

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 045860

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.01.11
- (21) Номер заявки  
202191375
- (22) Дата подачи заявки  
2019.11.13
- (51) Int. Cl. C07D 491/107 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)

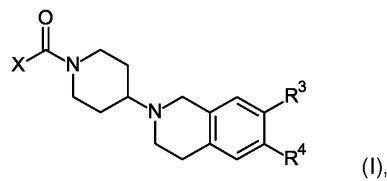
---

(54) АНТАГОНИСТЫ  $\alpha$ 2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ПОДТИПА С (АЛЬФА-2С АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АПНОЭ ВО СНЕ

---

- (31) 18207138.1
- (32) 2018.11.20
- (33) EP
- (43) 2021.09.21
- (86) PCT/EP2019/081133
- (87) WO 2020/104266 2020.05.28
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ  
(DE)
- (72) Изобретатель:  
Дельбек Мартина, Хан Михаэль (DE)
- (74) Представитель:  
Беяева Е.Н. (BY)
- (56) WO-A1-2017031319  
WO-A2-2015091414  
WO-A1-2015091417

- (57) Настоящее изобретение касается антагонистов  $\alpha$ 2-адренорецепторов подтипа С (альфа-2С адренорецепторов), в частности, замещенных пиперидинил-пиримидинил-тетрагидрохинолинов и пиперидинил-пиримидинил-тетрагидрохинолинов формулы (I)



для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

B1

045860

045860

B1

Настоящее изобретение касается антагонистов  $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С адренорецепторов), в частности, замещенных пиперидинил-пиримидинил-тетрагидрохинолинов и пиперидинил-пиримидинил-тетрагидро-хинолинов формулы (I) для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

#### Предпосылки к созданию изобретения

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) - это респираторное расстройство, связанное со сном, которое характеризуется повторяющимися приступами обструкции верхних дыхательных путей. При вдохе проходимость верхних дыхательных путей обеспечивается взаимодействием двух противоположных сил. Расширению мускулатуры верхних дыхательных путей противодействует отрицательное внутрипросветное давление, которое сужает просвет. Активное сокращение диафрагмы и других вспомогательных дыхательных мышц создает отрицательное давление в дыхательных путях, из-за чего происходит дыхание. Стабильность верхних дыхательных путей в значительной степени определяется координацией расширяющих мышц верхних дыхательных путей и их способностью к сокращению.

Считается, что коллапс верхних дыхательных путей при СОАС происходит в начале сна из-за снижения активности нескольких мышц-расширителей верхних дыхательных путей, которые, следовательно, не могут удерживать в открытом состоянии анатомически уязвимые дыхательные пути. Однако некоторые мышцы-расширители верхних дыхательных путей, в том числе подъязычно-язычная мышца, которая является наиболее важной из мышц-расширителей верхних дыхательных путей и которая иннервируется подъязычным нервом, могут повышать активность во время сна в ответ на дыхательные стимулы, потенциально противодействуя некоторым из этих изменений в начале сна. Было замечено, что у пациентов с СОАС есть интервалы без апноэ, во время которых активность подбородочно-язычных мышц лишь на 25-40% выше по сравнению с фазами сна, когда приступы обструктивного апноэ происходят частыми (Jordan AS, White DP, Lo YL et al., Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea (Мышечная деятельность расширителя дыхательных путей и объем легких при стабильном дыхании при обструктивном апноэ во сне). *Sleep* 2009, 32(3): 361-8). Норадреналин - один из самых мощных нейромодуляторов активности подъязычных мотонейронов (Horner R.L. Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep (Нейромодуляция подъязычных мотонейронов во время сна). *Respir Physiol Neurobiol* 2008, 164 (1-2): 179-196). Считается, что снижение норадренергической активности приводит к зависимому от сна снижению возбудимости подъязычных мотонейронов, что приводит к снижению активности мышц-расширителей верхних дыхательных путей, в частности, к снижению активности подбородочно-язычной мышцы.

Альфа-2С адренорецепторы регулируют высвобождение норадреналина центральными норадренергическими нейронами, они являются ауторецепторами, участвующими в пресинаптическом торможении норадреналина по принципу обратной связи (Hein L. et al., Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission (Два функционально различных альфа2-адренергических рецептора регулируют симпатическую нейротрансдукцию) *Nature* 1999, 402(6758): 181-184). Повышение активности мотонейронов подъязычного нерва за счет антагонизма к альфа-2С адренорецепторам может стабилизировать верхние дыхательные пути и защитить их от коллапса и окклюзии. Кроме того, храп можно подавить с помощью механизма стабилизации верхних дыхательных путей.

При простом храпе нарушение проходимости верхних дыхательных путей отсутствует. За счет сужения верхних дыхательных путей скорость потока вдыхаемого и выдыхаемого воздуха увеличивается. Из-за этого, а также из-за расслабления мышц, происходит вибрация мягких тканей рта и горла в воздушном потоке. Из-за такой легкой вибрации возникают типичные звуки храпа.

Обструктивный храп (синдром повышенной резистентности верхних дыхательных путей, сильный храп, синдром гипопноэ) вызывается периодической частичной обструкцией верхних дыхательных путей во время сна. Это приводит к увеличению сопротивления дыхательных путей и, следовательно, к затрудненности дыхания со значительными колебаниями внутригрудного давления. Отрицательное внутригрудное давление во время вдоха может достигать таких же значений, как и при полной обструкции дыхательных путей при СОАС. Патологическое воздействие на сердце, кровообращение и качество сна такие же, как и при обструктивном апноэ во сне. Кроме того, скорее всего, при обструктивном храпе патогенез такой же, как и при СОАС. Обструктивный храп часто является предвестником СОАС (Hollandt J.H. et al., Upper airway resistance syndrome (UARS)-obstructive snoring (Обструктивный храп при синдроме повышенной резистентности верхних дыхательных путей (UARS)). *HNO* 2000, 48(8): 628-634).

