

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044213**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2023.07.31</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>202293112</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2021.04.26</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <i>C07C 219/22</i> (2006.01)<br/><i>C07D 311/16</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/24</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/352</i> (2006.01)<br/><i>A61P 1/06</i> (2006.01)<br/><i>A61P 1/08</i> (2006.01)<br/><i>A61P 1/12</i> (2006.01)<br/><i>A61P 1/16</i> (2006.01)<br/><i>A61P 1/18</i> (2006.01)</p> |
|---|--|

---

(54) **НОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ [2-(ДИМЕТИЛАМИНО)-2-ФЕНИЛБУТИЛ]-3,4,5-ТРИМЕТОКСИБЕНЗОАТА 4-МЕТИЛ-2Н-ХРОМЕН-2-ОН-7-ИЛСУЛЬФАТ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**

---

- |   |  |
|---|--|
| <p>(31) <b>2020114906</b></p> <p>(32) <b>2020.04.27</b></p> <p>(33) <b>RU</b></p> <p>(43) <b>2022.12.20</b></p> <p>(86) <b>PCT/RU2021/050109</b></p> <p>(87) <b>WO 2021/221544 2021.11.04</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ<br/>ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ<br/>"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Владыкин Александр Львович (RU)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов<br/>А.С., Стукалова В.В., Коптева Т.В.,<br/>Гавриков К.В. (RU)</b></p> | <p>(56) GB-A-1434826<br/>WO-A1-2013134869<br/>EP-A1-1110549<br/>WO-A1-2007140611<br/>RU-C2-2706166</p> |
|---|--|

- 
- (57) Изобретение относится к области органической химии и фармацевтики и представляет собой новое соединение [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфат, способ лечения или профилактики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфата, фармацевтическую композицию на основе соединения [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфата, лекарственное средство, содержащее соединение [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфат и готовую лекарственную форму, содержащую [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфат. Изобретение также относится к применению соединения [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфата для лечения или профилактики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта.
- 

**044213**  
**B1**

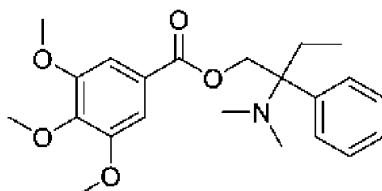
**044213**  
**B1**

Изобретение относится к области органической химии и фармацевтики и представляет собой новое соединение [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфат. Данное соединение проявляет улучшенную фармакологическую активность в отношении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

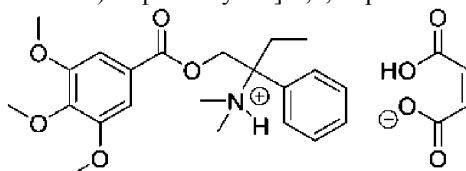
В клинической практике терапевта, врача общей практики и гастроэнтеролога значительную часть заболеваний составляют функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Функциональные расстройства кишечника (ФРК) включают группу гетерогенных клинических состояний, которые проявляются симптомами со стороны среднего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта и не сопровождаются какими-либо структурными, системными либо метаболическими изменениями. Несмотря на отсутствие органической основы, функциональные заболевания снижают качество жизни пациентов и наносят большой экономический ущерб обществу как по прямым показателям затрат на медицинское обслуживание и лечение, так и по косвенным показателям, включающим компенсацию временной нетрудоспособности.

Во многих странах, начиная с 1969 г., для лечения функциональных расстройств кишечника, в основном при синдроме раздраженного кишечника (СРК), применяется [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоат. Эффективность [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата для снижения абдоминальной боли была продемонстрирована в различных клинических исследованиях. Длительное время полагали, что влияние [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата связано с его спазмолитической активностью и считали, что этот препарат действует наподобие миотропного спазмолитика мебеверина. Однако позднее были обнаружены новые данные, касающиеся механизма действия [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата, нехарактерные для спазмолитических препаратов. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано модулирующее влияние [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата на моторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое проявлялось в его нормализующих эффектах на гипо- и гиперкинетические нарушения моторики ЖКТ при терапевтической и хирургической патологии. [2-(Диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоат оказывает значительное обезболивающее действие. При проведении экспериментальных исследований выяснилось, что [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоат является агонистом опиатных рецепторов и его модулирующее влияние на моторику ЖКТ и обезболивающий эффект определяются также благодаря этому механизму действия. Действуя на энкефалинергическую систему кишечника он регулирует перистальтику на всем протяжении ЖКТ.

