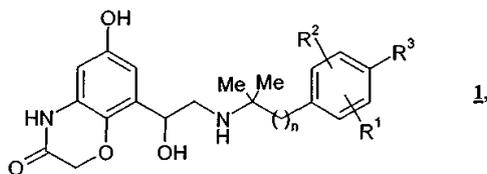


Настоящее изобретение относится к новым лекарственным (фармацевтическим) комбинациям, которые наряду с одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1

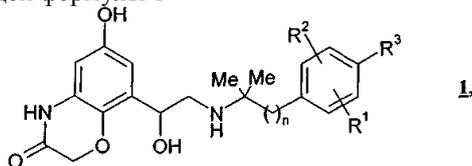


в которой остатки  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  могут иметь указанные в формуле изобретения и в последующем описании значения,

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 общей формулы 1



в которой n обозначает 1,

$R^1$  обозначает водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил,

$R^2$  обозначает водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил, а

$R^3$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, OH, -O- $C_1$ - $C_4$ -алкил, -O- $C_1$ - $C_4$ -алкилен-COОН или -O- $C_1$ - $C_4$ -алкилен-CO-O- $C_1$ - $C_4$ -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 формулы 1 содержат в качестве другого действующего вещества 2 одно или несколько соединений, выбранных из классов антихолинергических средств (2a) и стероидов (2c).

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

n обозначает 1,

$R^1$  обозначает водород, метил,

$R^2$  обозначает водород, метил, а

$R^3$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, OH, -O- $C_1$ - $C_4$ -алкил, -O- $C_1$ - $C_4$ -алкилен-COОН или -O- $C_1$ - $C_4$ -алкилен-CO-O- $C_1$ - $C_4$ -алкил,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

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

n обозначает 1,

$R^1$  обозначает водород, метил или этил,

$R^2$  обозначает водород, метил или этил, а

$R^3$  обозначает метил, этил, OH, метоксигруппу, этоксигруппу, -O- $CH_2$ -COОН, -O- $CH_2$ -COОметил или -O- $CH_2$ -COОэтил,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

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

n обозначает 1,

$R^1$  обозначает водород или метил,

$R^2$  обозначает водород или метил, а

$R^3$  обозначает метил, OH, метоксигруппу, -O- $CH_2$ -COОН или -O- $CH_2$ -COОэтил,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

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- $CH_2$ -COОН, -O- $CH_2$ -COОметил или -O- $CH_2$ -COОэтил, а

$R^1$ ,  $R^2$  и n могут иметь указанные выше значения,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

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  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  
 $R^2$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, а  
 $R^3$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -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 одним соединением, общей формулы 1, в которой

n обозначает 1,  
 $R^1$  обозначает метил,  
 $R^2$  обозначает метил, а  
 $R^3$  обозначает метил или метоксигруппу,

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

n обозначает 1,  
 $R^1$  обозначает водород,  
 $R^2$  обозначает водород или метил, а  
 $R^3$  обозначает метил, этил, изопропил, трет-бутил, ОН, метоксигруппу, этоксигруппу,  $-O-CH_2-COOH$ ,  $-O-CH_2-CH_2-COOH$ ,  $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$ ,  $-O-CH_2-COO$ метил,  $-O-CH_2-COO$ этил,  $-O-CH_2-CH_2-COO$ метил,  $-O-CH_2-CH_2-COO$ этил,  $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ метил или  $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ этил,  
содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

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

n обозначает 1,  
 $R^1$  обозначает водород,  
 $R^2$  обозначает водород или метил,  
 $R^3$  обозначает ОН, метил, метоксигруппу, этоксигруппу или  $-O-CH_2-COOH$ ,

содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

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

n обозначает 1,  
 $R^1$  обозначает водород,  
 $R^2$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, предпочтительно метил, а  
 $R^3$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $-O-C_1-C_4$ -алкил, предпочтительно 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 одним или несколькими соединениями, предпочтительно одним соединением, общей формулы 1, в которой

n равно 1,  
 $R^1$  и  $R^2$  обозначают водород, а  
остаток  $R^3$  может иметь указанные выше значения,

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

n обозначает 1,  
 $R^1$  и  $R^2$  обозначают водород, а  
 $R^3$  обозначает метил, этил, изопропил, трет-бутил, ОН, метоксигруппу, этоксигруппу,  $-O-CH_2-COOH$ ,  $-O-CH_2-CH_2-COOH$ ,  $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$ ,  $-O-CH_2-COO$ метил,  $-O-CH_2-COO$ этил,  $-O-CH_2-CH_2-COO$ метил,  $-O-CH_2-CH_2-COO$ этил,  $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ метил или  $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ этил,  
содержат по меньшей мере одно другое действующее вещество 2.