Центральное апноэ сна (ЦАС) возникает в результате нарушения функции мозга или нарушения регуляции дыхания. ЦАС характеризуется затруднением дыхания во сне, что приводит к возникновению повторяющихся периодов с недостаточной вентиляцией или с отсутствием вентиляции и к нарушению газообмена. Есть несколько проявлений ЦАС. К ним относятся периодическое дыхание на больших высотах, идиопатическое ЦАС (ИЦАС), центральное апноэ, вызванное употреблением наркотиков, синдром гиповентиляции вследствие ожирения (СГВО) и дыхание Чейна-Стокса (CSB). Хотя точные механизмы, провоцирующие различные типы ЦАС, могут значительно различаться, основной

характеристикой ЦАС является нестабильная вентиляция во время сна (Eckert D.J. et al., Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment (Центральное апноэ во сне: Патопфизиология и лечение) *Chest* 2007, 131(2): 595-607).

В US 2018/0235934 A1 описаны способы лечения таких расстройств, как обструктивное апноэ во сне, с использованием агентов, повышающих возбудимость подъязычных мотонейронов. В качестве агентов, повышающих возбудимость подъязычных мотонейронов, описаны растормаживающий агент и/или стимулятор центральных норадренических нейронов. В некоторых вариантах осуществления растормаживающий агент центральных норадренергических нейронов представляет собой антагонист альфа-2 адренорецепторов, такой как йохимбин, или антагонистов альфа-2 адренорецепторов подтипа А (альфа-2А) или антагонистов альфа-2 адренорецепторов подтипа С (альфа-2С-адренорецепторов). Антагонист альфа-2 адренорецепторов выбран из группы, состоящей из атипамезола, МК-912, RS-79948, RX 821002, [3Н]2-метокси-изазоксан и JP-1302.

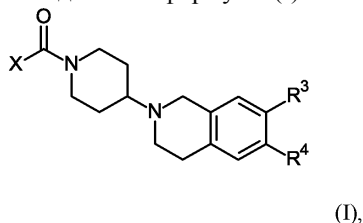
Альфа-2С адренорецепторы принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белком. Помимо различных альфа1-адренорецепторов существуют три разных подтипа альфа2-адренорецепторов (альфа-2А, альфа-2В и альфа-2С). Они являются посредниками в нескольких различных физиологических эффектах в различных тканях при стимуляции эндогенными катехоламинами (адреналином, норадреналином), которые поступают из синапсов или через кровь. Альфа-2 адренорецепторы играют важную физиологическую роль, в основном, для сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы. Альфа-2А и альфа-2С адренорецепторы являются основными ауторецепторами, которые участвуют в пресинаптическом торможении норадреналина по принципу обратной связи в центральной нервной системе. Активность и сродство норадреналина к альфа-2С адренорецептору выше, чем к альфа-2А адренорецептору. Альфа-2С адренорецептор подавляет высвобождение норадреналина при низких эндогенных концентрациях норадреналина, в то время как альфа-2А адренорецепторы подавляют высвобождение норадреналина при высоких эндогенных концентрациях норадреналина (Uys M.M. et al. Therapeutic Potential of Selectively Targeting the  $\alpha$ 2C-Adrenoceptor in Cognition, Depression, and Schizophrenia - New Developments and Future Perspective (Терапевтический Потенциал Избирательного Воздействия на  $\alpha$ 2С-адренорецептор при Когнитивных Расстройствах, Депрессии и Шизофрении - Новые Разработки и Перспективы на Будущее). *Frontiers in Psychiatry* 2017, Aug 14;8:144. doi: 10.3389/fpsy.2017.00144. eCollection 2017).

Замещенные пиперидинил-пиримидинил-тетрагидрохинолины и пиперидинил-пиридинил-тетрагидрохинолины как антагонисты  $\alpha$ 2-адренорецепторов подтипа С (альфа-2С адренорецепторов), а также способы их получения и их применение в качестве лекарственного средства известны из документов WO 2015/091414 A1 и WO 2015/091417 A1, где указано, что описанные соединения могут использоваться для лечения и/или профилактики первичной и вторичной формы диабетических микроангиопатий, для заживления ран при диабете, для лечения и/или предупреждения диабетических язв на конечностях, в частности, для ускорения заживления диабетических язв стопы, диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии, диабетической эректильной дисфункции, диабетической сердечной недостаточности, диабетических коронарных и микрососудистых заболеваний сердца, периферических сердечно-сосудистых расстройств, тромбозомболических расстройств и ишемий, нарушений периферического кровообращения, болезни Рейно, синдрома Тибьержа-Вейсенбаха, нарушений микроциркуляции, синдрома Шарко, а также периферических и автономных невропатий. В указанном документе ничего не сообщается о применении этих соединений для лечения связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно, обструктивных и центральных апноэ во сне и храпа.

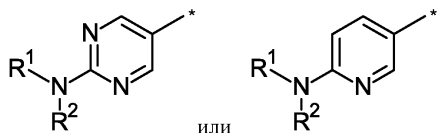
В настоящее время стандартным методом лечения пациентов с СОАС является положительное непрерывное давление в дыхательных путях (ПНДДП). Положительное давление воздушного потока, создаваемое турбинным насосом, открывает верхние дыхательные пути, устраняя все потенциальные причины фарингального коллапса, тем самым предотвращая гипопноэ, апноэ и фрагментацию сна. К сожалению, до 50% пациентов с СОАС не переносят ПНДДП в долгосрочной перспективе (M. Kohler, D. Smith, V. Tippett et al., *Thorax* 2010 65(9):829-32: Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure (Предикторы долгосрочного соответствия постоянному положительному давлению в дыхательных путях)). Следовательно, в настоящее время существует потребность в поиске эффективных терапевтических средствах для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, таких как обструктивное апноэ во сне. Таким образом, целью настоящего изобретения является получение эффективного терапевтического средства для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, например обструктивного апноэ во сне, центрального апноэ во сне и храпа.