По своей структуре [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоат является третичным алифатическим амином:

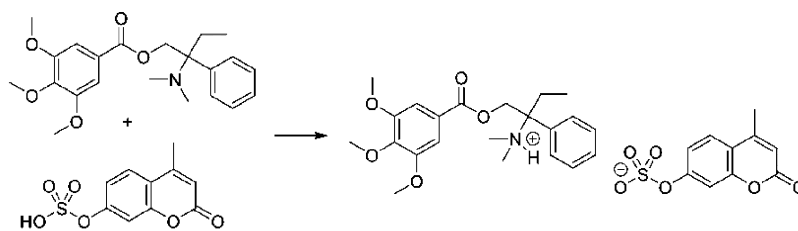


Его отличительная особенность - это аномально низкое для третичного алифатического амина значение константы кислотности  $pK_{BH^+} = 6.25$  [1]. Для сравнения такие распространённые в органическом синтезе основания как триэтиламин и диизопропилэтиламин имеют значения  $pK_{BH^+} = 10.87$  и  $10.75$  соответственно. Как следствие данной особенности, [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоат не образует термодинамически стабильные твердые соли со многими органическими кислотами. Так, известно, что стабильных солей с [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоатом не образуют такие кислоты как уксусная и бензойная [2]. Одна из основных известных лекарственных форм [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата это его соль с малеиновой кислотой: [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата малеат.



Авторами настоящего изобретения было получено новое соединение [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфат с улучшенной фармакологической активностью.

Данная соль получается при взаимодействии [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата и соответствующего ароматического моноэфира серной кислоты.



Таким образом, техническим результатом заявленного изобретения является получение нового соединения [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфата с улучшенной фармакологической активностью.

Для получения данного соединения была использована ионообменная хроматография, примеры применения которой в литературе представлены, в том числе, и для арилсульфатов [3].

Ниже приведены определения терминов, которые используются в описании настоящего изобретения.

"Лекарственное начало" (лекарственная субстанция, лекарственное вещество) означает физиологически активное вещество синтетического или иного (биотехнологического, растительного, животного, микробного и прочего) происхождения, обладающее фармакологической активностью и являющееся активным началом фармацевтической композиции, используемой для производства и изготовления лекарственного препарата (средства).

"Лекарственное средство (препарат)" - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей и других готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

"Фармацевтическая композиция" обозначает композицию, включающую в себя новое соединение [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфат и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, дезинтегранты, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от их природы, способа введения композиции и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также иные фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества, и смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как бензиловый спирт, уротропин, этилендиаминтетрауксусная кислота, бензойная кислота, хлорбутанол, сорбиновая кислота, парабены, алкилпиридиний, бензетоний и их фармацевтически приемлемые соли и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, таких как гидрофильные полимерные замедлители высвобождения, например, производные целлюлозы, полиэтиленоксид, желатин, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, альгинаты, карбомеры, гидрофобные замедлители высвобождения, такие как глицерилбегенат, моностеарат алюминия. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, буферные растворы, а также их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, микрокристаллическая целлюлоза, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Для регулирования pH могут быть использованы различные органические и неорганические кислоты, такие как яблочная, аскорбиновая, лимонная, уксусная, янтарная, винная, fumarовая, молочная, аспарагиновая, глутаровая, глутаминовая, сорбиновая кислоты. Примерами диспергирующих агентов и распределяющих средств являются крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, коллоидный диоксид кремния, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы, эликсиры или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или получены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, fumarаты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные [4]. Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка. В качестве органических оснований, из которых могут быть получены соли заявленных кислот, выбраны амины и аминокислоты, обладающие достаточной основностью, чтобы образовать устойчивую соль, и пригодные для использования в медицинских целях (в частности, они должны обладать низкой токсичностью). К таким аминам относятся аммиак, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексилламин, пиперазин, этилпиперидин, трис(гидроксиэтил)аминометан и подобные им. Кроме того, для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония, например, такие как холин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний и им подобные. В качестве аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты - лизин, орнитин и аргинин.

Фармацевтические композиции могут включать фармацевтически приемлемые эксципиенты. Под фармацевтически приемлемыми эксципиентами подразумеваются применяемые в сфере фармацевтики разбавители, вспомогательные агенты и/или носители. Фармацевтическая композиция наряду с действующим веществом по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью может включать и другие активные субстанции, в том числе обладающие активностью, при условии, что они не вызывают нежелательных эффектов.

