



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128095** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 43/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	a 2021 02170	(72) Винахідник(и):	Дельбекк Мартіна (DE), Хан Міхаель (DE)
(22) Дата подання заявки:	19.09.2019	(73) Володілець (володільці):	БАСР АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	04.04.2024	(74) Представник:	Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	18196686.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2017/031319 A1, 23.02.2017 GANG SONG ET AL, "[alpha]2-Adrenergic blockade rescues hypoglossal motor defense against obstructive sleep apnea", JCI INSIGHT, (2017-02-23), vol. 2, no. 4, 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-dihydro-benzo[1,4]dioxin- 2-ylmethyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethyl}-2- phenoxy-nicotinamide, a selective @a"2"C adrenergic receptor antagonist", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 18, no. 20, doi:10.1016/J.BMCL.2008.08.055, ISSN 0960- 894X, (2008-10-15), pages 5689 - 5693, (2008-08-22), page 5690; table 1; compounds 1, 11 WO 2010/058060 A1, 27.05.2010 FR 2 130 184 A1, 03.11.1972
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	25.09.2018		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	18.08.2021, Бюл.№ 33		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	03.04.2024, Бюл.№ 14		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2019/075102, 19.09.2019		

(54) АНТАГОНІСТИ α 2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ ПІДТИПУ С (АЛЬФА-2С) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АПНОЕ УВІ СНІ**(57) Реферат:**

Представлений винахід стосується антагоністів α 2-адренорецептора підтипу С (альфа-2С), зокрема арилпіперазинів формули (I), для застосування в способі лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное уві сні та хропіння.

UA 128095 C2

Представлений винахід стосується антагоністів $\alpha 2$ -адренорецепторів підтипу C (альфа-2C), зокрема арилпіперазинів формули (I), для застосування в способі лікування та/або профілактики розладів дихання пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное уві сні та хропіння.

5 ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Обструктивне апное уві сні (OSA) являє собою респіраторний розлад, пов'язаний зі сном, який характеризується повторюваними епізодами обструкції верхніх дихальних шляхів. При вдиху прохідність верхніх дихальних шляхів забезпечується взаємодією двох протилежних сил. Розширюючі ефекти мускулатури верхніх дихальних шляхів протидіють негативному
10 внутрішньоопосвітному тиску, який звукує просвіт. Активне скорочення діафрагми та інших допоміжних дихальних м'язів створює негативний тиск в дихальних шляхах, що створює рушійну силу для дихання. Стабільність верхніх дихальних шляхів в значній мірі визначається здатністю до координації та скорочення розширюючих м'язів верхніх дихальних шляхів.

Вважається, що колапс верхніх дихальних шляхів при OSA відбувається на початку сну
15 через зниження активності декількох м'язів-розширювачів верхніх дихальних шляхів, які, як наслідок, не можуть підтримувати анатомічно вразливі дихальні шляхи відкритими. Проте, деякі м'язи-розширювачі верхніх дихальних шляхів, включаючи підборідно-під'язиковий м'яз, який є найбільш важливим з м'язів-розширювачів верхніх дихальних шляхів та, який іннервується під'язиковим нервом, можуть підвищувати активність під час сну у відповідь на дихальні
20 стимули, потенційно протидіючи деяким з цих змін на початку сну. Було відмічено, що пацієнти з OSA мають інтервали без апное, в яких активність підборідно-під'язиковий м'язу є лише на 25-40 % вищою в порівнянні з фазами сну з частими обструктивними апное (Jordan AS, White DP, Lo YL et al., Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. Sleep 2009,32(3): 361-8). Норадреналін є одним з найпотужніших нейромоделюючих активності під'язикових мотонейронів (Horner R.L. Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. Respir Physiol Neurobiol 2008, 164 (1-2): 179-196). Вважається, що зниження норадренергічного потягу призводить до залежного від сну зниження збудливості під'язикового мотонейрона, що призводить до зниження активності м'язів-розширювачів верхніх дихальних шляхів, особливо до зниження активності підборідно-під'язиковий м'язу.

Адренорецептори Альфа2C регулюють вивільнення норадреналіну з центральних норадренергічних нейронів, вони являють собою ауторецептори, які беруть участь у пресинаптичному гальмуванні норадреналіну за принципом зворотного зв'язку (Hein L. et al, Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission Nature 1999, 402(6758): 181-184). Підвищення активності мотонейронів під'язикового нерву за рахунок
35 антагонізму до адренорецепторів Alpha2c може стабілізувати верхні дихальні шляхи та захистити їх від колапсу та оклюзії. Крім того, хропіння може бути інгібоване за допомогою механізму стабілізації верхніх дихальних шляхів.

При простому хропінні, перешкоди у верхніх дихальних шляхах є відсутніми. За рахунок
40 звуження верхніх дихальних шляхів, швидкість потоку повітря, що вдихається та видихається збільшується. Зазначене, разом з розслабленими м'язами викликає тремтіння м'яких тканин рота та горла в повітряному потоці. Дана легка вібрація створювала типові звуки хропіння.

Обструктивне хропіння (синдром опору верхніх дихальних шляхів, сильне хропіння, синдром гіпопное) є викликаним періодичною частковою обструкцією верхніх дихальних шляхів під час сну. Це призводить до збільшення опору дихальних шляхів і, отже, до збільшення роботи дихання зі значними коливаннями внутрішньогрудного тиску. Розвиток негативного
45 внутрішньогрудного тиску під час вдиху може досягати значень, що виникають в результаті повної обструкції дихальних шляхів при OSA. Патолофізіологічні ефекти на серце, кровообіг та якість сну є такими самими, як і при обструктивному апное уві сні. Патогенез, ймовірно, є таким самим, як і при OSA. Обструктивне хропіння часто є передвісником OSA (Hollandt J.H. et al., Upper airway resistance syndrome (UARS)-obstructive snoring. HNO 2000, 48(8): 628-634).