Неожиданно было обнаружено, что замещенный пиперидинил-пиримидинил-тетрагидрохинолин и пиперидинил-пиридинил-тетрагидрохинолин формулы (I) по настоящему изобретению предотвращают коллапс верхних дыхательных путей и, таким образом, могут использоваться для производства лекарственных средств для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Настоящее изобретение касается соединений формулы (I)



в которой  
X означает группу



$R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_5$ -циклоалкил, где алкил замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из гидрокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси и галоалкокси, и

$R^2$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил, или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный N-гетероцикл, где N-гетероцикл может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из оксо, гидрокси, монофторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, аминокарбонила,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси- $C_1$ - $C_4$ -алкила, галогена и гидроксикарбонила, или

где N-гетероцикл может иметь два заместителя, которые вместе с атомом углерода N-гетероцикла, к которому они совместно присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл,

где указанный гетероцикл, в свою очередь, может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из оксо, метила и этила,

$R^3$  представляет собой водород, фтор, метокси или этокси, и

$R^4$  представляет собой водород, фтор, метокси или этокси,

и их солей, их сольватов и сольватов их солей,

для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, заместители определены следующим образом:

Алкил сам по себе, а также "алк" и "алкил" в терминах алкокси, алкоксиалкил, алкиламино и алкоксикарбонил представляет собой алкильный радикал с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащий 1-6 атомов углерода, предпочтительно 1-4 атома углерода, например, предпочтительно, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил и н-гексил.

Алкокси, например, предпочтительно, представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, изопророкси, н-бутокси и трет-бутокси.

Алкоксиалкил, например, предпочтительно, представляет собой метоксиметил, этоксиметил, н-пропоксиметил, изопророксиметил, н-бутокси-метил, трет-бутоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил, н-пропоксиэтил, изопророксиэтил, н-бутоксиэтил и трет-бутоксиэтил.

N-гетероцикл в определении радикалов  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой насыщенный и частично ненасыщенный моноциклический радикал, имеющий 4-7 атомов в кольце с гетероатомом азота и до 3 других гетероатомов и/или гетерогрупп из группы, состоящей из S, O, N, SO и SO<sub>2</sub>, где атом азота также может образовывать N-оксид, например, предпочтительно, азетидин, пирролидин, пиперидин, азепан, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, 1-оксидотиоморфолин и 1,1-диоксидотиоморфолин, особенно предпочтительно азетидин, пирролидин, морфолин и 1,1-диоксидотиоморфолин.

Гетероцикл в определении радикалов  $R^1$  и  $R^2$  с общим атомом углерода с N-гетероциклом, к которому он присоединен, представляет собой насыщенный и частично ненасыщенный моноциклический радикал, имеющий 4-6 атомов в кольце и до 4 других гетероатомов и/или гетерогрупп из группы, состоящей из S, O, N, SO и SO<sub>2</sub>, где атом азота также может образовывать N-оксид, например, предпочтительно, азетидин, оксетан, тиапан, пирролидин, тетрагидрофуран, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, тетрагидропиран и 1,1-диоксидотиан, особенно предпочтительно азетидин и оксетан, еще более предпочтительно оксетан.

Галоген представляет собой фтор, хлор, бром и йод, предпочтительно фтор и хлор.

Термин "гидрокси" при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к -ОН группе.

Выражение "соединения по изобретению" при использовании по тексту настоящего документа относится к соединениям формулы I.

Фармацевтически приемлемые соли, например, кислотнo-аддитивные соли, как органических, так и неорганических кислот, известны специалистам в области фармацевтики. Репрезентативные примеры фармацевтически приемлемых кислотнo-аддитивных солей включают, помимо прочего, хлориды, бромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты, сульфонаты, метансульфонаты, формиаты, тартраты, малеаты, цитраты, бензоаты, салицилаты, аскорбаты, ацетаты и оксалаты.

Гидраты или сольваты обозначены согласно изобретению как формы соединений формулы (I), которые в твердом или жидком состоянии образуют молекулярное соединение или комплекс путем гидратации с водой или координации с молекулами растворителя. Примерами гидратов являются сесквигидраты, моногидраты, дигидраты или тригидраты. Аналогичным образом, также применимы гидраты или сольваты солей соединений по настоящему изобретению.

Фармацевтически приемлемые сложные эфиры в соответствующих случаях могут быть получены известными способами с использованием фармацевтически приемлемых кислот, обычно используемых в области фармацевтики, которые сохраняют фармакологические свойства свободной формы. Неограничивающие примеры этих сложных эфиров включают сложные эфиры алифатических или ароматических спиртов. Репрезентативные примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров включают, помимо прочего, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и бензиловые сложные эфиры.

В объем изобретения включены все возможные геометрические изомеры соединений, например Z- и E-изомеры (цис- и транс-изомеры), а также все возможные оптические изомеры соединений, например диастереомеры и энантиомеры. Кроме того, в объем изобретения включены как отдельные изомеры, так и любые их смеси, например рацемические смеси. Отдельные изомеры могут быть получены с использованием соответствующих изомерных форм исходного материала или они могут быть разделены после получения конечного соединения обычными методами разделения. Для разделения оптических изомеров, например, для получения энантиомеров из смеси изомеров, могут использоваться обычные методы разделения, например может использоваться фракционная кристаллизация.

