X^-$  может иметь указанные в п. 9 значения.

15 11. Лекарственные комбинации по п. 7, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы 1 содержат антихолинергическое средство формулы 2a.9



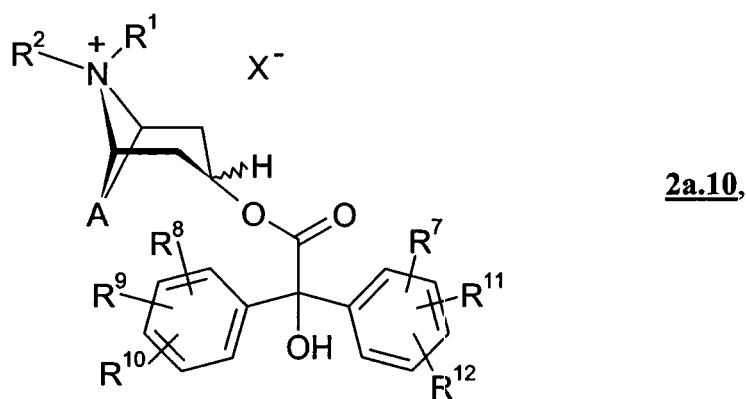
в которой

A обозначает группу с двумя связями, выбранную из



- 5  $X^-$  обозначает один указанных в п. 9 однозарядных анионов,  
 $R^1$  и  $R^2$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой группу, которая выбрана из метила, этила, *n*-пропила и изопропила и которая необязательно может быть замещена гидроксигруппой или фтором, предпочтительно представляют собой незамещенный метил,
- 10  $R^3, R^4, R^5$  и  $R^6$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор, бром, CN,  $CF_3$  или  $NO_2$  и
- $R^7$  обозначает водород, метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу,  $-CH_2-F$ ,  $-CH_2-CH_2-F$ ,  $-O-CH_2-F$ ,  $-O-CH_2-CH_2-F$ ,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-OH$ ,
- 15  $CF_3$ ,  $-CH_2-OMe$ ,  $-CH_2-CH_2-OMe$ ,  $-CH_2-OEt$ ,  $-CH_2-CH_2-OEt$ ,  $-O-COMe$ ,  $-O-COEt$ ,  $-O-COCF_3$ ,  $-O-COCF_3$ , фтор, хлор или бром, необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или гидратов.

12. Лекарственные комбинации по п. 7, которые наряду с одним или  
 20 несколькими соединениями общей формулы 1 содержат антихолинергическое средство формулы 2a.10



в которой

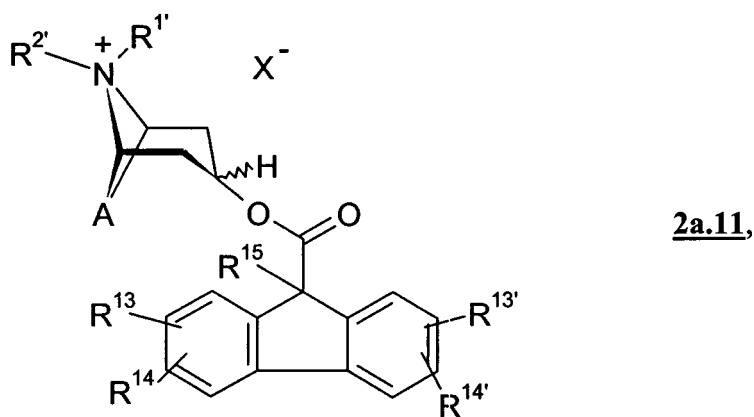
A, X<sup>-</sup>, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут иметь указанные в п. 11 значения, а

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> имеют идентичные или различные значения и

5            представляют собой водород, метил, этил, метилоксигруппу, этилоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор, бром, CN, CF<sub>3</sub> или NO<sub>2</sub>, при этом по меньшей мере один из остатков R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> не может представлять собой водород, обязательно в виде их рацематов, энантиомеров или гидратов.