Апное уві сні центрального походження (CSA) виникає в результаті порушення функції мозку або порушення регуляції дихання. CSA характеризується відсутністю прагнення дихати під час сну, що призводить до повторюваних періодів недостатньої або відсутньої вентиляції та порушення газообміну. Існує декілька проявів CSA. До них відносяться періодичне дихання,
55 викликане висотою, ідіопатичне CSA (ICSA), центральне апное, викликане наркотиками, синдром гіповентиляції внаслідок ожиріння (OHS) та дихання Чейна-Стокса (CSB). Хоча точні механізми прискорення, які беруть участь в різних типах CSA, можуть значно відрізнятись, нестабільна вентиляція під час сну є головною переважною ознакою. (Eckert D.J. et al., Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest 2007, 131(2): 595-607).

У US 2018/0235934 А1 описані способи лікування розладів, таких як обструктивне апное уві сні, з використанням агентів, що сприяють підвищенню збудливості під'язикових мотонейронів. Як агенти, що підвищують збудливість під'язикових мотонейронів, описаним є розгальмовувач та/або стимулятор центральних норадренергічних нейронів. У деяких варіантах здійснення інгібітор центральних норадренергічних нейронів являє собою антагоніст альфа2-адренорецептору, такий як йохімбін, або антагоністи альфа2-адренорецепторів підтипу А (альфа-2А), або антагоніст альфа2-адренорецептору підтипу С (альфа-2С). Антагоніст альфа2-адренорецептору є вибраним з групи, що складається з Атіпамезолу, МК-912, RS-79948, RX 821 002, [3Н] 2-метокси-ідазоксану та JP-1302.

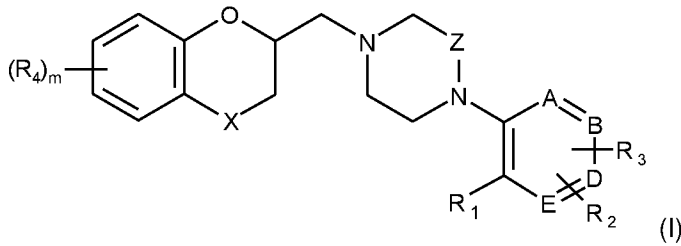
Адренорецептори Альфа2С належать до родини рецепторів, пов'язаних з G-протеїном. Крім різних Альфа1-адренорецепторів існують три різних підтипи Альфа2-адренорецептору (Альфа2А, Альфа2В та Альфа2С). Вони беруть участь в посередництві декількох різноманітних фізіологічних ефектів в різних тканинах при стимуляції ендogenousними катехоламінами (адреналіном, норадреналіном), що походять з синапсів, або через кров. Альфа2-адренорецептори відіграють важливу фізіологічну роль, в основному в серцево-судинній системі та в центральній нервовій системі. Альфа2А- та Альфа2С-адренорецептори є основними ауторецепторами, які беруть участь у пресинаптичному гальмуванні норадреналіну за принципом зворотного зв'язку в центральній нервовій системі. Ефективність та афінність норадреналіну до Альфа2С-адренорецептору є вищою, ніж до Альфа2А-адренорецептору. Альфа2С-адренорецептор інгібує вивільнення норадреналіну при низьких ендogenousних концентраціях норадреналіну, в той час як Альфа2-адренорецептори інгібують вивільнення норадреналіну при високих ендogenousних концентраціях норадреналіну (Uys M.M. et al. Therapeutic Potential of Selectively Targeting the α 2C-Adrenoceptor in Cognition, Depression, and Schizophrenia-New Developments and Future Perspective. *Frontiers in Psychiatry* 2017, Aug 14;8:144. doi: 10.3389/fpsy.2017.00144. eCollection 2017).

Арилпіперазини як антагоністи α 2-адренорецепторів підтипу С (альфа-2С), а також їх отримання та застосування як лікарського засобу є відомими з WO 2010/058060 А1, де сполуки є описаними як прийнятні для лікування розладів, таких як розлад викликаний стресом, хвороба Паркінсона, депресія, шизофренія, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, посттравматичний стресовий розлад, obsесивно-компульсивний розлад, Синдром Туретта, блефароспазм або інші осередкові дистонії, скронева епілепсія з психозом, психотичний став, викликаний вживанням наркотичних речовин, хвороба Хантінгтона, розлад, викликаний коливаннями рівнів статевих гормонів, панічний розлад, хвороба Альцгеймера або легкі когнітивні порушення. В жодному документі не є розкритим застосування зазначених сполук для лікування розладів дихання пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное увісніта хропіння.

В даний час загальноприйнятим стандартом лікування пацієнтів з OSA є постійний позитивний тиск в дихальних шляхах (CPAP). Позитивний тиск повітряного потоку, що створюється шинами турбінного насоса повітряного потоку, відкриває верхні дихальні шляхи, усуваючи всі потенційні причини фарінгальному колапсу, тим самим запобігаючи гіпноное, апное та фрагментації сну. На жаль, до 50 % всіх пацієнтів з OSA не переносять CPAP в довгостроковій перспективі (M. Kohler, D. Smith, V. Tippett et al., *Thorax* 2010 65(9):829-32: Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure). Отже, все ще існує потреба в пошуку ефективних терапевтичних агентів для лікування та/або профілактики розладів дихання пов'язаних зі сном, таких як обструктивне апное уві сні. Отже, метою представленого винаходу є забезпечення ефективного терапевтичного агента для лікування та/або профілактики розладів дихання пов'язаних зі сном, наприклад обструктивного апное у ві сні центрального апное уві сні та хропіння.