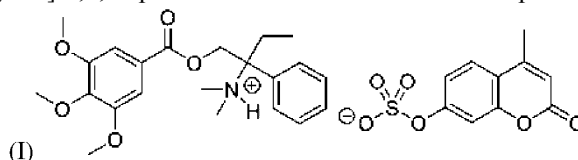
Термин "эффективное количество" означает количество действующего вещества, которое (1) лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (2) ослабляет, улучшает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (3) предупреждает или задерживает наступление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, изложенного в данном описании.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что данное вещество или композиция, в отношении которых применяется этот термин, должны быть совместимы с точки зрения химии и/или токсикологии с другими ингредиентами, входящими в состав препарата, и безопасны для того, кого лечат этим веществом или композицией.

Термины "содержащий", "содержит" означает, что указанные комбинации, композиции и наборы включают перечисленные компоненты, но не исключают включение других компонентов.

#### Раскрытие сущности изобретения

Настоящее изобретение представляет собой соединение формулы (I), представляющее собой [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфат.



Предметом настоящего изобретения также является способ лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

Более предпочтительным является способ лечения или профилактики функциональных заболеваний, характеризующийся тем, что функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную загрудинную боль пищевода происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительным является способ лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуоденальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

Более предпочтительным является способ лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой: хронический синдром тошноты и рвоты, синдром циклической рвоты, каннабиноидиндуцированный рвотный синдром и/или синдром руминации у взрослых.

Более предпочтительным является способ лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью: синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндуцированный запор.

Более предпочтительным является способ лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью: болевым абдоминальным синдромом центрального генеза и/или опиоидиндуцированной гастроинтестинальной гипералгезией.

Более предпочтительным является способ лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди: билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Более предпочтительным является способ лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени (включая стеатогепатит с любой стадией фиброза), острых и хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита и/или состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе, в том числе постхолецистэктомического синдрома.

Предметом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция для лечения или профилактики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, содержащая эффективное количество соединения формулы (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения или профилактики функциональных заболеваний, характеризующаяся тем, что функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную загрудинную боль пищевода происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуоденальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой: хроническим синдромом тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированным рвотным синдромом и/или синдромом руминации у взрослых.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью: синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндуцированный запор.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью: болевым абдоминальным синдромом центрального генеза и/или опиоидиндуцированной гастроинтестинальной гипералгезией.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания

органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди: билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени (включая стеатогепатит с любой стадией фиброза), острых и хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита и/или состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

Предметом настоящего изобретения также является лекарственное средство для лечения или профилактики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта в форме таблеток или капсул, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, причем упомянутое средство содержит в эффективном количестве соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения формулы (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или профилактики функциональных заболеваний, характеризующееся тем, что функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную загрудинную боль пищевода происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуоденальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой: хроническим синдромом тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированным рвотным синдромом и/или синдромом руминации у взрослых.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью: синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндуцированный запор.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью: болевым абдоминальным синдромом центрального генеза и/или опиоидиндуцированной гастроинтестинальной гипералгезией.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди: билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени (включая стеатогепатит с любой стадией фиброза), острых и хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита и/или состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

Предметом настоящего изобретения также является готовая лекарственная форма для лечения или профилактики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта в форме таблеток или капсул, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, причем упомянутая лекарственная форма со-

держит в эффективном количестве соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения формулы (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма для лечения или профилактики функциональных заболеваний, характеризующаяся тем, что функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную загрудинную боль пищевода происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуоденальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой: хроническим синдромом тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированным рвотным синдромом и/или синдромом руминации у взрослых.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в том числе сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью: синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндуцированный запор.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью: болевым абдоминальным синдромом центрального генеза и/или опиоидиндуцированной гастроинтестинальной гипералгезией.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди: билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени (включая стеатогепатит с любой стадией фиброза), острых и хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита и/или состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в том числе постхолецистэктомического синдрома.

Предметом настоящего изобретения также является применение соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Более предпочтительным является применение соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний, характеризующееся тем, что функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную загрудинную боль пищевода происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительным является применение соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуоденальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

Более предпочтительным является применение соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой: хроническим синдромом тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированным рвотным синдромом и/или синдромом руминации у взрослых.

Более предпочтительным является применение соединения формулы (I) для лечения или профилак-

тики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в том числе сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью: синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндуцированный запор.

