

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046544**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.26

(51) Int. Cl. **A61K 31/496** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202190842

(22) Дата подачи заявки
2019.09.19

**(54) АНТАГОНИСТЫ α 2-АДРЕНОЦЕПТОРА ПОДТИПА С (АЛЬФА-2С
АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АПНОЭ ВО СНЕ**

(31) 18196686.2

(32) 2018.09.25

(33) EP

(43) 2021.07.02

(86) PCT/EP2019/075102

(87) WO 2020/064479 2020.04.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ
(DE)**

(72) Изобретатель:
Дельбек Мартина, Хан Михаэль (DE)

(74) Представитель:
Беляева Е.Н. (BY)

(56) WO-A1-2017031319

GANG SONG ET AL.: "[alpha]2-Adrenergic blockade rescues hypoglossal motor defense against obstructive sleep apnea", JCI INSIGHT, vol. 2, no. 4, 23 February 2017 (2017-02-23), XP055566403, DOI: 10.1172/jci.insight.91456 page 7, paragraph 3 - page 8, paragraph 1 page 11, paragraph 2

PATEL S. D. ET AL.: "Identification and SAR around N-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethyl}-2-phenoxy-nicotinamide, a selective α "2"C adrenergic receptor antagonist", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 18, no. 20, 15 October 2008 (2008-10-15), pages 5689-5693, XP025562137, ISSN: 0960-894X, DOI:10.1016/J.BMCL.2008.08.055[retrieved on 2008-08-22], page 5690; table 1; compounds 1, 11

WO-A1-2010058060

FR-A1-2130184

(57) Изобретение относится к применению соединения (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

B1

046544

**046544
B1**

Настоящее изобретение относится к антагонистам $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С адренорецепторов), в частности, к арилпиперазинам 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 часто (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. Neuro modulation 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 нейротрансмиссию) *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 антагонисты альфа-2 адренорецепторов подтипа А (альфа-2А) или антагонисты альфа-2 адренорецепторов подтипа С (альфа-2С-адренорецепторов). Антагонист альфа-2 адренорецепторов выбран из группы, состоящей из атипамезола, МК-912, RS-79948, RX 821002, [3H]2-метокси-идазоксан и JP-1302.

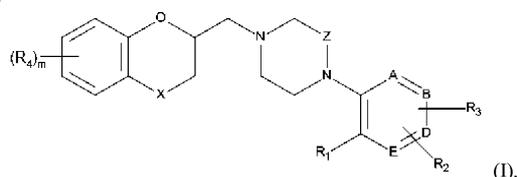
Альфа-2С адренорецепторы принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белком. Помимо различных альфа1-адренорецепторов существуют три разных подтипа альфа2-адренорецепторов (альфа-2А, альфа-2В и альфа-2С). Они являются посредниками в нескольких различных физиологических эффектах в различных тканях 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 α 2C-Adrenoceptor in Cognition, Depression, and Schizophrenia - New Developments and Future Perspective (Терапевтический потенциал избирательного воздействия на α 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/fpsyt.2017.00144. eCollection 2017).

В документе WO 2010/058060 A1 описано использование арилпиперазинов в качестве антагонистов α 2-адренорецепторов подтипа С (альфа-2С адренорецепторов), а также их получение и использование в качестве лекарственного средства; в этом документе указано, что эти соединения могут использоваться для лечения таких расстройств, как стресс-индуцированное расстройство, болезнь Паркинсона, депрессия, шизофрения, синдром дефицита внимания и гиперактивности, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром Туретта, блефароспазм или другие очаговые дистонии, височная эпилепсия с психозом, психотическое состояние, вызванное употреблением наркотических веществ, болезнь Хантингтона, расстройство, вызванное колебанием уровня половых гормонов, паническое расстройство, болезнь Альцгеймера или умеренное когнитивное расстройство. 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 средств 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 арилпиперазины 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.

Соединения формулы (I)



в которой

X означает O, S или CH₂;

Z означает $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$;

A, B, D и E означают независимо C или N, при условии, что по меньшей мере три из A, B, D и E означают C;

R₁ означает H, галоген, гидроксид, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, гидроксид(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, гало(C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, гидроксид(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, CN, (R₅)₂N-, (R₅)₂N-(C₁-C₆)алкил, (R₅)₂N-(C=O)-, SH-(C₁-C₆)алкил, гидроксид(C₁-C₆)алкил-S-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил-S-(C₁-C₆)алкил, гидроксид(C₁-C₆)алкил-S(Or)-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкил-S(Or)-(C₁-C₆)алкил или фурил;

R₂ означает H, галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или гидроксид-(C₁-C₆)алкил;

R₃ означает H, галоген, (C₁-C₆)алкил или фенил;

R₄ означает галоген, гидроксид, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, CN или (R₅)₂N-;

R₅ означает, независимо в каждом случае, H, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил;

m означает 0, 1 или 2;

n означает 1 или 2 и

r означает 1 или 2,

а также их солей, сольватов и сольватов солей,

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

Согласно настоящему изобретению соединение формулы (I) представляет собой (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹³C]-метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин.