Несподівано було виявлено, що арилпіперазини формули (I) за представленим винаходом інгібують стискання верхніх дихальних шляхів і, таким чином, є прийнятними для виробництва лікарських засобів для лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное уві сні та хропіння.

Представлений винахід стосується сполук формули (I)



в яких

X являє собою O, S або CH₂;

Z являє собою -[CH₂]_n-;

5 А, В, D та Е незалежно являють собою С або N, за умови, що щонайменше три з А, В, D та Е являють собою С;

R₁ являє собою Н, галоген, гідрокси, (С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, гідрокси(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси(С₁-С₆)алкіл, галоген(С₁-С₆)алкокси, галоген(С₁-С₆)алкокси(С₁-С₆)алкіл, гідрокси(С₁-С₆)алкокси(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси(С₁-С₆)алкокси(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси-

10 (С=О)-, CN, (R₅)₂N-, (R₅)₂N-(С₁-С₆)алкіл, (R₅)₂N-(С=О)-, SH-(С₁-С₆)алкіл, гідрокси(С₁-С₆)алкіл-S-(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси(С₁-С₆)алкіл-S-(С₁-С₆)алкіл, гідрокси(С₁-С₆)алкіл-S(Op)-(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси(С₁-С₆)алкіл-S(Op)-(С₁-С₆)алкіл або фурил;

R₂ являє собою Н, галоген, (С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси або гідрокси(С₁-С₆)алкіл;

R₃ являє собою Н, галоген, (С₁-С₆)алкіл або феніл;

15 R₄ являє собою галоген, гідрокси, (С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, CN або (R₅)₂N-;

R₅ в кожному випадку, незалежно являє собою, Н, (С₁-С₆)алкіл або (С₁-С₆)алкокси(С₁-С₆)алкіл;

m являє собою 0, 1 або 2;

n являє собою 1 або 2; та

20 r являє собою 1 або 2,

та також їх солі, сольвати та сольвати солей,

для застосування в способі лікування та/або профілактики розладів дихання пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное уві сні та хропіння.

У можливій підгрупі сполук формули I, X являє собою O.

25 В додатковій можливій підгрупі сполук формули I, А, В, D та Е являють собою С.

В іншій можливій підгрупі сполук формули I, А являє собою N; та В, D та Е являють собою С.

В додатковій можливій підгрупі сполук формули I, n являє собою 1.

В додатковій можливій підгрупі сполук формули I, n являє собою 2.

30 В іншій можливій підгрупі сполук формули I,

X являє собою O, S або CH₂;

Z являє собою -[CH₂]_n-;

А являє собою С або N;

В, D та Е являють собою С;

35 R₁ являє собою Н, галоген, (С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, гідрокси(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси(С₁-С₆)алкіл, галоген(С₁-С₆)алкокси, галоген(С₁-С₆)алкокси(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси-(С=О)-, CN, (R₅)₂N-(С₁-С₆)алкіл, (R₅)₂N-(С=О)- або фурил;

R₂ являє собою Н, галоген, (С₁-С₆)алкіл або гідрокси(С₁-С₆)алкіл;

R₃ являє собою Н, (С₁-С₆)алкіл або феніл;

R₅ в кожному випадку, незалежно являє собою, Н або (С₁-С₆)алкіл;

40 m являє собою 0; та

n являє собою 1 або 2.

В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу

X являє собою O;

Z являє собою -[CH₂]_n-;

45 А являє собою С або N;

В, D та Е являють собою С;

R₁ являє собою галоген, (С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, гідрокси(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси(С₁-С₆)алкіл, галоген(С₁-С₆)алкокси, галоген(С₁-С₆)алкокси(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси-(С=О)-, CN, (R₅)₂N-(С₁-С₆)алкіл, (R₅)₂N-(С=О)- або фурил;

50 R₂ являє собою Н, галоген, (С₁-С₆)алкіл або гідрокси(С₁-С₆)алкіл;

R₃ являє собою Н, (С₁-С₆)алкіл або феніл;

R₅ в кожному випадку, незалежно являє собою, Н або (С₁-С₆)алкіл;

m являє собою 0; та

- n являє собою 1 або 2.
В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу
X являє собою O;
Z являє собою $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$;
- 5 A, B, D та E являють собою C;
R₁ являє собою (C₁-C₆)алкіл, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, CN, (R₅)₂N-(C₁-C₆)алкіл, (R₅)₂N-(C=O)- або фурил;
R₂ являє собою H або галоген;
- 10 R₃ являє собою H;
R₅ в кожному випадку, незалежно являє собою, H або (C₁-C₆)алкіл;
m являє собою 0; та
n являє собою 1 or 2.
В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу
- 15 X являє собою O;
Z являє собою $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$;
A являє собою N;
B, D та E являють собою C;
R₁ являє собою галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, CN, (R₅)₂N-(C₁-C₆)алкіл, (R₅)₂N-(C=O)- або фурил;
R₂ являє собою H або галоген;
R₃ являє собою H;
- 20 R₅ в кожному випадку, незалежно являє собою, H або (C₁-C₆)алкіл;
25 m являє собою 0; та
n являє собою 1 або 2.
В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу
X являє собою O;
Z являє собою $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$;
- 30 A являє собою N;
B, D та E являють собою C;
R₁ являє собою галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, CN, (R₅)₂N-(C₁-C₆)алкіл, (R₅)₂N-(C=O)- або фурил;
35 R₂ являє собою H, галоген, (C₁-C₆)алкіл або гідрокси(C₁-C₆)алкіл;
R₃ являє собою H, (C₁-C₆)алкіл або феніл;
R₅ в кожному випадку, незалежно являє собою, H або (C₁-C₆)алкіл;
m являє собою 0; та
n являє собою 1.
- 40 В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу
X являє собою O;
Z являє собою $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$;
A являє собою N;
B, D та E являють собою C;
- 45 R₁ являє собою галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, CN, (R₅)₂N-(C₁-C₆)алкіл, (R₅)₂N-(C=O)- або фурил;
R₂ являє собою H, галоген, (C₁-C₆)алкіл або гідрокси(C₁-C₆)алкіл;
R₃ являє собою H, (C₁-C₆)алкіл або феніл;
- 50 R₅ в кожному випадку, незалежно являє собою, H або (C₁-C₆)алкіл;
m являє собою 0; та
n являє собою 2.
В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу
X являє собою O;
55 Z являє собою $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$;
A, B, D та E являють собою C;
R₁ являє собою галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, CN, (R₅)₂N-(C₁-C₆)алкіл, (R₅)₂N-(C=O)- або фурил;
- 60 R₂ являє собою H, галоген, (C₁-C₆)алкіл або гідрокси(C₁-C₆)алкіл;