10

13. Лекарственные комбинации по п. 7, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы 1 содержат антихолинергическое средство формулы **2a.11**



15            в которой

A и X<sup>-</sup> могут иметь указанные в п. 11 значения, а

R<sup>15</sup> обозначает водород, гидроксигруппу, метил, этил, -CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> 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

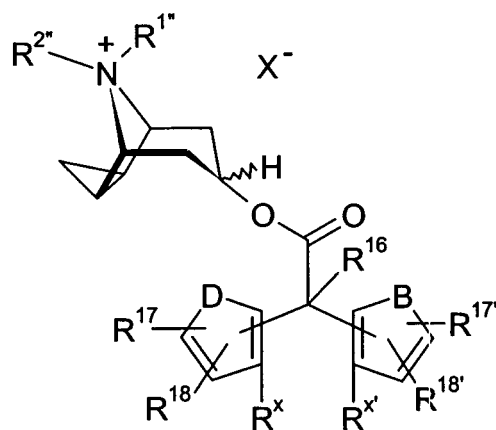
$C_3$ - $C_6$ циклоалкилом, гидроксигруппой или галогеном, либо

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

5  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{13'}$  и  $R^{14'}$  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,

необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или гидратов.

10 14. Лекарственные комбинации по п. 7, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы 1 содержат антихолинергическое средство формулы 2a.12



2a.12,

в которой

15  $X^-$  может иметь указанные в п. 11 значения, а

D и B имеют идентичные или различные, предпочтительно идентичные, значения и представляют собой O, S, NH,  $CH_2$ ,  $CH=CH$  или  $N(C_1-C_4$ алкил),

$R^{16}$  обозначает водород, гидроксигруппу,  $-C_1$ - $C_4$ алкил,  $-C_1$ - $C_4$ алкилоксигруппу,  $-C_1$ - $C_4$ алкиленгалоген,  $-O-C_1$ - $C_4$ алкиленгалоген,  $-C_1$ - $C_4$ алкилен-OH,  $-CF_3$ ,

20  $CHF_2$ ,  $-C_1$ - $C_4$ алкилен- $-C_1$ - $C_4$ алкилоксигруппу,  $-O-COC_1$ - $C_4$ алкил,  $-O-COC_1$ - $C_4$ алкиленгалоген,  $-C_1$ - $C_4$ алкилен- $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $-O-COCF_3$  или галоген,

$R^{1''}$  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,

5  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{17'}$  и  $R^{18'}$  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 и

$R^x$  и  $R^{x'}$  имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, - $C_1$ - $C_4$ алкил, - $C_1$ - $C_4$ алкилоксигруппу, гидроксигруппу, - $CF_3$ ,

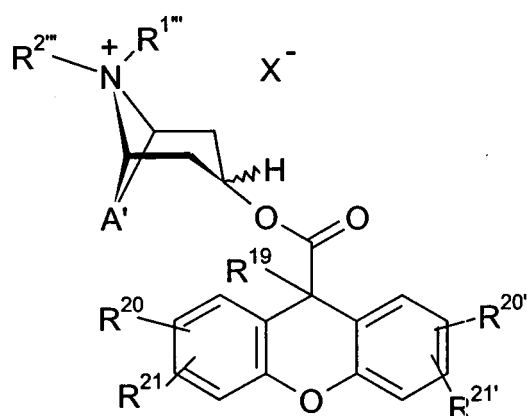
- $CHF_2$ ,  $CN$ ,  $NO_2$  или галоген либо

$R^x$  и  $R^{x'}$  совместно обозначают простую связь или одну из групп с двойной связью  $O$ ,  $S$ ,  $NH$ ,  $CH_2$ ,  $CH_2-CH_2$ ,  $N(C_1-C_4-алкил)$ ,  $CH(C_1-C_4-алкил)$  или - $C(C_1-C_4-алкил)_2$ ,

необязательно в виде их рацематов, энантимеров или гидратов.