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

n обозначает 1,  
 $R^1$  и  $R^2$  обозначают водород, а  
 $R^3$  обозначает ОН, метоксигруппу, этоксигруппу или  $-O-CH_2-COOH$ , предпочтительно ОН, 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 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 метоксигруппу или этоксигруппу,

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 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 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 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(ми) из группы соединений, включающей

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-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),

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-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),

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-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),

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),

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),

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),

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),  
 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),  
 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-метилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.32) и  
 8-{2-[2-(3,4-дихлорфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.33),  
 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(ми) из группы соединений, включающей

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-феноксипропилацетат)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.2),  
 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-феноксипропилоуксусная кислота)-1,1-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),  
 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-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1.12),  
 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) и  
 8-{2-[2-(3,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-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 солятов 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-п-толуолсульфонат, предпочтительно гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрофумарат и гидрометансульфонат. Среди перечисленных выше кислотно-аддитивных солей особен-

но 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 2а, необязательно в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях антихолинергическое средство 2а предпочтительно выбирать из группы, включающей соли тиотропия (2а.1), соли окситропия (2а.2), соли флутропия (2а.3), соли ипратропия (2а.4), соли гликопиррония (2а.5) и соли тропсия (2а.6).

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

Под солями 2а.1-2а.6 согласно настоящему изобретению подразумеваются те соединения, которые наряду с катионами тиотропием (2а.1'), окситропием (2а.2'), флутропием (2а.3'), ипратропием (2а.4'), гликопирронием (2а.5') и тропсием (2а.6') содержат в качестве противоиона (аниона) хлорид, бромид, иодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат или п-толуолсульфонат, среди которых в качестве противоиона предпочтителен хлорид, бромид, иодид, сульфат, метансульфонат или п-толуолсульфонат. Из всех указанных выше солей особенно предпочтительны хлориды, бромиды, иодиды и метансульфонаты. В случае солей тропсия (2а.6) особенно предпочтителен хлорид. В случае же других солей 2а.1-2а.5 особое значение имеют метансульфонаты и бромиды. Особое значение имеют лекарственные комбинации, содержащие соли тиотропия (2а.1), соли окситропия (2а.2) или соли ипратропия (2а.4), а наиболее важное значение в каждом случае имеют согласно изобретению бромиды. Особое значение имеет, в частности, тиотропийбромид (2а.1). Указанные выше соли могут также присутствовать в предлагаемых в изобретении лекарственных комбинациях в виде их сольватов 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 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 2а.1-2а.6 можно назвать комбинации, содержащие соединения

**1.1 и 2а.1, 1.1 и 2а.2, 1.1 и 2а.3, 1.1 и 2а.4,**

**1.1 и 2а.5, 1.1 и 2а.6, 1.2 и 2а.1, 1.2 и 2а.2, 1.2 и 2а.3, 1.2 и 2а.4, 1.2 и 2а.5, 1.2 и 2а.6, 1.3 и 2а.1, 1.3 и 2а.2, 1.3 и 2а.3, 1.3 и 2а.4, 1.3 и 2а.5, 1.3 и 2а.6, 1.4 и 2а.1, 1.4 и 2а.2, 1.4 и 2а.3, 1.4 и 2а.4, 1.4 и 2а.5, 1.4 и 2а.6, 1.5 и 2а.1, 1.5 и 2а.2, 1.5 и 2а.3, 1.5 и 2а.4, 1.5 и 2а.5, 1.5 и 2а.6, 1.6 и 2а.1, 1.6 и 2а.2, 1.6 и 2а.3, 1.6 и 2а.4, 1.6 и 2а.5, 1.6 и 2а.6, 1.7 и 2а.1, 1.7 и 2а.2, 1.7 и 2а.3, 1.7 и 2а.4, 1.7 и 2а.5, 1.7 и 2а.6, 1.12 и 2а.1, 1.12 и 2а.2, 1.12 и 2а.3, 1.12 и 2а.4, 1.12 и 2а.5, 1.12 и 2а.6, 1.14 и 2а.1, 1.14 и 2а.2, 1.14 и 2а.3, 1.14 и 2а.4, 1.14 и 2а.5, 1.14 и 2а.6, 1.15 и 2а.1, 1.15 и 2а.2, 1.15 и 2а.3, 1.15 и 2а.4, 1.15 и 2а.5 или 1.15 и 2а.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.