R₃ являє собою H, (C₁-C₆)алкіл або феніл;
 R₅ в кожному випадку, незалежно являє собою, H або (C₁-C₆)алкіл;
 m являє собою 0; та
 n являє собою 1.

5 В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу

X являє собою O;
 Z являє собою -[CH₂]_n;

A, B, D та E являють собою C;

10 R₁ являє собою галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, CN, (R₅)₂N-(C₁-C₆)алкіл, (R₅)₂N-(C=O)- або фурил;

R₂ являє собою H, галоген, (C₁-C₆)алкіл або гідрокси(C₁-C₆)алкіл;

R₃ являє собою H, (C₁-C₆)алкіл або феніл;

R₅ в кожному випадку, незалежно являє собою, H або (C₁-C₆)алкіл;

15 m являє собою 0; та

n являє собою 2.

В переважному варіанті здійснення, представлений винахід стосується сполуки формули (I), вибраної з групи, що складається з:

метил 2-(4-((2,3-дигідробензо[b][1,4] діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоату, (2-(4-((2,3-
 20 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)феніл)метанолу, 1-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(2-(метоксиметил)феніл)піперазину, 2-(4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензонітрилу, (2-(4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)феніл)метанаміну, 1-(2-(4-((2,3-
 25 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)феніл)-N-метилметанаміну, 1-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(2-(етоксиметил)феніл)піперазину, 2-(2-(4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)феніл)пропан-2-олу, 1-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-(метоксиметил)піридин-2-іл)піперазину, (S)-(2-(4-((7-
 фтор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-піперазин-1-іл)піридин-3-іл)метанолу, (S)-(2-(4-
 ((7-фтор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-піперазин-1-іл)піридин-3-іл)метанол·HC1,
 30 (S)-1-((7-фтор-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-(метоксиметил)піридин-2-
 іл)піперазин·HC1, (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-((2-
 фторетокси)метил)піридин-2-іл)піперазину, 1-(2,3-дихлорфеніл)-4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазину, (2-(4-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-
 іл)метил)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)метанолу, (S)-(2-(4-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-
 35 іл)метил)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)метанолу, (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)
 метил)-4-(2-(метоксиметил)феніл)піперазину, (R)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-
 4-(2-(метоксиметил)феніл)піперазину, (S)-(2-(4-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-
 іл)метил)піперазин-1-іл)феніл)метанолу, (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-
 (метоксиметил)піридин-2-іл)піперазине, (1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]оксатіїн-2-іл)метил)-4-(2-
 40 (метоксиметил)феніл)піперазину, 1-(хроман-2-ілметил)-4-(2-(метоксиметил)феніл)піперазину,
 (2-(4-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-6-фторфеніл)метанолу, (2-(4-
 ((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-3-фторфеніл)метанолу, (2-(4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-5-фторфеніл)метанолу, (S)-1-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(2-пропілфеніл)піперазину, (S)-1-((2,3-
 45 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(2-(трифторметокси)феніл)піперазину, (S)-1-(біфеніл-
 3-іл)-4-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазину, (S)-1-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(2-(фуран-2-іл)феніл)піперазину, (S)-етил-2-(4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоату, (S)-1-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-о-толільпіперазину, (S)-1-((2,3-
 50 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-m-толільпіперазину, (S)-(3-(4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-4-метилфеніл)метанолу, (S)-(3-(4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)феніл)метанолу, (S)-2-(2-(4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)феніл)етанолу, метил 2-(4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-1,4-діазепан-1-іл)бензоату, (2-(4-((2,3-
 55 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-1,4-діазепан-1-іл)феніл)метанолу, 2-(4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-1,4-діазепан-1-іл)нікотинонітрилу, 2-(4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-1,4-діазепан-1-іл)нікотинаміду, (2-(4-((2,3-
 дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-1,4-діазепан-1-іл)піридин-3-іл)метанолу або (S)-(2-(4-
 ((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-1,4-діазепан-1-іл)піридин-3-іл)метанолу та також їх
 60 солей, сольватів та сольватів солей, для застосування в способі лікування та/або профілактики

розладів дихання, пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное сну та хропіння.

В більш переважному варіанті здійснення, представлений винахід стосується сполуки формули (I), вибраної з групи, що складається з: (S)-1-((2,3-Дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(2-(метоксиметил)феніл)піперазину, (R)-1-((2,3-Дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(2-(метоксиметил)феніл)піперазину, (2-(4-((2,3-Дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)піперазин-1-іл)-6-фторфеніл)метанолю, (S)-1-((2,3-Дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(2-(фуран-2-іл)феніл)піперазину, (S)-1-((2,3-Дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-о-толілпіперазину, метил 2-(4-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-1,4-діазепан-1-іл)бензоату, (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-(метоксиметил)піридин-2-іл)піперазину та також їх солей, сольватів та сольватів солей, для застосування в способі лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное сну та хропіння.