Частный вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

$R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_5$ -циклоалкил,

где алкил замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из гидроксидов и  $C_1$ - $C_4$ -алкокси, и

$R^2$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил, или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный N-гетероцикл, где N-гетероцикл может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из оксо, гидроксидов, монофторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксикарбонилла, трет-бутоксикарбонилла, аминокарбонилла,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси и галогена, или

где N-гетероцикл может иметь два заместителя, которые вместе с атомом углерода N-гетероцикла, к которому они совместно присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл,

где указанный гетероцикл, в свою очередь, может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из оксо, метила и этила,

$R^3$  представляет собой водород, фтор, метокси или этокси, и

$R^4$  представляет собой водород, фтор, метокси или этокси,

и их солей, их сольватов и сольватов их солей, для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

Еще один частный вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

$R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкил,

где алкил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксидов, метокси и этокси, и

$R^2$  представляет собой водород, или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин, пирролидин, пиперидин, азепан, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, 1-оксидотиоморфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин,

где азетидин, пирролидин, пиперидин, азепан, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, 1-оксидотиоморфолин и 1,1-диоксидотиоморфолин могут быть замещены 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из гидроксидов, трифторметила, гидроксикарбонилла,  $C_1$ - $C_3$ -алкила, метокси и метоксиметила, или

где азетидин, пирролидин, пиперидин, азепан, пиперазин и морфолин могут иметь два заместителя, которые вместе с атомом углерода азетидина, пирролидина, пиперидина, азепана, пиперазина или морфолина, к которому они совместно присоединены, образуют азетидин, оксетан или 1,1-диоксидотиетан,

где указанные азетидин, оксетан или 1,1-диоксидотиетан, в свою очередь, могут быть замещены 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из метила и этила,

$R^3$  представляет собой водород, и

$R^4$  представляет собой водород, фтор или метокси, или

$R^3$  представляет собой водород, фтор или метокси, и  
 $R^4$  представляет собой водород,  
 и их солей, их сольватов и сольватов их солей, для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

Еще один частный вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

$R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ -алкил,  
 где алкил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси и метокси, и  
 $R^2$  представляет собой водород, или  
 $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин, пирролидин, морфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин,

где азетидин, пирролидин, морфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин могут быть замещены 1-2 заместителями, выбранными независимо из группы, состоящей из гидроксикарбонила, метила, трифторметила, метокси и метоксиметила, или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин,  
 где азетидин может иметь два заместителя, которые вместе с атомом углерода азетидина, к которому они совместно присоединены, образуют оксетан или 1,1-диоксидотиетан,

$R^3$  представляет собой водород, фтор или метокси, и  
 $R^4$  представляет собой водород, или  
 $R^3$  представляет собой водород, и  
 $R^4$  представляет собой водород, фтор или метокси,  
 и их солей, их сольватов и сольватов их солей, для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

Еще один частный вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

$R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ -алкил,  
 где алкил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси и метокси, и  
 $R^2$  представляет собой водород, или  
 $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин, пирролидин, морфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин,

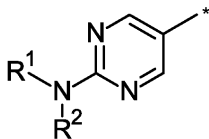
где азетидин, пирролидин, морфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин могут быть замещены 1-2 заместителями, выбранными независимо из группы, состоящей из гидроксикарбонила и метила, трифторметила, метокси и метоксиметила, или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин,  
 где азетидин может иметь два заместителя, которые вместе с атомом углерода азетидина, к которому они совместно присоединены, образуют оксетан или 1,1-диоксидотиетан,

$R^3$  представляет собой водород или фтор, и  
 $R^4$  представляет собой водород, фтор или метокси,  
 и их солей, их сольватов и сольватов их солей, для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

Еще один особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

X означает группу



$R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ -алкил,  
 где алкил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси и метокси, и  
 $R^2$  представляет собой водород, или  
 $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин, пирролидин, морфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин,

где азетидин, пирролидин, морфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин могут быть замещены 1-2 заместителями, выбранными независимо из группы, состоящей из гидроксикарбонила и метила, или

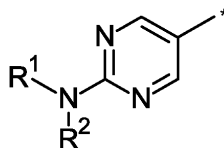
$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин,  
 где азетидин может иметь два заместителя, которые вместе с атомом углерода азетидина, к которому они совместно присоединены, образуют оксетан,

$R^3$  представляет собой водород, фтор или метокси, и  
 $R^4$  представляет собой водород, или  
 $R^3$  представляет собой водород, и  
 $R^4$  представляет собой водород, фтор или метокси,

и их солей, их сольватов и сольватов их солей, для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

Еще один особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

X означает группу



$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин, где азетидин имеет два заместителя, которые, вместе с атомом углерода азетидина, к которому они совместно присоединены, образуют оксетан,

$R^3$  представляет собой водород, и

$R^4$  представляет собой водород,

и их солей, их сольватов и сольватов их солей, для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой  $R^2$  представляет собой водород.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляя собой 2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой  $R^3$  представляет собой водород.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой  $R^4$  представляет собой водород.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой  $R^3$  и  $R^4$  представляют собой водород.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение касается соединений формулы (I), выбранных из группы, состоящей из:

[4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]{2-[(2-метоксиэтил)амино]пиримидин-5-ил}метанола, [4-(7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]{2-[(1-метоксибутан-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}метанола, [4-(6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]{2-[(1-метоксибутан-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}метанола, {2-[(1-метоксибутан-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}[4-(7-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]метанола, {2-[(1-метоксибутан-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}[4-(6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]{2-[(1-метоксибутан-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]{2-[(1-гидроксибутан-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)пиримидин-5-ил]метанола, [4-(7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)пиримидин-5-ил]метанола, [4-(6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)пиримидин-5-ил]метанола, 1-(5-{[4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]карбонил}пиримидин-2-ил)-D-пролин гидрохлорид, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][2-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][2-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][2-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][2-(2,2-диметилморфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]{6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-3-ил}метанола, [4-(7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]{6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-3-ил}метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][6-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)пиридин-3-ил]метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]{6-[(2R)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}метанола, 1-(5-{[4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]карбонил}пиридин-2-ил)-D-пролина, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил](6-{[(2S)-1-гидроксибутан-2-ил]амино}пиридин-3-ил)метанола, [4-(6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][6-(3-метоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метанола, [4-(6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][6-(3-метоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)пиридин-3-ил]метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][6-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-3-ил]метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][6-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-3-ил]метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][6-(2,2-диметилморфолин-4-ил)пиридин-3-ил]метанола, [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]{6-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]пиридин-3-ил}метанола, [4-(3,4-дигидроизохи-