Используемые в настоящем документе термины имеют указанные ниже значения. Термин "по меньшей мере один" может относиться к одному или к нескольким указанным ниже элементам, например, он может означать один указанный элемент.

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

Термин "(C₁-C₆)алкил" при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной группе с 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомами углерода. Репрезентативные примеры (C₁-C₆)алкила включают, помимо прочего, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил и н-гексил.

Термин "(C₁-C₆)алкокси" при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к группе (C₁-C₆)алкила в соответствии с определением в настоящем документе, которая присоединена к первичной молекулярной группе через атом кислорода. Репрезентативные примеры (C₁-C₆)алкокси включают, помимо прочего, метокси, этокси, н-пропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, 2,2-диметилпропокси, 3-метилбутокси и н-гексокси.

Термин "гало-" или "галоген" при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к фтору, хлору, бромю или иоду.

Термин "гидроксид(C₁-C₆)алкил" при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к по меньшей мере одной группе гидроксид в соответствии с определением в настоящем документе, которая присоединена к первичной молекулярной группе через группу (C₁-C₆)алкила в соответствии с определением в настоящем документе. Репрезентативные примеры гидроксид(C₁-C₆)алкила включают, помимо прочего, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2,2-дигидроксиэтил, 1-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-гидрокси-1-метилэтил и 1-гидрокси-1-метилпропил.

Термин "(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил" при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к по меньшей мере одной группе (C₁-C₆)алкокси в соответствии с определением в настоящем документе, которая присоединена к первичной молекулярной группе через группу (C₁-C₆)алкила в соответствии с определением в настоящем документе. Если присутствуют несколько (C₁-C₆)алкоксигрупп, (C₁-C₆)алкоксигруппы могут быть идентичными или различными.

Репрезентативные примеры (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкила включают помимо прочего метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, 2-метоксиэтил, 2-этоксиэтил, 2,2-диметоксиэтил, 1-метил-2-пропоксиэтил, 1-метокси-1-метилэтил и 4-метоксибутил.

Термин "гидроксид(C₁-C₆)алкокси" при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к по меньшей мере одной группе гидроксид в соответствии с определением в настоящем документе, которая присоединена к первичной молекулярной группе через группу (C₁-C₆)алкила в соответствии с определением в настоящем документе. Репрезентативные примеры гидроксид(C₁-C₆)алкокси включают помимо прочего гидроксиметокси, дигидроксиметокси, 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксипропокси, 3-гидроксипропокси, 2-гидроксибутокси и 2-гидрокси-1-метилэтокси.

Термин "(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси" при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к по меньшей мере одной группе (C₁-C₆)алкокси в соответствии с определением в настоящем документе, которая присоединена к первичной молекулярной группе через группу (C₁-C₆)алкокси в соответствии с определением в настоящем документе. (C₁-C₆)алкоксигруппы могут быть идентичными или различными. Репрезентативные примеры (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси включают помимо прочего метоксиметокси, пропоксиметокси, 2-метоксиэтокси, 2-этоксиэтокси, 2-бутоксиэтокси, 2,2-диметоксиэтокси, 1-метил-2-пропоксиэтокси, 2-метоксипропокси и 4-метоксибутокси.

Термин "гало(C₁-C₆)алкокси" при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к по меньшей мере одному галогену в соответствии с определением в настоящем документе, которая присоединена к первичной молекулярной группе через группу (C₁-C₆)алкокси в соответствии с определением в настоящем документе. Если присутствуют несколько галогенов, галогены могут быть идентичными или различными. Репрезентативные примеры гало(C₁-C₆)алкокси включают помимо прочего фторметокси, хлорметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2-бромэтокси, 2,2,2-трихлорэтокси, 3-бромпропокси, 2-хлорпропокси и 4-хлорбутокси.

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

Фармацевтически приемлемые соли, например кислотно-аддитивные соли, как органических, так и неорганических кислот, известным специалистам в области фармацевтики. Репрезентативные примеры фармацевтически приемлемых кислотно-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 обозначаются 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 сескви-гидраты, моногидраты, дигидраты или тригидраты. Аналогичным образом, также могут использоваться гидраты или сольваты солей соединений согласно 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, n-пропил, изопропил, n-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.