В найбільш переважному варіанті здійснення представленого винаходу, сполука формули (I) являє собою (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-(метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин або (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-([11C]-метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин.

Терміни, що використовуються в даному документі мають значення, зазначені нижче.

Термін "щонайменше один", що використовується в наведених нижче значеннях, стосується одного або декількох, такого як один.

Термін "гідрокси", що використовується в представленому документі, як такий, або як частина іншої групи, стосується ОН групи.

Термін «(C₁-C₆)алкіл», що використовується в представленому документі, як такий, або як частина іншої групи, стосується насиченої вуглеводневої групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атом(ів) вуглецю. Типові приклади (C₁-C₆)алкілу включають, але не обмежуються цим, метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізо-пентил та н-гексил.

Термін «(C₁-C₆)алкокси», що використовується в представленому документі, як такий, або як частина іншої групи, стосується (C₁-C₆)алкільної групи, як визначено в даному документі, приєднаної до вихідного молекулярного фрагменту через атом кисню. Типові приклади (C₁-C₆)алкокси включають, але не обмежуються цим, метокси, етокси, н-пропокси, н-бутокси, ізо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, 2,2-диметилпропокси, 3-метилбутокси, та н-гексокси.

Термін "галоген" або "галоген", як використовується в даному документі як такий, або як частина іншої групи, стосується фтору, хлору, бромово або йоду.

Термін "гідрокси(C₁-C₆)алкіл", як використовується в даному документі як такий, або як частина іншої групи, стосується щонайменше однієї гідрокси групи, як визначено в даному документі, приєднаної до вихідного молекулярного фрагменту через (C₁-C₆)алкільну групу, як визначено в даному документі. Типові приклади гідрокси(C₁-C₆)алкілу включають, але не обмежуються цим, гідроксиметил, 1-гідроксиетил, 2-гідроксиетил, 2,2-дигідроксиетил, 1-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 1-гідрокси-1-метилетил, та 1-гідрокси-1-метилпропіл.

Термін «(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл», як використовується в даному документі як такий, або як частина іншої групи, стосується щонайменше однієї (C₁-C₆)алкокси групи, як визначено в даному документі, приєднаної до вихідного молекулярного фрагменту через (C₁-C₆)алкільну групу, як визначено в даному документі. Коли присутні декілька (C₁-C₆)алкокси групи, (C₁-C₆)алкокси групи можуть бути однаковими або різними.

Типові приклади (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкілу включають, але не обмежуються цим, метоксиметил, етоксиметил, пропоксиметил, 2-метоксиетил, 2-етоксиетил, 2,2-диметоксиетил, 1-метил-2-пропоксиетил, 1-метокси-1-метилетил, та 4-метоксибутил.

Термін "гідрокси(C₁-C₆)алкокси", як використовується в даному документі як такий, або як частина іншої групи, стосується щонайменше однієї гідрокси групи, як визначено в даному документі, приєднаної до вихідного молекулярного фрагменту через (C₁-C₆)алкокси групу, як визначено в даному документі. Типові приклади гідрокси(C₁-C₆)алкокси включають, але не обмежуються цим, гідроксиметокси, дигідроксиметокси, 2-гідроксиетокси, 2-гідроксипропокси, 3-гідроксипропокси, 2-гідроксибутокси, та 2-гідрокси-1-метилетокси.

Термін «(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси», як використовується в даному документі як такий, або як частина іншої групи, стосується щонайменше однієї (C₁-C₆)алкокси групи, як визначено в даному документі, приєднаної до вихідного молекулярного фрагменту через (C₁-C₆)алкокси групу, як визначено в даному документі. (C₁-C₆)алкокси група може бути однаковою або різною. Типові приклади (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси включають, але не обмежуються цим,

метоксиметокси, пропоксиметокси, 2-метоксиетокси, 2-етоксиетокси, 2-бутоксietiокси, 2,2-диметоксиетокси, 1-метил-2-пропоксиетокси, 2-метоксипропокси та 4-метоксибутокси.

Термін "галоген(C₁-C₆)алкокси", як використовується в даному документі як такий, або як частина іншої групи, стосується щонайменше одного галогену, як визначено в даному документі, приєднаного до вихідного молекулярного фрагменту через (C₁-C₆)алкокси групу, як визначено в даному документі. Коли присутні декілька галогенів, галогени можуть бути однаковими або різними. Типові приклади галоген(C₁-C₆)алкокси включають, але не обмежуються цим, фторметокси, хлорметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2-бромметокси, 2,2,2-трихлоретокси, 3-бромпропокси, 2-хлорпропокси, та 4-хлорбутокси.

Вираз "сполуки за винаходом", як використовується в даному документі стосується сполук формули I.

Фармацевтично прийнятні солі, наприклад кислотно-адитивні солі як з органічними, так і з неорганічними кислотами є відомими в галузі фармацевтики.

Типові приклади фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей включають, але не обмежуються цим, хлориди, броміди, сульфати, нітрати, фосфати, сульфонати, метансульфонати, форміати, тартрати, малеати, цитрати, бензоати, саліцилати, аскорбати, ацетати та оксалати.

Гідрати або сольвати відповідно до винаходу, позначаються як ті форми сполук формули (I), які в твердому або рідкому стані утворюють молекулярну сполуку або комплекс шляхом гідrataції з водою або координації з молекулами розчинника. Прикладами гідратів є напівгідрати, моногідрати, дигідрат або тригідрати. Так само, також є прийнятними гідрати або сольвати солей сполук відповідно до винаходу.

Фармацевтично прийнятні складні ефіри, коли прийнятно, можуть бути отримані за відомими способами з використанням фармацевтично прийнятних кислот, які є загальноприйнятими в галузі фармацевтики та, які зберігають фармакологічні властивості вільної форми. Необмежуючі приклади зазначених складних ефірів включають складні ефіри аліфатичних або ароматичних спиртів. Типові приклади фармацевтично прийнятних складних ефірів включають, але не обмежуються цим, метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, та бензилетери.