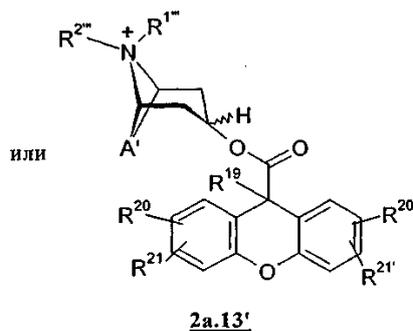
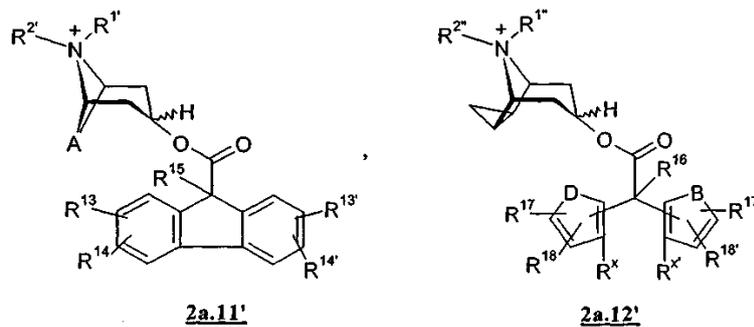
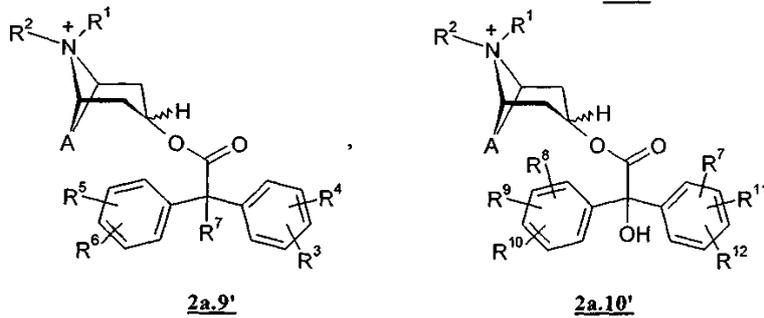
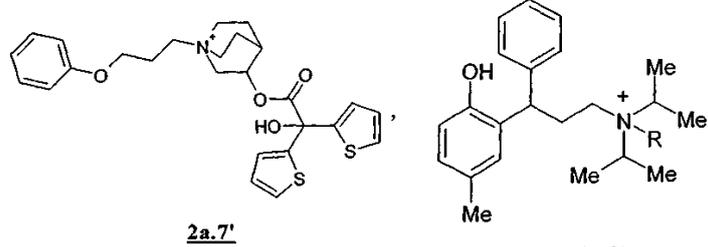
Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны те из них, которые в качестве соединения формулы 1 содержат одно из соединений 1.1, 1.5, 1.6 или 1.12, а особое значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 1.1 или 1.12. Среди указанных выше комбинаций согласно изобретению предпочтительны далее те из них, которые в качестве соединения 2а содержат одно из соединений 2а.1, 2а.2 или 2а.4, а особое значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат соединение 2а.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 предпочтительно использовать антихолинергические средства в виде чистых энантиомеров.

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



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 2с, необязательно в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В таких лекарственных комбинациях стероид 2с предпочтительно выбирать из группы, включающей преднизолон (2с.1), преднизон (2с.2), будесонид (2с.3), RPR-106541 (2с.4), 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-фурилкарбонил)окси]-11 $\beta$ -гидрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 $\beta$ -карботионовой кислоты (2с.15), (S)-(2-оксотетрагидрофуран-3S-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.

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-3S-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 этипрединолдихлорацетат (2с.17), необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также 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 этипрединолдихлорацетат (2с.17), необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, а также 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 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 2с содержат одно из соединений 2с.5, 2с.6, 2с.7, 2с.8, 2с.9, 2с.10, 2с.11, 2с.12, 2с.13, 2с.14, 2с.15, 2с.16 или 2с.17, а особое значение имеют согласно изобретению те комбинации, которые содержат одно из соединений 2с.8, 2с.9, 2с.10, 2с.11, 2с.15 или 2с.17.

Настоящее изобретение не ограничено предлагаемыми в нем комбинациями действующих веществ только двух типов, т.е. лекарственными комбинациями из 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 приведенной выше группы антихолинергических средств (2a) и стероидов (2c).

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

А) соединение формулы 1, антихолинергическое средство (2a), стероид (2c).

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,  
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,  
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,  
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,  
1.12 + 2a.11.6 + 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 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.

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 двузамещенные, атомом галогена. Аналогичным образом алкилен-ОН-группы представляют собой, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные алкильные мостики с двумя связями и с 1-4 атомами углерода, одно-, дву- или 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 назвать метилокси-, этилокси-, пропилокси- или бутилоксигруппу. В некоторых случаях для обозначения таких групп, т.е. метилокси-, этилокси-, пропилокси- или же бутилоксигруппы, используются также соответствующие им сокращенные названия MeO-, EtO-, PropO- или BuO-. Если не указано иное, то в понятия "пропилоксигруппа" и "бутилоксигруппа" включены также все возможные изомерные формы каждого из таких остатков. Так, например, в понятие "пропилоксигруппа" включены н-пропилоксигруппа и изопропилоксигруппа, в понятие "бутилоксигруппа" включены изобутилоксигруппа, втор-бутилоксигруппа и трет-бутилоксигруппа и т.д. В некоторых случаях в настоящем описании вместо обозначения "алкилоксигруппа" используется также эквивалентное ему понятие "алкоксигруппа". В соответствии с этим для обозначения таких групп, как метилокси-, этилокси-, пропилокси- или же бутилоксигруппа, в некоторых случаях используются эквивалентные им понятия метокси-, этокси-, пропиокси- или бутоксигруппа.