нолин-2(1H)-ил]пиперидин-1-ил][6-(2,2-диоксидо-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)пиридин-3-ил]метано-на, а также их солей, сольватов и сольватов солей, для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение касается соединения [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил][2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)пиримидин-5-ил]метано-на, а также его солей, сольватов и сольватов солей, для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Соединения формулы (I), способы их получения и их действие в качестве антагонистов альфа-2С адренорецепторов для применения в способе лечения и/или профилактики первичной и вторичной формы диабетических микроангиопатий, для заживления ран при диабете, для лечения и/или предупреждения диабетических язв на конечностях, в частности, для ускорения заживления диабетических язв стопы, диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии, диабетической эректильной дисфункции, диабетической сердечной недостаточности, диабетических коронарных и микрососудистых заболеваний сердца, периферических сердечно-сосудистых расстройств, тромбозов, тромбозов и ишемий, нарушений периферического кровообращения, болезни Рейно, синдрома Гибьержа-Вейсенбаха, нарушений микроциркуляции, синдрома Шарко, а также периферических и автономных невропатий описаны в документах WO 2015/091414 и WO 2015/091417 в целом, в частности, указанные соединения напрямую являются частью описания настоящего изобретения и они включены в настоящую заявку посредством ссылки.

При использовании по тексту настоящего документа термин "эффективное количество" относится к такому количеству соединения формулы (I), которое может эффективно применяться для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Настоящее изобретение касается антагонистов альфа-2С адренорецепторов, в частности, замещенных пиперидинил-пиримидинил-тетрагидрохинолинов и пиперидинил-пиридинил-тетрагидрохинолинов формулы (I) для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Кроме того, настоящее изобретение касается применения соединений формулы (I) для производства лекарственных средств для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Еще одним предметом настоящего изобретения является применение комбинации одного или более соединений формулы (I) с одним или более другими активными соединениями в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Еще одним предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений формулы (I) в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Кроме того, настоящее изобретение касается фармацевтической композиции, содержащей комбинацию одного или более других активных соединений в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания путем системного и/или местного применения терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) или лекарственного средства, содержащего, по меньшей мере, одно соединение формулы (I) в комбинации с инертным нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Еще одним предметом настоящего изобретения является комбинация одного или более соединений формулы (I) с одним или более другими активными соединениями для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Замещенные пиперидинил-пиримидинил-тетрагидрохинолины и пиперидинил-пиридинил-тетрагидрохинолины формулы (I) согласно изобретению могут использоваться в отдельности или, при необходимости, в комбинации с одним или более другими фармакологически активными веществами, при условии что применение такой комбинации не приводит к нежелательным и неприемлемым побочным эффектам. Предпочтительные примеры комбинаций, которые могут использоваться для лечения связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа, включают следующие вещества:



стимуляторы дыхания, такие как, например, предпочтительно, теофиллин, доксапрам, никетамид или кофеин;

психостимуляторы, такие как, например, предпочтительно, модафинил или армодафинил;

амфетамины и производные амфетамина, такие как, например, предпочтительно, амфетамин, метамфетамин или метилфенидат;

ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как, например, предпочтительно, флуоксетин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин, флувоксамин или тразодон;

прекурсоры серотонина, такие как, например, предпочтительно, L-триптофан;

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, такие как, например, предпочтительно, венлафаксин или дулоксетин;

норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты, такие как, например, предпочтительно, миртазапин;

селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, такие как, например, предпочтительно, ребоксетин или атомоксетин;

трициклические антидепрессанты, такие как, например, предпочтительно, amitриптилин, протриптилин, доксефин, тримипрамин, имипрамин, кломипрамин или дезипрамин;

антагонисты мускариновых рецепторов, например, предпочтительно оксibuтинин;

агонисты ГАМК, такие как, например, предпочтительно баклофен;

глюкокортикоиды, такие как, например, предпочтительно флутиказон, будесонид, беклометазон, мометазон, тиксокортол или триамцинолон;

агонисты каннабиноидных рецепторов;

ингибиторы карбоангидразы, такие как, например, предпочтительно, ацетазоламид, метазоламид или диклофенамид;

антагонисты опиоидных и бензодиазепиновых рецепторов, такие как, например, предпочтительно, флумазенил, налоксон или налтрексон;

ингибиторы холинэстеразы, такие как, например, предпочтительно, неостигмин, пиридостигмин, физостигмин, донепезил, галантамин или ривастигмин;

средства, подавляющие аппетит, такие как, например, предпочтительно сибутрамин, опирамат, фентермин, ингибиторы липазы или антагонисты каннабиноидных рецепторов;

антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Предпочтительным предметом настоящего изобретения является комбинация одного или более соединений формулы (I) с одним или более другими активными соединениями, выбранными из групп, состоящих из антагонистов мускариновых рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков, кортикостероидов, для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения согласно изобретению применяются в комбинации с антагонистом мускариновых рецепторов, например, предпочтительно, в комбинации с оксibuтинином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения согласно изобретению применяются в комбинации с антагонистом минералокортикоидных рецепторов, например, предпочтительно, в комбинации со спиронолактоном, эплереноном или финереноном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения согласно изобретению применяются в комбинации с диуретиком, например, предпочтительно, в комбинации с фуросемидом, буметанидом, торсемидом, бендрофлуметиазидом, хлоротиазидом, гидрохлоротиазидом, гидрофлуметиазидом, метиклотиазидом, политиазидом, трихлорметиазидом, хлорталидоном, индапамидом, метолазоном, хинетазоном, ацетазоламидом, дихлорфенамидом, метазоламидом, глицерином, изосорбидом, маннитом, амилоридом или триамтереном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, соединения согласно изобретению применяются в комбинации с кортикостероидом, например, предпочтительно, с преднизолоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, триамцинолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, беклометазоном, флунизолидом, будесонидом или флутиказоном.