В об'єм винаходу включені всі можливі геометричні ізомери, наприклад Z- та E-ізомери (цис- та транс-ізомери) сполук, та також всі можливі оптичні ізомери, наприклад діастереомери та енантіомери сполук. Крім того, винахід включає в свій об'єм як окремі ізомери, так і будь-які їх суміші, наприклад рацемічні суміші. Індивідуальні ізомери можуть бути отримані з використанням відповідних ізомерних форм вихідного матеріалу або вони можуть бути розділені після отримання кінцевої сполуки за звичайними способами розділення. Для розділення оптичних ізомерів, наприклад енантіомерів з їх сумішами, за звичайними способами розділення, наприклад може бути використана фракційна кристалізація.

Сполуки формули (I), їх продукування та їх дія як антагоністів альфа₂C для лікування захворювань або станів периферичної або центральної нервової системи в цілому розкриті в документі WO-A 2010/058060, та особливо сполуки конкретно є явною частиною опису винаходу та є включеними в даний документ як посилання.

Термін ефективна кількість, як використовується в даному документі, стосується кількості сполуки формули (I), яка є ефективною для лікування та/або профілактики розладів дихання пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное уві сні та хропіння.

Представлений винахід стосується антагоністів (альфа-₂C), зокрема арил піперазинів формули (I), для застосування в способі лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное сну та хропіння.

Ще одним об'єктом представленого винаходу є застосування комбінації однієї або декількох сполук формули (I) з одним або декількома іншими активними сполуками в способі лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное сну та хропіння.

Ще одним об'єктом представленого винаходу є фармацевтична композиція, що містить, щонайменше, одну сполуку формули (I) в комбінації з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами для застосування в способі лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное сну та хропіння.

Представлений винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить комбінацію з одним або декількома іншими активними сполуками в поєднанні з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами для

застосування в способі лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное сну та хропіння.

Представлений винахід також є спрямованим на спосіб лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном, шляхом системного та/або місцевого введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I), або лікарського засобу, що містить, щонайменше, одну сполуку формули (I) в поєднанні з інертною, нетоксичною, фармацевтично прийнятною добавкою.

Ще одним об'єктом представленого винаходу є комбінація однієї або декількох сполук формули (I) з однією або декількома іншими активними сполуками для застосування в способі лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное сну та хропіння.

Арилпіперазини формули (I) за винаходом можуть бути використані окремо або, якщо необхідно, в комбінації з однією або декількома іншими фармакологічно активними речовинами, за умови, що дана комбінація не призводить до небажаних та неприйнятних побічних ефектів. Переважні приклади комбінації прийнятної для лікування розладів дихання, пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное сну та хропіння, включають:

- респіраторні стимулятори, такі як, наприклад, та переважно, теофілін, доксапрам, нікетамід або кофеїн;
- психостимулятори, такі як, наприклад, та переважно, модафініл або армодафініл;
- амфетаміни та похідні амфетаміну, такі як, наприклад, переважно, амфетамін, метамфетамін або метилфенідат;
- інгібітори зворотного захоплення серотоніну, такі як, наприклад, та переважно, флуоксетин, пароксетин, циталопрам, есциталопрам, сертралін, флувоксамін або тразодон;
- попередники серотоніну, такі як, наприклад, та переважно, L-триптофан;
- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, такі як, наприклад, та переважно, венлафаксин або дулоксетин;
- норадренергічні та специфічні серотонінергічні антидепресанти, такі як, наприклад, та переважно, міртазапін;
- селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну, такі як, наприклад, та переважно, ребоксетин або атомоксетин;
- трициклічні антидепресанти, такі як, наприклад, та переважно, амітриптилін, ротриптилін, докsepін, триміпрамін, іміпрамін, кломіпрамін або дезипрамін;
- антагоністи мускаринових рецепторів, наприклад, та переважно, оксипутинін;
- агоністи ГАМК, такі як, наприклад, баклофен;
- глюкокортикоїди, такі як, наприклад, та переважно, флутиказон, будесонід, еклометазон, мометазон, тіксокортол або триамцинолон;
- агоністи канабіноїдних рецепторів;
- інгібітори карбоангідрази, такі як, наприклад, та переважно, ацетазоламід, метазоламід або діклофенамід;
- антагоністи опіоїдного та бензодіазепінових рецепторів, такі як, наприклад, та переважно, флумазеніл, налоксон або налтрексон;
- інгібітори холінестерази, такі як, наприклад, та переважно, неостигмін, піридостигмін, фізостигмін, донепезил, галантамін або ривастигмін;
- засоби, що пригнічують апетит, такі як, наприклад, та переважно, сибутрамін, опірабат, фентермін, інгібітори ліпази або антагоністи канабіноїдних рецепторів;
- антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

Переважним об'єктом представленого винаходу є комбінація однієї або декількох сполук формули (I) з однією або декількома іншими активними сполуками, вибраними з груп, що складаються з антагоністів мускаринових рецепторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, діуретиків, кортикостероїдів для застосування в способі для лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное сну та хропіння.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом є введеними в комбінації з антагоністом мускаринових рецепторів, наприклад та, переважно, оксипутиніном.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом є введеними в комбінації з антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів, наприклад, та, переважно, спіронолактоном, еплереноном або фінереноном.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом вводять в комбінації з діуретиком, наприклад, та, переважно, фуросемідом, буметанідом, торсемідом, бендрофлуметиазидом, хлортіазидом, гідрохлортіазидом, гідрофлуметиазидом,

метиклотіазидом, політіазидом, трихлорметіазидом, хлорталідоном, індапамідом, метолазоном, хінетазоном, ацетазоламідом, дихлорфенамідом, метазоламідом, гліцерином, ізосорбідом, манітом, амілоридом або триамтереном.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки за винаходом є введеними у комбінації з кортикостероїдом, наприклад, та, переважно, преднізоном, преднізолоном, метилпреднізолоном, триамцинолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, беклометазоном, флунізолідом, будесонідом або флутиказоном.