15

15. Лекарственные комбинации по п. 7, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы 1 содержат антихолинергическое средство формулы 2a.13

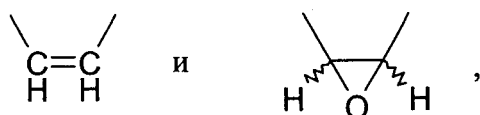


2a.13,

20 в которой

$X^-$  может иметь указанные в п. 11 значения, а

$A'$  обозначает группу с двумя связями, выбранную из



R<sup>19</sup> обозначает гидроксигруппу, метил, гидроксиметил, этил, -CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> или фтор,

R<sup>1'''</sup> и R<sup>2'''</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой

C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил, который необязательно может быть замещен

5 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом, гидроксигруппой или галогеном, либо

R<sup>1'''</sup> и R<sup>2'''</sup> совместно обозначают -C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>алкиленовый мостик и

R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>20'</sup> и R<sup>21'</sup> имеют идентичные или различные значения и представляют собой водород, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилоксигруппу, гидроксигруппу, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub> или галоген,

10 необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или гидратов.

16. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы **1** содержат в качестве другого действующего вещества **2** ингибитор PDE IV (**2b**).

15

17. Лекарственные комбинации по п. 16, в которых ингибитор PDE IV **2b** выбран из группы, включающей энпрофиллин, теофиллин, рофлумиласт, арифло (циломиласт), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-дихлор-1-оксопиридин-4-ил)-4-дифторметокси-3-циклопропилметоксибензамид, NCS-613, пумафентин, (-)-*n*-[(4aR\*,10bS\*)-9-этокси-1,2,3,4,4a,10b-гексагидро-8-метокси-2-метилбензо[s][1,6]нафтиридин-6-ил]-N,N-диизопропилбензамид, (R)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксифенил]-2-пирролидон, 3-(циклопентилокси-4-метоксифенил)-1-(4-N'-[N-2-циано-S-метилизотиоуреидо]бензил)-2-пирролидон, *cis*-[4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновую кислоту], 2-карбометокси-4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-он, *cis*-[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-ол], (R)-(+)-этил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетат, (S)-(-)-этил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетат, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, арофиллин, атизорам, V-11294A, Cl-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-

30



58997, Z-15370, 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(2-тиенил)-9H-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин и 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(*трет*-бутил)-9H-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин, обязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также  
5 обязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, сольватов и/или гидратов.

18. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы **1** содержат в качестве  
10 другого действующего вещества **2** стероид (**2с**).

19. Лекарственные комбинации по п. 18, в которых стероид **2с** выбран из группы, включающей преднизолон (**2с.1**), преднизон (**2с.2**),  
бутиксокортпропионат (**2с.3**), RPR-106541 (**2с.4**), флунисолид (**2с.5**),  
15 беклометазон (**2с.6**), триамцинолон (**2с.7**), будесонид (**2с.8**), флутиказон (**2с.9**), мометазон (**2с.10**), циклесонид (**2с.11**), рофлепонид (**2с.12**), ST-126 (**2с.13**), дексаметазон (**2с.14**), (*S*)-фторметиловый эфир 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -дифтор-17 $\alpha$ -[(2-фуранилкарбонил)окси]-11 $\beta$ -гидрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 $\beta$ -карботионовой кислоты (**2с.15**), (*S*)-(2-оксотетрагидрофуран-3S-иловый) эфир  
20 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -дифтор-11 $\beta$ -гидрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксо-17 $\alpha$ -пропионилоксиандроста-1,4-диен-17 $\beta$ -карботионовой кислоты (**2с.16**) и этипреднолдихлорацетат (**2с.17**), обязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также обязательно в виде их солей и производных, их сольватов и/или гидратов.

20. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы **1** содержат в качестве  
25 другого действующего вещества **2** антагонист LTD4 (**2d**).

21. Лекарственные комбинации по п. 20, в которых антагонист LTD4 **2d**  
30 выбран из группы, включающей монтелукаст (**2d.1**), 1-(((*R*)-(3-(2-(6,7-дифтор-2-хинолинил)этил)фенил)-3-(2-(2-гидрокси-2-пропил)фенил)тио)метилциклопропануксусную кислоту (**2d.2**), 1-(((1(*R*)-3(3-(2-(2,3-дихлортиено[3,2-*b*]пиридин-5-ил)-(E)-этил)фенил)-3-(2-(1-гидрокси-1-

метилэтил)фенил)пропил)тио)метил)циклопропануксусную кислоту (**2d.3**), пранлукаст (**2d.4**), зафирлукаст (**2d.5**), [2-[[2-(4-*мет*-бутил-2-тиазолил)-5-бензофуранил]оксиметил]фенил]уксусную кислоту (**2d.6**), MCC-847 (ZD-3523) (**2d.7**), MN-001 (**2d.8**), MEN-91507 (LM-1507) (**2d.9**), VUF-5078 (**2d.10**), VUF-K-8707 (**2d.11**) и L-733321 (**2d.12**), необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров и необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, а также необязательно в виде их солей и производных, их сольватов и/или гидратов.