При необходимости, арилпиперазины формулы (I) согласно изобретению также могут применяться в сочетании с одним или более изделиями медицинского назначения или вспомогательными средствами при условии, что это не приводит к нежелательным и неприемлемым побочным эффектам. Для такого комбинированного применения, могут использоваться, например, предпочтительно, следующие изделия медицинского назначения и вспомогательные средства:

устройства для вентиляции с помощью положительного давления в дыхательных путях, такие как, например, предпочтительно, устройства для СИПАП-терапии (CPAP, вентиляция с помощью непрерывного положительного давления в дыхательных путях, устройства для ДФВ (двухфазная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях) и устройства для вентиляции легких при прерывистом положительном давлении;

нейростимуляторы подъязычного нерва (Nervus hypoglossus);

оральные приспособления, например, предпочтительно, устройства для выдвижения нижней челюсти вперед;

назальные одноразовые клапаны;

назальные стенты.

Замещенные пиперидинил-пиримидинил-тетрагидрохинолины и пиперидинил-пиридинил-тетрагидрохинолины формулы (I) по настоящему изобретению могут иметь системное и/или местное действие. Для данных целей они могут применяться с использованием соответствующих способов введения препаратов, например, перорально, парентерально, пульмонально, интрапульмонально (ингаляция), назально, интраназально, фарингально, лингвально, сублингвально, буккально, ректально, дермально, трансдермально, конъюнктивально, через уши или с использованием имплантантов или стентов.

Еще одним предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) для системного и/или местного применения перорально, парентерально, пульмонально, интрапульмонально (ингаляция), назально, интраназально, фарингально, лингвально, сублингвально, буккально, ректально, дермально, трансдермально, конъюнктивально, через уши или с использованием имплантантов или стентов. Предпочтительно способом введения является оральный путь.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в таких формах для применения, которые соответствуют этим способам введения препарата.

Для перорального введения пригодны формы для применения в соответствии с известным уровнем техники с быстрым и/или модифицированным высвобождением, которые содержат соединения согласно изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, например, таблетки (таблетки с покрытием или без покрытия, например, с устойчивостью к желудочному соку или с отсроченным растворением, или с нерастворимыми покрытиями, которые контролируют высвобождение соединения согласно изобретению), быстрорастворимые во рту таблетки, или капсулы, покрытые пленочной оболочкой, лиофилизаты, покрытые пленочной оболочкой, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, гранулы, микросферы, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное введение может осуществляться без этапа всасывания (например, внутривенное введение, внутриартериальное введение, интракардиальное введение, интраспинальное введение или интралюмбальное введение) или может включать всасывание (например, внутримышечное, подкожное, внутрикожное, чрескожное или интраперитонеальное введение). Формами, пригодными для парентерального введения, являются препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других путей введения пригодны, например, являются ингаляционные составы (включая порошковые ингаляторы, аэрозольные ингаляторы), назальные капли, растворы или спреи, таблетки для лингвального, сублингвального или буккального применения, таблетки, капсулы, в том числе капсулы, покрытые пленочной оболочкой, суппозитории, пероральные препараты или препараты для введения через глаза, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, смеси для взбалтывания), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пастообразные составы, пены, пылевидные порошки, импланты или стенты.

Предпочтительными являются пероральное или парентеральное введение, в частности пероральное и внутривенное введение.

Соединения по настоящему изобретению могут быть преобразованы в перечисленные формы для применения. Это может происходить известными способами, путем смешивания с инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Эти вспомогательные вещества включают носители (например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит), растворители (например, жидкий полиэтиленгликоль), эмульгаторы и дисперсанты или увлажняющие реагенты (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитан олеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и натуральные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота), красители, например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа), и вещества, исправляющие вкус или запах.

В принципе, было обнаружено, что для достижения эффективных результатов при парентеральном применении предпочтительно использовать дозы около 0,001-10 мг/кг массы тела, предпочтительно, около 0,01-1 мг/кг массы тела. При пероральном применении доза составляет около 0,01-100 мг/кг массы тела, предпочтительно около 0,01-20 мг/кг массы тела, особенно предпочтительно около 0,1-15 мг/кг массы тела.

Тем не менее, в некоторых случаях может быть необходимо отступить от указанных количеств, в частности, из-за массы тела пациента, способа введения, индивидуальной реакции на активное вещество, типа препарата, а также времени или периода, когда происходит применение лекарства. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно использования количества меньше минимального количества,

указанного выше, в то время как в других случаях, максимальный предел должен быть превышен. В случае, когда препарат вводится в больших количествах, рекомендуется разделять такие большие количества на несколько отдельных доз, принимаемых в течение всего дня.

Изобретение поясняется с помощью следующих практических примеров. Изобретение не ограничено этими примерами.

### Примеры

А. Экспериментные методы.

Предпочтительные фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению могут быть определены следующими методами.

Терапевтический потенциал соединений формулы (I) по настоящему изобретению в отношении апноэ во сне был оценен доклинически на модели синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) у свиней.

С использованием отрицательного давления можно вызвать коллапс и, следовательно, обструкцию верхних дыхательных путей у анестезированных, спонтанно дышащих свиней. (Wirth K.J. et al., Sleep 36(5) (2013) стр. 699-708).