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 -O-CO-алкильными группами подразумевается, если не указано иное, разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода, присоединенные через сложноэфирную группу. При этом алкильные группы непосредственно присоединены к карбонильному атому углерода сложноэфирной группы. Аналогичным образом трактуется и понятие "-O-CO-алкилгалогеновая группа". Группа -O-CO-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 предпочтительными галогенами. Группа CO 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 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 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 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 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 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 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 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, 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 бронхиальной астмы и ХОЗЛ.

Предпочтительно далее указанное выше применение предлагаемых в изобретении лекарственных комбинаций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения эмфизем легких, причиной которых является ХОЗЛ или дефицит ингибиторов α1-протеиназы.

Предпочтительно далее указанное выше применение предлагаемых в изобретении лекарственных комбинаций для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения рестриктивных за-

болеваний 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.

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.

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.

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. Соединение формулы 1 можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 52,5, 55, 57,5, 60, 62,5, 65, 67,5, 70, 72,5 или 75 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями.

Указанные выше дозировки относятся к соединениям формулы 1 в виде их свободного основания. При применении же соединений формулы 1 в виде их фармацевтически совместимых кислотно-аддитивных солей соответствующие интервалы доз для них можно простым путем рассчитать на основании 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 2а количество используемого антихолинергического средства в значительной степени варьируется в зависимости

от выбора конкретного действующего вещества.

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 значениями. Тиотропий 2a.1' можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 2,5, 5, 10, 18, 20, 36 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 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 следующие вводимые в организм за один прием количества соли 2a.1: 3, 6, 12, 21,7, 24,1, 43,3 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, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 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, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 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 один прием 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 или 200 мкг, при этом объем изобретения не ограничен указанными значениями. Соответствующее количество используемой соли 2a.4 или возможно используемых гидратов или сольватов можно легко рассчитать в зависимости от конкретно выбранного аниона. При использовании ипротропия 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 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, 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, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 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 гликопирония 2a.5' 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.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 огра-

ничен указанными значениями. Катион 2a.6' можно вводить в организм в дозировке, составляющей, например, из расчета на один прием 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4750 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 троспия 2a.6' 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 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, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 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.

Оба действующих вещества 1 и 2 можно вводить в организм совместно или пространственно раздельно 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 загустители, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, смачиватели, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или защитные вещества (консерванты), такие как п-гидроксibenзоаты.

Растворы получают по известной технологии, например, с добавлением придающих изотоничность агентов, консервантов, таких как п-гидроксibenзоаты, или стабилизаторов, таких как соли этилендиаминтетрауксусной кислоты с щелочными металлами, и при необходимости с применением эмульгаторов и/или диспергаторов, при этом, например, при применении воды в качестве разбавителя при необходимости можно использовать органические растворители в качестве гидротропных солубилизаторов, 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 либо в составе раздельных 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 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.

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 действующие 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.

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 ока-

заться 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 размола 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 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 ингалетов), которые применяются в ингаляторах, описанных, например, в WO 94/28958.

Для введения в организм предлагаемой в изобретении лекарственной комбинации в ингаляторах наиболее предпочтительно использовать ингалятор, показанный на прилагаемом к описанию чертеже. Показанный на этом чертеже ингалятор (карманный ингалятор Handihaler), 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 аэродинамического 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 раздельно, 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 н-пропан, н-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 инга-

ляции могут входить также другие компоненты, такие как сорастворители, 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 дозирочной 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 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.

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 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 на воду. Значение pH растворов или суспензий, содержащих компоненты 1 и 2 по отдельности или совместно, устанавливаются с помощью пригодных для этой цели кислот на 2-7, предпочтительно на 2-5. Для регулирования значения pH с целью его установки на указанные выше значения могут использоваться кислоты из числа неорганических или органических кислот. В качестве примера предпочтительных в этом отношении неорганических кислот можно назвать соляную кислоту, бромисто-водородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и/или фосфорную кислоту. В качестве примера наиболее пригодных для применения в указанных целях органических кислот можно назвать аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту и/или пропионовую кислоту, а также другие кислоты. Предпочтительными неорганическими кислотами являются соляная кислота и серная кислота. Возможно также использование кислот, которые с одним из действующих веществ уже образуют кислотно-аддитивную соль. Среди органических кислот предпочтительны аскорбиновая кислота, фумаровая кислота и лимонная кислота. При определенных условиях допустимо использование и смесей указанных кислот, прежде всего в случае тех кислот, которые наряду с их повышающими кислотность свойствами обладают и иными свойствами, например, в качестве вкусовых веществ, антиокислителей или комплексообразователей, как, например, лимонная кислота или аскорбиновая кислота. Для регулирования значения pH наиболее предпочтительно согласно изобретению использовать соляную кислоту.

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

К предлагаемым в изобретении ингаляционным растворам без пропеллента можно добавлять сорастворители и/или другие вспомогательные вещества. В качестве таких сорастворителей 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 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 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.