Якщо необхідно, арилпіперазини формули (I) відповідно до винаходу, також можуть бути використані в поєднанні із застосуванням одного або декількох медичних технічних пристроїв або допоміжних засобів, за умови, що це не призводить до небажаних та неприйнятних побічних ефектів:

пристрою для вентиляції з позитивним тиском в дихальних шляхах, такого як, наприклад, та переважно, пристрої CPAP (безперервний позитивний тиск в дихальних шляхах), пристрої ВІРАР (дворівневий позитивний тиск в дихальних шляхах) та пристрої IPPV (вентиляція з переривчастим позитивним тиском);

- нейростимулятори Nervus hypoglossus;
- інтраоральних допоміжних засобів, таких як, наприклад, та переважно протрузійні скоби;
- назальні одноразові клапани;
- назальні стенти.

Арилпіперазини формули (I) відповідно до винаходу можуть діяти системно та/або місцево. Для даної мети вони можуть бути введеними за прийнятним способом, наприклад пероральним, парентеральним, легеневим, внутрішньолегеневим (інгаляційним), назальним, інтраназальним, фарінгальним, лінгвальним, сублінгвальним, буккальним, ректальним, дермальним, трансдермальним, кон'юнктивальним або вушним шляхом, або у вигляді імплантату або стенту.

Ще одним об'єктом представленого винаходу є фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) для системного та/або місцевого введення пероральним, парентеральним, легеневим, внутрішньолегеневим (інгаляційним), назальним, інтраназальним, фарінгальним, лінгвальним, сублінгвальним, буккальним, ректальним, дермальним, трансдермальним, кон'юнктивальним або вушним шляхом, або у вигляді імплантату або стенту. Переважним способом введення є пероральний.

Для даних способів введення, сполуки відповідно до винаходу можуть бути введеними в прийнятних формах для введення.

Для перорального введення, форми для введення, які діють відповідно до рівня техніки, швидко та/або модифікованим способом вивільняючи сполуки відповідно до винаходу, які містять сполуки відповідно до винаходу в кристалічній та/або аморфізованій, та/або розчиненій формі, такі як, наприклад, таблетки (таблетки без покриття або з покриттям, наприклад, зі стійким до шлункового соку або уповільненим розчиненням, або з нерозчинними покриттями, які контролюють вивільнення сполуки відповідно до винаходу), таблетки, швидко розпадаються в порожнині рота, або плівки/облатки, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад, тверді або м'які желатинові капсули), драже, гранули, пелети, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини є прийнятними.

Парентеральне введення може бути здійсненим без стадії абсорбції (наприклад, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньосерцеве, інтраспінальне або інтралюмбарне введення) або шляхом абсорбції (наприклад, внутрішньом'язове, підшкірне, внутрішньошкірне, кризьшкірне або внутрішньоочеревинне введення).

Прийнятні форми для парентерального введення включають препарати для ін'єкцій та інфузій у формі розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошоків.

Для інших шляхів введення, наприклад, формулювання для інгаляцій (включаючи порошоків інгалятори та небулайзери), назальні краплі, розчини або спреї, таблетки для лінгвального, сублінгвального або буккального введення, таблетки, плівки/облатки або капсули, супозиторії, пероральні або офтальмологічні препарати, вагінальні капсули, водні суспензії (лос'йони, суміші, що струшуються), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (наприклад, пластирі), молоко, пасти, піни, присипки, імплантати або стенти є прийнятними.

Переважним є пероральне або парентеральне введення, зокрема пероральне та внутрішньовенне введення.

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути перетворені в зазначені форми введення. Це може бути здійсненим за відомим способом шляхом змішування з інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними добавками. Дані добавки включають носії (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, лактозу, маніт), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколи),

емульгатори та диспергатори або змочуючі агенти (наприклад, додецилсульфат натрію, поліоксісорбітанолеат), зв'язуючі речовини (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні та натуральні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, такі як, наприклад, оксиди заліза) і коректори смаку або запаху. Загалом, для досягнення ефективних результатів при парентеральному введенні було виявлено, що доцільно вводити кількості від приблизно 0,001 до 10 мг/кг, переважно від близько 0,01 до 1 мг/кг маси тіла. При пероральному введенні доза становить від приблизно 0,01 до 100 мг/кг, переважно від приблизно 0,01 до 20 мг/кг та найбільш переважно від 0,1 до 15 мг/кг маси тіла.

Проте, іноді може знадобитися відхилення від зазначених кількостей, а саме в залежності від маси тіла, шляху введення, індивідуальної реакції на активну речовину, природи препарату та часу або інтервалу, з яким відбувається введення. Таким чином, в деяких випадках може бути достатнім обійтися меншим, ніж зазначена вище мінімальна кількість, в той час як в інших випадках зазначена верхня межа повинен бути перевищеною. У випадку введення великих кількостей, може бути доцільним розділити їх на кілька індивідуальних прийомів протягом дня.

Наведені нижче практичні приклади ілюструють винахід. Винахід не обмежується прикладами.

ПРИКЛАДИ

А. Способи дослідження

Переважні фармакологічні властивості сполук за даним винаходом можуть бути визначені за наступними способами.

Терапевтичний потенціал сполук формули (I) відповідно до представленого винаходу при апное уві сні був доклінічно оцінений на моделі обструктивного апное уві сні на свинях (OSA).