Для модели использовались свиньи породы немецкий ландрас. Свиней анестезировали и трахеотомировали. В трахею вставляются две трахеальные канюли: одна - в рostrальную часть, а другая - в каудальную часть трахеи. Роstrальная канюля соединяется с помощью соединительной детали с трубкой, ведущей к устройству отрицательного давления, и к дистальной канюле в трахее. Дистальная канюля в трахее дополнительно через соединительный элемент соединяется с трубкой с концом, открытым в атмосферу, для свободного трахеального дыхания в обход верхних дыхательных путей. Путем открытия и зажима этих трубок соответствующим образом можно переключить дыхание с носового на дыхание через каудальную трахеальную канюлю в обход верхних дыхательных путей, а (изолированные) верхние дыхательные пути могут быть подключены к устройству отрицательного давления, вызывая поток воздуха в направлении вдоха.

В определенные моменты времени сжимаемость верхних дыхательных путей проверяют путем дыхания свиньи через каудальную канюлю под воздействием отрицательного давления -50, -100 и -150 см водяного столба (см H<sub>2</sub>O) на верхние дыхательные пути. Это вызывает коллапс верхних дыхательных путей, что проявляется в прерывании воздушного потока и падении давления в системе трубок. Этот тест проводится до введения тестируемого вещества и через определенные интервалы после введения тестируемого вещества. При достаточной эффективности тестируемого вещества коллапс дыхательных путей в фазе вдоха может быть предотвращен.

В этой модели СОАС у свиньи системное применение антагонистов  $\alpha$ 2-адренорецепторов подтипа С (альфа-2С адренорецепторов) формулы (I), [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)пиперидин-1-ил][2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)пиримидин-5-ил]метанола, путем внутривенной болюсной инъекции при дозировке 0,007 мг/кг с последующей внутривенной инфузией с дозировкой 0,0025 мг/кг/ч в течение четырех часов, ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при значении отрицательного давления -50 см водяного столба на срок до двух часов, а при значении отрицательного давления -100 см водяного столба - на срок до 90 мин. Применение [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)пиперидин-1-ил][2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)пиримидин-5-ил]метанола путем внутривенной болюсной инъекции при дозировке 0,07 мг/кг с последующей внутривенной инфузией с дозировкой 0,025 мг/кг/ч в течение четырех часов, ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при значении отрицательного давления -150 см водяного столба на срок до двух часов, а при значениях отрицательного давления -50 и -100 см водяного столба - на срок до четырех часов.

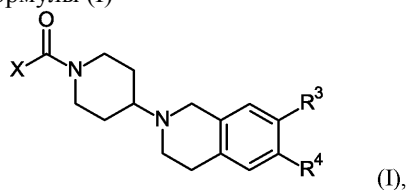
Фиг. 1. Эффект на коллапс верхних дыхательных путей при различных уровнях отрицательного давления внутривенной болюсной инъекции при дозировке 0,007 мг/кг с последующей внутривенной инфузией с дозировкой 0,0025 мг/кг/ч в течение четырех часов [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)пиперидин-1-ил][2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)пиримидин-5-ил]метанола в момент времени 0 мин. Приведена процентная доля свиней без коллапса. Приведены средние значения.

Фиг. 2. Эффект на коллапс верхних дыхательных путей при различных уровнях отрицательного давления внутривенной болюсной инъекции при дозировке 0,07 мг/кг с последующей внутривенной инфузией с дозировкой 0,025 мг/кг/ч в течение четырех часов [4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)пиперидин-1-ил][2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)пиримидин-5-ил]метанола в момент времени 0 мин. Приведена процентная доля свиней без коллапса. Приведены средние значения.

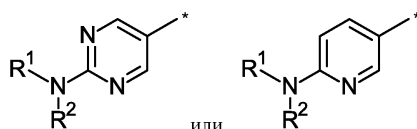
Из приведенных выше данных можно сделать вывод, что антагонисты  $\alpha$ 2-адренорецепторов подтипа С (альфа-2С адренорецепторов) (I) могут использоваться для лечения связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Применение соединения формулы (I)



в которой  
X означает группу



$R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_5$ -циклоалкил, где алкил замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из гидрокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси и галоалкокси, и

$R^2$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил, или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный N-гетероцикл, представляющий собой насыщенный и частично ненасыщенный моноциклический радикал, имеющий 4-7 атомов в кольце с гетероатомом азота и до 3 дополнительных гетероатомов и/или гетерогрупп из группы, состоящей из S, O, N, SO и  $SO_2$ ,

где N-гетероцикл может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из оксо, гидрокси, монофторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, аминокарбонила,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси- $C_1$ - $C_4$ -алкила, галогена и

гидроксиалкила, или

где N-гетероцикл может иметь два заместителя, которые вместе с атомом углерода N-гетероцикла, к которому они совместно присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл,

где указанный гетероцикл, в свою очередь, может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из оксо, метила и этила,

$R^3$  представляет собой водород, фтор, метокси или этокси, и

$R^4$  представляет собой водород, фтор, метокси или этокси,

и его солей, его сольватов и сольватов его солей, в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

## 2. Применение по п.1, отличающееся тем, что

$R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_5$ -циклоалкил, где алкил замещен 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из гидрокси и  $C_1$ - $C_4$ -алкокси, и

$R^2$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил, или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный N-гетероцикл, представляющий собой насыщенный и частично ненасыщенный моноциклический радикал, имеющий 4-7 атомов в кольце с гетероатомом азота и до 3 дополнительных гетероатомов и/или гетерогрупп из группы, состоящей из S, O, N, SO и  $SO_2$ ,

где N-гетероцикл может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из оксо, гидрокси, монофторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, аминокарбонила,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси и галогена, или

где N-гетероцикл может иметь два заместителя, которые вместе с атомом углерода N-гетероцикла, к которому они совместно присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл,

где указанный гетероцикл, в свою очередь, может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из оксо, метила и этила,

$R^3$  представляет собой водород, фтор, метокси или этокси, и

$R^4$  представляет собой водород, фтор, метокси или этокси.