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.

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.

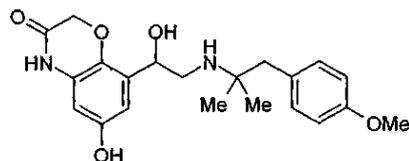
Предпочтительные лекарственные препараты помимо растворителя, которым является вода, и комбинации действующих веществ 1 и 2 содержат также только бензалконийхлорид и эдетат натрия. В другом предпочтительном варианте предлагается полностью отказаться от применения эдетата натрия.

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. 6а и 6б 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)глиоксала 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.

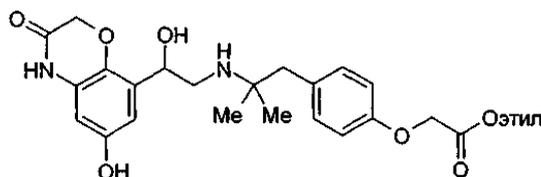
6,8 г полученного на предыдущей стадии бензильного соединения гидрируют в 125 мл метанола при комнатной температуре и нормальном давлении с добавлением 1 г палладия на угле (5%-го). После этого катализатор отфильтровывают и из фильтрата удаляют растворитель. После перекристаллизации остатка в 50 мл ацетона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

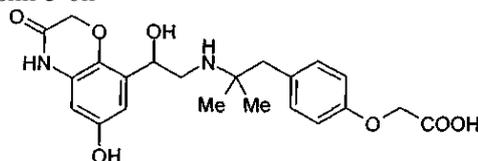
8 г полученного на предыдущей стадии бензилового спирта растворяют в 100 мл этанола, 100 мл метанола и 10 мл воды и гидрируют в присутствии 1 г палладия на угле (5%-го). После поглощения теоретически рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Выкристаллизовавшийся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

Выход: 5,5 г (81%, гидрохлорид).

Температура плавления 137-140°C.

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

Пример 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%-го). 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 н-бутанола и 3,9 мл уксусной кислоты. Выпавшее в осадок твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и промывают диэтиловым эфиром.

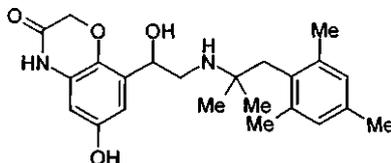
Выход: 7 г (87%). После перекристаллизации из 0,5-молярной соляной кислоты получают гидро-

хлорид.

Температура плавления 152°C.

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

Пример 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)этил-имино]этанол.

7,2 г гидрата (6-бензилокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)глиоксаля и 3,6 г 1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфенил)этиламина нагревают 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%).

Температура плавления 175°C.

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

8,6 г полученного в примере 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).

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.

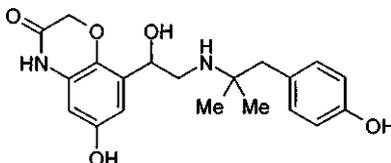
7,4 г полученного на стадии б) бензильного соединения гидрируют в 125 мл метанола при комнатной температуре и нормальном давлении с добавлением 1 г палладия на угле (5%-го). После этого катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Выкристаллизовавшийся при добавлении ацетона продукт отделяют 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%-го). После поглощения теоретически рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают и из фильтрата удаляют растворитель. Остаток при нагревании растворяют в этаноле и затем смешивают с диэтиловым эфиром. Выпавший в осадок продукт отделяют вакуум-фильтрацией и однократно перекристаллизовывают в воде.

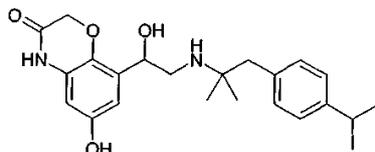
Выход: 3,6 г (72%, гидрохлорид).

Температура плавления 159-162°C.

(R)- и (S)-энантиомеры полученного в этом примере соединения можно получать разделением ра-

цемата 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



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

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

Выход: 13,0 г (57%).

Масс-спектрометрия:  $[M+H]^+=193$ .

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

Аналогично примеру 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:  $[M+H]^+=234$ .

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).

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.

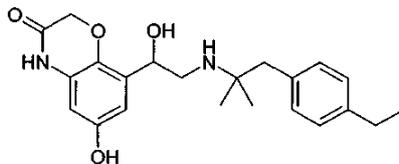
Выход: 1,1 г (85%, гидрохлорид).

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.

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

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

Выход: 15,5 г (90%).

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

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

Выход: 16,3 г (85%).

Температура плавления 90-92°C.

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

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

Выход: 11,0 г (69%, гидрохлорид).

Температура плавления 165-167°C.

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

Требуемое соединение получают аналогично примеру 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).

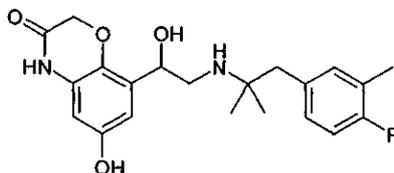
Выход: 1,07 г (92%, гидрохлорид).