Застосовуючи негативний тиск, можна викликати колапс і, таким чином, обструкцію верхніх дихальних шляхів у анестезованих, спонтанно дихаючих свиней (Wirth K.J. et al., Sleep 36(5) (2013) pp. 699-708).

Для моделі використовували німецьких свиней Landrace. Свиней знеболюють та трахеотомізують. У трахею вставляються дві трахеї, одну в ростральну частину, та іншу в каудальну частину трахеї. Ростральна канюля з'єднується за допомогою сполучної деталі з трубкою, що веде до пристрою негативного тиску, та до дистальної трахеальної канюлі.

Дистальна трахеальна канюля додатково з'єднується з трубкою з відкритим кінцем в атмосферу через сполучний елемент, який служить для вільного трахеального дихання в обхід верхніх дихальних шляхів. Шляхом відповідного відкриття та затискання цих трубок, дихання може бути переключеним з назального дихання на дихання через каудальну трахеальну канюлю, обходячи верхні дихальні шляхи, та (ізолювані) верхні дихальні шляхи можуть бути підключеними до пристрою негативного тиску, викликаючи потік повітря в напрямку вдиху.

У певні моменти часу колапс верхніх дихальних шляхів перевіряється шляхом дихання свині через каудальну канюлю та додавання негативного тиску -50, -100 та -150 см водяного стовпчика (см H₂O) до верхніх дихальних шляхів. Зазначене викликає колапс верхніх дихальних шляхів, що проявляється в перериванні повітряного потоку та падінні тиску в системі трубок. Зазначене дослідження проводиться до введення досліджуваної речовини та через певні інтервали після введення досліджуваної речовини. Відповідним чином ефективна досліджувана речовина може запобігти цьому колапсу дихальних шляхів у фазі вдиху.

В зазначеній моделі OSA свині, системне застосування антагоністів α₂-адренорецепторів підтипу С (альфа-2С) формули (I) ((S) -1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-(метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин з болюсною ін'єкцією 1,5 мг/кг внутрішньовенно з подальшою внутрішньовенною інфузією 0,475 мг/кг/год. протягом чотирьох годин, інгібує колапс верхніх дихальних шляхів при всіх негативних тисках -50, -100 і -150 см до п'яти годин.

Час, хв.	Відсоток свиней без колапсу -50 см H ₂ O, %
0	0
10	100
30	100
60	100
120	100
180	100
240	100
300	100
330	100

Час, хв.	Відсоток свиней без колапсу -100 см H ₂ O, %
0	0
10	100
30	100
60	100
120	100
180	100
240	100
300	100
330	100

Час, хв.	Відсоток свиней без колапсу -150 см H ₂ O, %
0	0
10	100
30	100
60	100
120	100
180	100
240	100
300	100
330	100

Фігура : Ефект в.в. болюсної ін'єкції 1,5 мг/кг з подальшою в.в. інфузією 0,475 мг/кг/год. антагоністів α 2-адренорецепторів підтипу С (альфа-2С) формули (I) ((S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-(метоксиметил)піридин-2-іл)піперазину протягом чотирьох годин, що вводиться в момент часу 0 хв. при колопсі верхніх дихальних шляхів при різних рівнях негативного тиску.

З вищезазначених даних можна зробити висновок, що антагоністи α 2-адренорецепторів підтипу С (альфа-2С) формули (I) є прийнятними для лікування розладів дихання пов'язаних зі сном, переважно обструктивного та центрального апное уві сні та хропіння.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування сполуки (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-(метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин або (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-([¹¹C]-метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин для приготування лікарського засобу для лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном.

2. Застосування сполуки за п. 1, де розлади дихання, пов'язані зі сном, являють собою обструктивне та центральне апное уві сні та хропіння.

3. Застосування комбінації сполуки (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-(метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин або (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-([¹¹C]-метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин з однією або декількома іншими активними сполуками, вибраними з груп, що складаються з антагоністів мускаринового рецептора, антагоністів мінералокортикоїдного рецептора, діуретиків та кортикостероїдів, для приготування лікарського засобу для лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном.

4. Застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-(метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин або (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-([¹¹C]-метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин у поєднанні з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами для лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном.

5. Застосування фармацевтичної композиції, яка містить комбінацію, як визначено в п. 3, у поєднанні з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами для лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном.

6. Спосіб лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном, у якому системно та/або місцево вводять терапевтично ефективну кількість сполуки (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-(метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин або (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-([¹¹C]-метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин або лікарського засобу, що містить сполуку (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-(метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин або (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-

4-(3-([¹¹C]-метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин, у поєднанні з інертною, нетоксичною, фармацевтично прийнятною добавкою.

7. Спосіб за п. 6, в якому лікарський засіб додатково містить щонайменше одну додаткову активну сполуку, вибрану з групи, що складається з антагоністів мускаринового рецептора, антагоністів мінералокортикоїдного рецептора, діуретиків та кортикостероїдів.

8. Спосіб за п. 6 або 7, де розлади дихання, пов'язані зі сном, являють собою обструктивне та центральне апное уві сні та хропіння.

9. Застосування лікарського засобу, що містить сполуку (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-(метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин або (S)-1-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метил)-4-(3-([¹¹C]-метоксиметил)піридин-2-іл)піперазин, у поєднанні з одним або декількома додатковими активними інгредієнтами, вибраними з групи, що складається з антагоністів мускаринового рецептора, антагоністів мінералокортикоїдного рецептора, діуретиків та кортикостероїдів, для лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном.

10. Застосування за будь-яким із пп. 3-5 та 9, де розлади дихання, пов'язані зі сном, являють собою обструктивне та центральне апное уві сні та хропіння.