Соединения формулы (I), их получение и их действие в качестве антагонистов альфа-2C адренорецепторов для лечения заболеваний или состояний периферической или центральной нервной системы в целом описаны в документе WO-A 2010/058060, в частности, на такие соединения в описании настоящего изобретения имеется прямая ссылка 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 относится к применению соединения (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин 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 соединения (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин с одним или более другими активными соединениями, выбранными из групп, состоящих из антагонистов мускариновых рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков, кортикостероидов, 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 фармацевтической композиции, содержащей соединение (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]-метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, содержащей комбинацию соединения (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин с одним или более другими активными соединениями, выбранными из групп, состоящих из антагонистов мускариновых рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков, кортикостероидов, в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, для 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 соединения (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или лекарственного средства, содержащего соединение (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]-метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин в комбинации с инертным нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Еще одним предметом настоящего изобретения является применение лекарственного средства, содержащего соединение (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин в комбинации с одним или более другими активными соединениями, выбранными из группы, состоящей из антагонистов мускариновых рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков и кортикостероидов, для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Арилпиперазины формулы (I) 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 обструктивных и центральных 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 оксибутинин;

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.

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

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) 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);

интраоральные вспомогательные средства, такие как, например, предпочтительно протрузионные скобы;

назальные одноразовые клапаны;

назальные стенты.

Арилпиперазины формулы (I) согласно изобретению могут применяться системно и/или местно. 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.

Согласно настоящему изобретению фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), пригодна 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 согласно изобретению через эти пути введения можно вводить в подходящих формах введения.

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 интралиомбальное 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 пригодными, 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 согласно изобретению могут быть преобразованы в указанные лекарственные формы. 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. H₂O) 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 α 2-адренорецепторов подтипа С (альфа-2С адренорецепторов) формулы (I), ((S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазина, путем внутривенной инъекции при дозировке 1,5 мг/кг с последующей внутривенной инфузией с дозировкой 0,475 мг/кг/ч в течение 4 ч ингибирует кол-

лапс верхних дыхательных путей при всех значениях отрицательного давления (-50, -100 и -150 см водяного столба) на срок до 5 ч.

Время, мин	Процентная доля свиней без коллапса -50см H ₂ O, %
0	0
10	100
30	100
60	100
120	100
180	100
240	100
300	100
330	100

Время, мин	Процентная доля свиней без коллапса -100см H ₂ O, %
0	0
10	100
30	100
60	100
120	100
180	100
240	100
300	100
330	100

Время, мин	Процентная доля свиней без коллапса -150см H ₂ O, %
0	0
10	100
30	100
60	100
120	100
180	100
240	100
300	100
330	100

На чертеже эффект на коллапс верхних дыхательных путей при различных уровнях отрицательного давления внутривенной болюсной инъекции при дозировке 1,5 мг/кг с последующей внутривенной инфузией с дозировкой 0,475 мг/кг/ч в течение 4 ч антагонистов α 2-адренорецепторов подтипа С (альфа-2С адренорецепторов) формулы (I), ((S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазина, в момент времени 0 мин. Приведена процентная доля свиней без коллапса. Приведены средние значения.

Из приведенных выше данных можно сделать вывод, что антагонисты α 2-адренорецепторов подтипа С (альфа-2С адренорецепторов) (соединения формулы I) могут использоваться для лечения связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивных и центральных апноэ во сне и храпа.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]-метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

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

3. Применение комбинации соединения (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]-метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин с одним или более другими активными соединениями, выбранными из группы, состоящей из антагонистов мускариновых рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков и кортикостероидов, для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

4. Применение фармацевтической композиции, содержащей соединение (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]-метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

5. Применение фармацевтической композиции, содержащей комбинацию, как определена в п.3, в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

6. Способ лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания путем системного

и/или местного применения терапевтически эффективного количества соединения (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или лекарственного средства, содержащего соединение (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин в комбинации с инертным нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что лекарственное средство также содержит по меньшей мере одно дополнительное активное соединение, выбранное из группы, состоящей из антагонистов мускариновых рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков и кортикостероидов.

8. Способ по п.6 или 7, где связанными со сном расстройствами дыхания являются обструктивное и центральное апноэ во сне и храп.

9. Применение лекарственного средства, содержащего соединение (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин или (S)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-4-(3-([¹¹C]метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин в комбинации по меньшей мере с одним или более дополнительными активными ингредиентами, выбранными из группы, состоящей из антагонистов мускариновых рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков и кортикостероидов, для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания.

10. Применение по любому из пп.3-5 и 9, где связанными со сном расстройствами дыхания являются обструктивное и центральное апноэ во сне и храп.