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.

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

Выход: 4,1 г (50%).

б) N-[2-(4-Фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтил]формаид.

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

Выход: 4,3 г (87%).

в) 2-(4-Фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтиламин.

4,3 г (20,6 ммоль) N-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-1,1-диметилэтил]формаида, 20 мл концентрированной соляной кислоты и 20 мл воды в течение 2 ч нагревают с обратным холодильником. Затем реакцию 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.

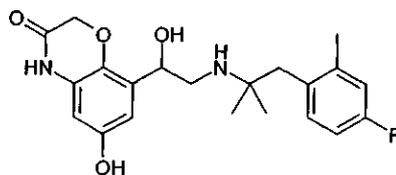
Выход: 0,50 г (87%, гидрохлорид).

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 500 мл 0,5-молярного раствора 4-фтор-6-метилфенилмагнийбромида 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 мбар).

Выход: 29,0 г (52%).

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

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.

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

Выход: 15,5 г (55%, гидрохлорид).

Температура плавления 277-280°C.

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

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 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.

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

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

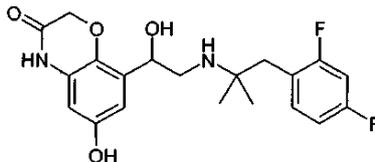
Выход: 0,50 г (87%, гидрохлорид).

Температура плавления 278-280°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 389$ .

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

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



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

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

Выход: 20,0 г (86%).

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

Указанное в заголовке соединение получают описанным в примере 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.

Выход: 22,0 г (94%).

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

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

Выход: 16,0 г (72%, гидрохлорид).

Температура плавления 201-203°C.

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

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 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.

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.

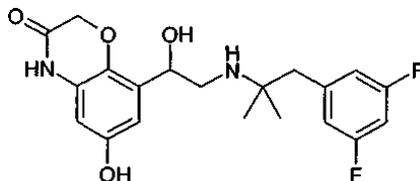
Выход: 0,48 г (83%, гидрохлорид).

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 гидрогенолизом 1,30 г (2,43 ммоль) 6-бензилокси-8-{2-[2-(3,5-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-4Н-бензо[1,4]-оксазин-3-она.

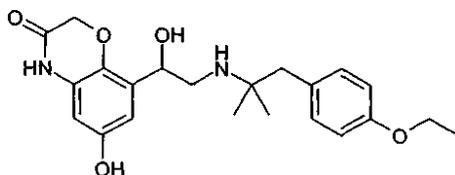
Выход: 0,90 г (86%, гидрохлорид).

Температура плавления 150-158°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 393$ .

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

Пример 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%-го) и затем гидрируют при давлении 5 бар и температуре 40-50°C. После этого катализатор отфильтровывают и из фильтра 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 диэти-

лового 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.

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

Выход: 2,0 г (61%, гидрохлорид).

Температура плавления 214-216°C.

г) 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%-го) в качестве катализатора. Затем катализатор отделяют вакуум-фильтрацией и фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в 5 мл этанола путем нагрева, вводят заправку и разбавляют этилацетатом. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывают и промывают. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

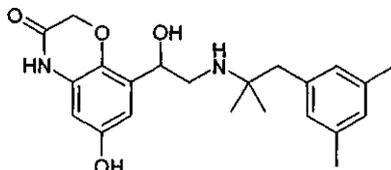
Выход 1,0 г (83%, гидрохлорид).

Температура плавления 232-235°C.

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

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

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



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

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

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

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

Выход: 1,70 г (82%).

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

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

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 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.

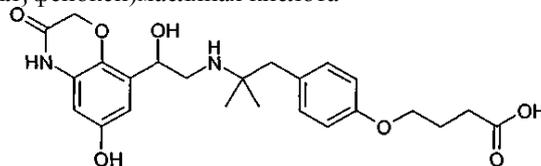
Выход: 0,50 г (69%, гидрохлорид).

Температура плавления 235-238°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 385$ .

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

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

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

Температура плавления 103-105°C.

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

1,20 г (3,36 ммоль) бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она подвергают взаимодействию с 0,90 г (3,22 ммоль) этилового эфира 4-[4-(2-амино-2-метилпропил)-фенокси]масляной кислоты аналогично примеру 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.

Выход: 1,20 г (54%, оксалат).

Температура плавления 223-227°C.

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

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

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%-го). После этого катализатор отфильтровывают и из фильтрата удаляют растворитель. Продукт получают путем кристаллизации из смеси метанола с ацетоном.

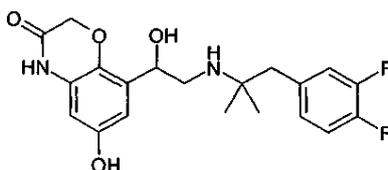
Выход: 0,40 г (68%).

Температура плавления 201-204°C.

Масс-спектрокопия:  $[M+H]^+ = 459$ .

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

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

Выход: 9,7 г (47%)

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

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

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

Выход: 4,0 г (87%).