## 3. Применение по п.1, отличающееся тем, что

$R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкил,

где алкил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, метокси и этокси, и

$R^2$  представляет собой водород, или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин, пирролидин, пиперидин, азепан, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, 1-оксидотиоморфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин, где азетидин, пирролидин, пиперидин, азепан, пиперазин, морфолин, тиоморфо-

лин, 1-оксидотиоморфолин и 1,1-диоксидотиоморфолин могут быть замещены 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из гидроксид, трифторметил, гидроксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, метокси и метоксиметил, или

где азетидин, пирролидин, пиперидин, азепан, пиперазин и морфолин могут иметь два заместителя, которые вместе с атомом углерода азетидина, пирролидина, пиперидина, азепана, пиперазина или морфолина, к которому они совместно присоединены, образуют азетидин, оксетан или 1,1-диоксидотиетан,

где указанные азетидин, оксетан или 1,1-диоксидотиетан, в свою очередь, могут быть замещены 1-2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из метила и этила,

R<sup>3</sup> представляет собой водород, и

R<sup>4</sup> представляет собой водород, фтор или метокси, или

R<sup>3</sup> представляет собой водород, фтор или метокси, и

R<sup>4</sup> представляет собой водород.

4. Применение по п.1, отличающееся тем, что

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

где алкил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксид и метокси, и

R<sup>2</sup> представляет собой водород, или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин, пирролидин, морфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин, где азетидин, пирролидин, морфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин могут быть замещены 1-2 заместителями, выбранными независимо из группы, состоящей из гидроксикарбонила, метила, трифторметила, метокси и метоксиметила, или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин,

где азетидин может иметь два заместителя, которые вместе с атомом углерода азетидина, к которому они совместно присоединены, образуют оксетан или 1,1-диоксидотиетан,

R<sup>3</sup> представляет собой водород, фтор или метокси, и

R<sup>4</sup> представляет собой водород, или

R<sup>3</sup> представляет собой водород, и

R<sup>4</sup> представляет собой водород, фтор или метокси.

5. Применение по п.1, отличающееся тем, что

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

где алкил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксид и метокси, и

R<sup>2</sup> представляет собой водород, или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин, пирролидин, морфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин, где азетидин, пирролидин, морфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин могут быть замещены 1-2 заместителями, выбранными независимо из группы, состоящей из гидроксикарбонила и метила, трифторметила, метокси и метоксиметила, или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин,

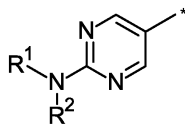
где азетидин может иметь два заместителя, которые вместе с атомом углерода азетидина, к которому они совместно присоединены, образуют оксетан, или 1,1-диоксидотиетан,

R<sup>3</sup> представляет собой водород или фтор, и

R<sup>4</sup> представляет собой водород, фтор или метокси.

6. Применение по п.1, отличающееся тем,

что X означает группу



R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

где алкил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксид и метокси, и

R<sup>2</sup> представляет собой водород, или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин, пирролидин, морфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин, где азетидин, пирролидин, морфолин или 1,1-диоксидотиоморфолин могут быть замещены 1-2 заместителями, выбранными независимо из группы, состоящей из гидроксикарбонила и метила, или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин,

где азетидин может иметь два заместителя, которые вместе с атомом углерода азетидина, к которому они совместно присоединены, образуют оксетан,

R<sup>3</sup> представляет собой водород, фтор или метокси, и

R<sup>4</sup> представляет собой водород, или

R<sup>3</sup> представляет собой водород, и

R<sup>4</sup> представляет собой водород, фтор или метокси.

7. Применение по п.6, отличающееся тем, что

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин,

где азетидин имеет два заместителя, которые, вместе с атомом углерода азетидина, к которому они совместно присоединены, образуют оксетан,

$R^3$  представляет собой водород, и

$R^4$  представляет собой водород.

8. Применение по п.1-7, отличающееся тем, что связанными со сном расстройствами дыхания являются обструктивное и центральное апноэ во сне и храп.

9. Применение комбинации одного или более соединений формулы (I) как определено в любом из пп.1-7 с одним или более другими активными соединениями в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

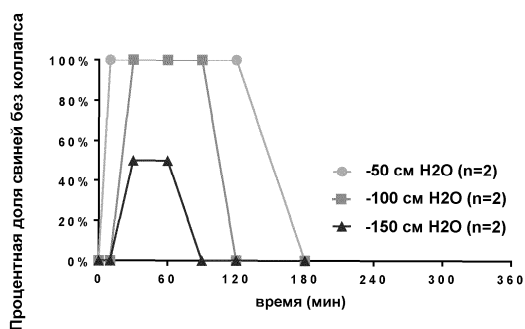
10. Применение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений формулы (I) как определено в любом из пп.1-7 в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

11. Применение фармацевтической композиции, содержащей комбинацию как определено в п.9 в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

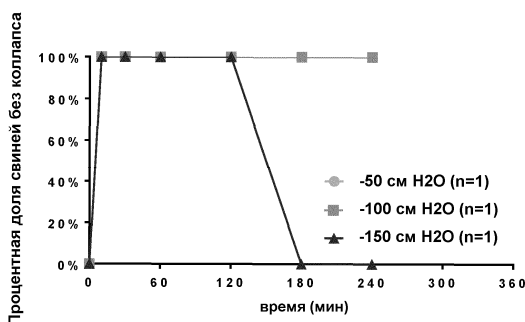
12. Способ лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания путем системного и/или местного применения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения как определено в любом из пп.1-7 или лекарственного средства, содержащего по меньшей мере одно соединение как определено в любом из пп.1-7 в комбинации с инертным нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что лекарственное средство дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное активное соединение, выбранное из группы, состоящей из антагонистов мускариновых рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков, кортикостероидов.

14. Лекарственное средство, содержащее соединение формулы (I) как определено в любом из пп.1-7 в комбинации с по меньшей мере одним или более дополнительными активными ингредиентами, выбранными из группы, состоящей из антагонистов мускариновых рецепторов, диуретиков, кортикостероидов.



Фиг. 1



Фиг. 2