10 22. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, которые наряду с одним или несколькими соединениями общей формулы **1** содержат в качестве другого действующего вещества **2** ингибитор EGFR (**2e**).

15 23. Лекарственные комбинации по п. 22, в которых ингибитор EGFR **2e** выбран из группы, включающей 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-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-циклопентилоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-3-ил)окси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-((R)-2-метоксиметил-6-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-((S)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопентилоксихиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{{4-(N,N-бис-(2-метоксиэтил)амино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(2-

20

25

30

- метоксиэтил)-N-этиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-  
циклопропилметоксихиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(2-  
метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-  
циклопропилметоксихиназолин, 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-  
5 (тетрагидропиран-4-ил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-  
циклопропилметоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-  
диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-((R)-тетрагидрофуран-3-  
илокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-  
оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин, 4-  
10 [(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-  
2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопентилоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-  
фторфенил)амино]-6-{{4-(N-циклопропил-N-метиламино)-1-оксо-2-бутен-1-  
ил]амино}-7-циклопентилоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-  
(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(R)-(тетрагидрофуран-2-  
15 ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-  
диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-2-  
ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6,7-бис-(2-  
метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(морфолин-4-  
ил)пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин, 4-[(R)-(1-  
20 фенилэтил)амино]-6-(4-гидроксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин, 3-циано-  
4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-  
ил]амино}-7-этоксихинолин, 4-{{3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]амино}-6-  
(5-{{(2-метансульфонилэтил)амино}метил}фуран-2-ил)хиназолин, 4-[(R)-(1-  
фенилэтил)амино]-6-{{4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-  
25 ил]амино}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-  
(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(тетрагидрофуран-2-  
ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N,N-бис-(2-  
метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-[(тетрагидрофуран-2-  
ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{{4-(5,5-диметил-2-  
30 оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}хиназолин, 4-[(3-хлор-4-  
фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-  
метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-  
оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-[(R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин,  
4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-

- 6-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{2-[4-(2-оксоморфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]этокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(*трет*-бутилоксикарбонил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-аминоциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-метансульфониламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-3-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(метоксиметил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(пиперидин-3-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(2-ацетиламиноэтил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-этоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-7-гидроксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*транс*-4-[(диметиламино)сульфониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*транс*-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*транс*-4-[(морфолин-4-ил)сульфониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-ацетиламиноэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-метансульфониламиноэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(пиперидин-1-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-аминокарбонилметилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(тетрагидропиран-4-ил)карбонил]-N-метиламино}циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино}циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(морфолин-4-ил)сульфонил]-N-

- метиламино} циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-этансульфониламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-этоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-илокси]-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-ацетиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-[1-(*трет*-бутилоксикарбонил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(пиперидин-1-ил)карбонил]-N-метиламино} циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-{N-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-N-метиламино} циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*цис*-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-ацетилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-изопропилоксикарбонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*цис*-4-метиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{*цис*-4-[N-(2-метоксиацетил)-N-метиламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(пиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-[1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(*цис*-2,6-диметилморфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-

- 4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(2-метилморфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(S,S)-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(N-метил-N-2-метоксиэтиламино)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-этилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(2-метоксиэтил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(3-метоксипропиламино)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[*цис*-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[*цис*-4-(N-ацетил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-метиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[*транс*-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-диметиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(*транс*-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино}циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-цианопиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин, цетуксимаб, трастузумаб, АВХ-EGF и Mab ICR-62, обязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также обязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, их сольватов и/или гидратов.