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

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

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

Выход: 3,2 г (92%).

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

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

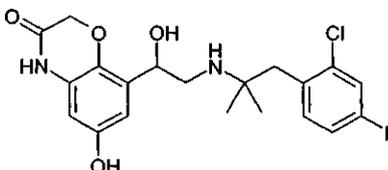
357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 185 мг (1 ммоль) 2-(3,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламина в течение 30 мин перемешивают в 5 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре. После этого смесь охлаждают до 0°C и в атмосфере аргона по каплям добавляют 1,5 мл 2-молярного раствора боргидрида лития в тетрагидрофуране. Затем смесь в течение 30 мин перемешивают при комнатной температуре, смешивают с 10 мл дихлорметана и 3 мл воды, перемешивают в течение последующего часа и после этого фильтруют через Extrelut®. Из содержащего этаноламин элюата удаляют растворитель. Остаток растворяют в метаноле и гидрируют при давлении 2,5 бар и комнатной температуре в присутствии палладия на угле (10%-го) 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-спектрометрия:  $[M+H]^+ = 393$ .

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

Пример 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.

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). Полученное таким путем масло для последующей очистки хроматографируют на короткой силикагелевой колонке (петролейный эфир/этилацетат в соотношении 9:1). Полученный таким путем продукт представляет собой масло.

Выход: 7,4 г (87%).

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

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

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

Выход: 5,14 г (79%).

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

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

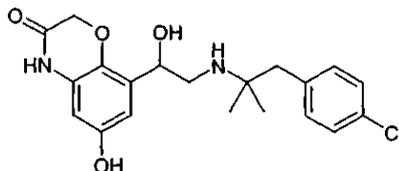
357 мг (1 ммоль) 6-бензилокси-8-(2-этокси-2-гидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 202 мг (1 ммоль) 2-(2-хлор-4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламина подвергают взаимодействию аналогично примеру 1.8г) с боргидридом лития. Для дебензилирования полученного таким путем этаноламина его растворяют в 3 мл дихлорметана и охлаждают до  $-78^\circ\text{C}$ . При этой температуре по каплям добавляют 2 мл 1-молярного раствора трибромиды бора в дихлорметане и смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры. Далее реакционную смесь смешивают с 10 мл дихлорметана и 3 мл воды и фильтруют через Extrelut®. Из элюата удаляют растворитель и остаток очищают хроматографией. Полученный таким путем продукт представляет собой белое твердое вещество.

Выход: 70 мг (13%, трифторацетат).

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

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

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

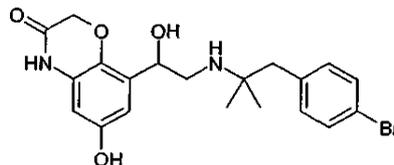


Раствор 300 мг (0,91 ммоль) 6-бензилокси-8-(2,2-дигидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 200 мг (1,09 ммоль) 2-(4-хлорфенил)-1,1-диметилэтиламина в 3 мл этанола смешивают с молекулярным ситом и перемешивают в течение 90 мин при  $80^\circ\text{C}$ . После этого смеси дают охладиться до комнатной температуры, добавляют 35 мг (0,91 ммоль) боргидрида натрия и перемешивают в течение 1 ч. Затем реакционную смесь смешивают с раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Из объединенных органических фаз удаляют растворитель и остаток хроматографируют (элюент: гексан/этилацетат/метанол), получая 305 мг этаноламина. Его растворяют в 3 мл дихлорметана и в атмосфере аргона охлаждают до  $-78^\circ\text{C}$ . Далее по каплям добавляют 3 мл 1-молярного раствора трибромиды бора в дихлорметане и перемешивают в течение часа при  $-78^\circ\text{C}$ , а затем в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем при  $-78^\circ\text{C}$  по каплям добавляют 3 мл концентрированного раствора аммиака и перемешивают в течение 5 мин. Далее реакционную 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:  $[M+H]^+ = 391$ .

(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



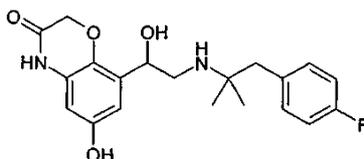
Из 300 мг (0,91 ммоль) 6-бензилокси-8-(2,2-дигидроксиацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она и 250 мг (1,09 ммоль) 2-(4-бромфенил)-1,1-диметилэтиламина аналогично примеру 1.17 получают этаноламин, который дебензилируют. Полученный таким путем продукт представляет собой твердое вещество бежевого цвета.

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.

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



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: 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 фильтрацией через Celite®, 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:  $[M+H]^+ = 375$ .