30 24. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, отличающиеся тем, что они наряду с соединением формулы **1**, взятым в терапевтически эффективных количествах, содержат в терапевтически эффективных количествах антихолинергическое средство (**2a**) по одному из п.п. 7-15, а также

содержат в терапевтически эффективных количествах ингибитор PDE IV (**2b**) по п.п. 16 и 17 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

5 25. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, отличающиеся тем, что они наряду с соединением формулы **1**, взятым в терапевтически эффективных количествах, содержат в терапевтически эффективных количествах антихолинергическое средство (**2a**) по одному из п.п. 7-15, а также содержат в терапевтически эффективных количествах стероид (**2c**) по п.п. 18 и 19 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

10 26. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, отличающиеся тем, что они наряду с соединением формулы **1**, взятым в терапевтически эффективных количествах, содержат в терапевтически эффективных количествах антихолинергическое средство (**2a**) по одному из п.п. 7-15, а также  
15 содержат в терапевтически эффективных количествах антагонист LTD4 (**2d**) по п.п. 20 и 21 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

20 27. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, отличающиеся тем, что они наряду с соединением формулы **1**, взятым в терапевтически эффективных количествах, содержат в терапевтически эффективных количествах антихолинергическое средство (**2a**) по одному из п.п. 7-15, а также содержат в терапевтически эффективных количествах ингибитор EGFR (**2e**) по п.п. 22 и 23 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

25 28. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, отличающиеся тем, что они наряду с соединением формулы **1**, взятым в терапевтически эффективных количествах, содержат в терапевтически эффективных количествах ингибитор PDE IV (**2b**) по п.п. 16 и 17, а также содержат в терапевтически эффективных количествах стероид (**2c**) по п.п. 18 и 19 и  
30 необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

29. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, отличающиеся тем, что они наряду с соединением формулы **1**, взятым в терапевтически эффективных количествах, содержат в терапевтически эффективных

количествах ингибитор PDE IV (**2b**) по п.п. 16 и 17, а также содержат в терапевтически эффективных количествах антагонист LTD4 (**2d**) по п.п. 20 и 21 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

5           30. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, отличающиеся тем, что они наряду с соединением формулы **1**, взятым в терапевтически эффективных количествах, содержат в терапевтически эффективных количествах ингибитор PDE IV (**2b**) по п.п. 16 и 17, а также содержат в терапевтически эффективных количествах ингибитор EGFR (**2e**) по п.п. 22 и 23 и  
10           необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

              31. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, отличающиеся тем, что они наряду с соединением формулы **1**, взятым в терапевтически эффективных количествах, содержат в терапевтически эффективных  
15           количествах стероид (**2c**) по п.п. 18 и 19, а также содержат в терапевтически эффективных количествах антагонист LTD4 (**2d**) по п.п. 20 и 21 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

              32. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, отличающиеся тем, что они наряду с соединением формулы **1**, взятым в терапевтически эффективных количествах, содержат в терапевтически эффективных  
20           количествах стероид (**2c**) по п.п. 18 и 19, а также содержат в терапевтически эффективных количествах ингибитор EGFR (**2e**) по п.п. 22 и 23 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

25           33. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-6, отличающиеся тем, что они наряду с соединением формулы **1**, взятым в терапевтически эффективных количествах, содержат в терапевтически эффективных количествах антагонист LTD4 (**2d**) по п.п. 20 и 21, а также содержат в  
30           терапевтически эффективных количествах ингибитор EGFR (**2e**) по п.п. 22 и 23 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.



34. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-33, отличающиеся тем, что они наряду с соединениями 1 и 2, взятыми в терапевтически эффективных количествах, содержат фармацевтически приемлемый носитель.

5 35. Лекарственные комбинации по одному из п.п. 1-33, отличающиеся тем, что они помимо соединений 1 и 2, взятыми в терапевтически эффективных количествах, не содержат никакой фармацевтически приемлемый носитель.

10 36. Лекарственная комбинация по одному из п.п. 1-35, отличающаяся тем, что она представлена в виде пригодной для ингаляции лекарственной формы.

15 37. Лекарственная комбинация по п. 36, отличающаяся тем, что лекарственная форма выбрана из группы, включающей ингаляционные порошки, дозированные аэрозоли с пропеллентом и ингаляционные растворы и суспензии без пропеллента.

20 38. Лекарственная комбинация по п. 37, отличающаяся тем, что лекарственная форма представляет собой ингаляционный порошок, содержащий действующие вещества 1 и 2 в смеси с приемлемыми физиологически безвредными вспомогательными веществами, выбранными из группы, включающей моносахариды, дисахариды, олиго- и полисахариды, многоатомные спирты, соли и смеси таких вспомогательных веществ между собой.

25 39. Лекарственная комбинация по п. 37, отличающаяся тем, что лекарственная форма представляет собой ингаляционный аэрозоль с пропеллентом, содержащий действующие вещества 1 и 2 в растворенном или диспергированном виде.

30 40. Лекарственная комбинация по п. 39, отличающаяся тем, что ингаляционный аэрозоль содержит в качестве пропеллента углеводороды, такие как *n*-пропан, *n*-бутан или изобутан, или галогенированные углеводороды, такие как хлорированные и/или фторированные производные метана, этана, пропана, бутана, циклопропана или циклобутана.

41. Лекарственная комбинация по п. 40, отличающаяся тем, что пропеллентом является TG11, TG12, TG134а, TG227 или их смесь, предпочтительно TG134а, TG227 или их смесь.

5 42. Лекарственная комбинация по п. 37, отличающаяся тем, что лекарственная форма представляет собой ингаляционный раствор или ингаляционную суспензию без пропеллента, который, соответственно которая содержит в качестве растворителя воду, этанол или смесь воды с этанолом.

10 43. Применение лекарственной комбинации по одному из п.п. 1-42 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения воспалительных и обструктивных заболеваний дыхательных путей, для подавления преждевременной родовой деятельности при родовспоможении (токолиз), для восстановления синусового ритма сердца при  
15 атриовентрикулярной блокаде, для устранения брадикардической аритмии сердца (применение в качестве антиаритмического средства), для терапии коллапса (за счет расширения сосудов и повышения минутного объема сердца), а также для лечения кожного зуда и кожных воспалений.

20 44. Применение по п. 43 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний дыхательных путей, выбранных из группы, включающей обструктивные заболевания легких различного генеза, эмфиземы легких различного генеза, рестриктивные заболевания легких, интерстициальные заболевания легких, кистозный фиброз, бронхиты различного  
25 генеза, бронхоэктазии, респираторный дистресс-синдром у взрослых (РДСВ) и все формы отека легких.

45. Применение по п. 44 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения обструктивных заболеваний легких, выбранных  
30 из группы, включающей бронхиальную астму, детскую астму, тяжелую астму, острый приступ астмы, хронический бронхит и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), особенно предпочтительно для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения бронхиальной астмы и ХОЗЛ.

46. Применение по п. 44 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения эмфизем легких, причиной которых является ХОЗЛ или дефицит ингибиторов  $\alpha 1$ -протеиназы.

5

47. Применение по п. 44 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения рестриктивных заболеваний легких, выбранных из группы, включающей аллергический альвеолит, вызванные профессиональными вредностями рестриктивные заболевания легких, такие как асбестоз или силикоз, и рестрицию вследствие опухолей легких, таких, например, как лимфангиоз (*Lymphangiosis carcinomatosa*), бронхоальвеолярный рак и лимфомы.

10

48. Применение по п. 44 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения интерстициальных заболеваний легких, выбранных из группы, включающей инфекционные пневмонии, например, вследствие инфекции вирусами, бактериями, грибами, простейшими, гельминтами или иными возбудителями, пневмонит различного генеза, такой, например, как аспирация и недостаточность левых отделов сердца, лучевой пневмонит или фиброз, коллагенозы, такие, например, как красная волчанка, системная склеродермия или саркоидоз, гранулематозы, такие, например, как болезнь Бека, идиопатическая интерстициальная пневмония или идиопатический фиброз легких (ИФЛ).

15

20

25

49. Применение по п. 44 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения кистозного фиброза, соответственно муковисцидоза.

30

50. Применение по п. 44 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения бронхитов, таких как бронхит вследствие бактериальной или вирусной инфекции, аллергический бронхит и токсический бронхит.

51. Применение по п. 44 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения бронхоэктазий.

52. Применение по п. 44 для получения лекарственного средства,  
5 предназначенного для лечения РДСВ.

53. Применение по п. 44 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения отеков легких.