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

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

пример 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,

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,

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,

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,

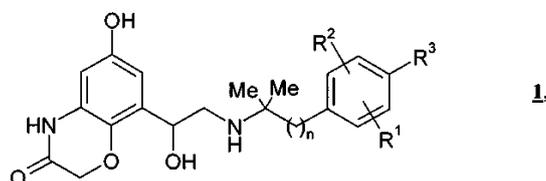
пример 1.31: 8-{2-[2-(3,4,5-трифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

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



в которой n обозначает 1,

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 дополнительное действующее вещество 2, выбранное из группы, включающей антихолинергические средства (2а) и стероиды (2с), причем

антихолинергические средства (2а) выбраны из группы, включающей соли тиотропия (2а.1), соли окситропия (2а.2), соли флутропия (2а.3), соли ипратропия (2а.4), соли гликопиррония (2а.5) и соли тропия (2а.6),

стероиды (2с) выбраны из группы, включающей преднизолон (2с.1), преднизон (2с.2), бутиксокортипропионат (2с.3), RPR-106541 (2с.4), 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 6α,9α-дифтор-17α-[(2-фуранилкарбонил)окси]-11β-гидрокси-16α-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17β-карботионовой кислоты (2с.15), (S)-(2-оксотетрагидрофуран-3S-иловый) эфир 6α,9α-дифтор-11β-гидрокси-16α-метил-3-оксо-17α-пропионилоксиандроста-1,4-диен-17β-карботионовой кислоты (2с.16) и этипреднолдихлорацетат (2с.17), необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров.

2. Лекарственные комбинации по п.1, которые содержат одно или несколько соединений общей формулы 1 в виде индивидуальных оптических изомеров, смесей индивидуальных энантимеров или рацематов.

3. Лекарственные комбинации по п.1 или 2, которые содержат одно или несколько соединений общей формулы 1 в виде кислотно-аддитивных солей с фармакологически безвредными кислотами, выбранных из группы, включающей гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат и гидро-п-толуолсульфонат, а также необязательно в виде сольватов и/или гидратов.

4. Лекарственные комбинации по п.1, которые содержат дополнительное действующее вещество 2 в виде кислотно-аддитивных солей с фармакологически безвредными кислотами, выбранных из группы, включающей гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат и гидро-п-толуолсульфонат, а также необязательно в виде сольватов и/или гидратов.

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

6. Лекарственные комбинации по п.1, в которых стероид 2с выбран из группы, включающей преднизолон (2с.1), преднизон (2с.2), бутиксокортипропионат (2с.3), флунисолид (2с.5), беклометазон (2с.6), триамцинолон (2с.7), будесонид (2с.8), флутиказон (2с.9), мометазон (2с.10), циклесонид (2с.11), рофлепонид (2с.12), дексаметазон (2с.14), (S)-фторметиловый эфир 6α,9α-дифтор-17α-[(2-фуранилкарбонил)окси]-11β-гидрокси-16α-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17β-карботионовой кислоты (2с.15), (S)-(2-оксотетрагидрофуран-3S-иловый) эфир 6α,9α-дифтор-11β-гидрокси-16α-метил-3-оксо-17α-пропионилоксиандроста-1,4-диен-17β-карботионовой кислоты (2с.16) и этипреднолдихлорацетат (2с.17), необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, а также необязательно в виде их солей и производных, их сольватов и/или гидратов.

7. Лекарственные комбинации по одному из пп.1-5, отличающиеся тем, что они наряду с соединением формулы 1, взятым в терапевтически эффективных количествах, содержат в терапевтически эффективных количествах антихолинергическое средство (2а) по одному из пп.1 или 4, а также содержат в терапевтически эффективных количествах стероид (2с) по одному из пп.1-4 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

8. Фармацевтическая комбинация, отличающаяся тем, что она содержит комбинацию по одному из пп.1-7 и представлена в виде пригодной для ингаляции лекарственной формы.

9. Фармацевтическая комбинация по п.8, отличающаяся тем, что лекарственная форма выбрана из группы, включающей ингаляционные порошки, дозированные аэрозоли с пропеллентом и ингаляционные растворы или суспензии без пропеллента.

10. Фармацевтическая комбинация по п.9, 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 (например, глюкоза или арабиноза), дисахариды (например, лактоза, сахароза, мальтоза, трегалоза), олиго- и полисахариды (например, декстраны), многоатомные спирты (например, сорбит,

маннит, ксилит), соли (например, хлорид натрия, карбонат кальция) и смеси таких вспомогательных веществ между собой.

11. Фармацевтическая комбинация по п.9, отличающаяся тем, что лекарственная форма представляет собой ингаляционный аэрозоль с пропеллентом, содержащий действующие вещества 1 и 2 в растворенном или диспергированном виде.

12. Фармацевтическая комбинация по п.11, отличающаяся тем, что ингаляционный аэрозоль содержит в качестве пропеллента углеводороды, такие как н-пропан, н-бутан или изобутан, или галогенированные углеводороды, такие как хлорированные и/или фторированные производные метана, этана, пропана, бутана, циклопропана или циклобутана.

13. Фармацевтическая комбинация по п.12, отличающаяся тем, что пропеллентом является (1,1,1,2-тетрафторэтан) или (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан) либо их смесь.

14. Фармацевтическая комбинация по п.9, 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.