Более предпочтительным является применение соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью: болевым абдоминальным синдромом центрального генеза и/или опиоидиндуцированной гастроинтестинальной гипералгезией.

Более предпочтительным является применение соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди: билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Более предпочтительным является применение соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени (включая стеатогепатит с любой стадией фиброза), острых и хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита и/или состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе, в том числе постхолецистэктомического синдрома.

Предметом настоящего изобретения также является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или готовой лекарственной формы, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или готовой лекарственной формы, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний, характеризующееся тем, что функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную загрудинную боль пищевода происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или готовой лекарственной формы, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуоденальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или готовой лекарственной формы, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой: хроническим синдромом тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированным рвотным синдромом и/или синдромом руминации у взрослых.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или готовой лекарственной формы, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью: синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндуцированный запор.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или готовой лекарственной формы, содержащей эффектив-



ное количество соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью: болевым абдоминальным синдромом центрального генеза и/или опиоидиндуцированной гастроинтестинальной гипералгезией.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или готовой лекарственной формы, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди: билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или готовой лекарственной формы, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени (включая стеатогепатит с любой стадией фиброза), острых и хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита и/или состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

Далее приведены примеры осуществления изобретения, которые иллюстрируют, но не ограничивают изобретение.

Оборудование и реактивы.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  снимали на приборе Bruker Avance III 400 МГц UltraShield Plus. Химические сдвиги (м.д.) определяли относительно остаточного сигнала растворителя в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ : 7.26 м.д. для  $\text{CHCl}_3$ , 2.50 м.д. для  $\text{DMSO-d}_6$ .

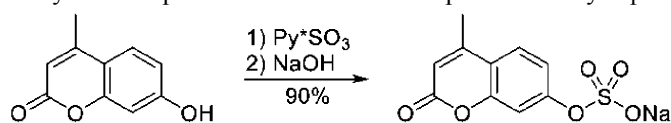
Полноту протекания реакций, величины  $R_f$  и чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Merck (силикагель 60 F254). Детектирование проводили с помощью УФ-лампы.

Для разделения смесей методом колоночной хроматографии использовали силикагель Macherey-Nagel 60 (0,063-0,210 мм). Температуру плавления измеряли в открытых капиллярах с использованием масляной бани и ртутного термометра.

Для синтеза соединения формулы (I) были использованы коммерчески доступные реактивы: комплекс  $\text{Py}^*\text{SO}_3$  (Alfa Aesar), 7-гидрокси-4-метил-2Н-хромен-2-он (BLD Pharmatech), [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоат (TCI).

Пример 1. Синтез соединения формулы (I).

Синтез соединения формулы (I) представляет собой многостадийный процесс. Из 7-гидрокси-4-метил-2Н-хромен-2-она получали натрия 4-метил-2-оксо-2Н-хромен-7-илсульфат [5].



К раствору кумарина в пиридине добавляли  $\text{Py}^*\text{SO}_3$  и полученную реакционную смесь выдерживали при перемешивании при комнатной температуре в течение суток. Затем большую часть пиридина отгоняли из реакционной смеси на роторном испарителе, а остаток растворяли в  $\text{MeOH}$  и добавляли к раствору 1 М раствор  $\text{NaOH}$  в  $\text{MeOH}$ , после чего происходило выпадение осадка. Осадок отфильтровывали, промывали  $\text{MeOH}$ . Затем перекристаллизовывали из раствора  $\text{Et}_2\text{O}$  и высушивали при стоянии на воздухе. Для дополнительной очистки соль затирали в ледяной воде и сушили при  $40^\circ\text{C}$  в сушильном шкафу до образования бесцветных кристаллов.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.41 (д,  $J = 1.3$  Гц, 3H), 6.26 (д,  $J = 1.3$  Гц, 1H), 7.16-7.20 (м, 2H) 7.69 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H).

Данную соль подвергали ионному обмену на ионообменной смоле IR-120, предварительно насыщенной [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоатом, с образованием на поверхности смолы протонированной формы [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата. Поскольку по своей структуре упомянутая смола представляет собой продукт сополимеризации стирола и дивинилбензола, содержащий ароматические сульфонатные группы (для бензолсульфоновой кислоты  $\text{pK}_a = -(2.8)$ ), то насыщение полимера [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоатом происходило достаточно легко. Нанесение амина проводили при длительном выдерживании его раствора в  $\text{MeOH}$  над IR-120(H) при перемешивании.

После насыщения ионообменной смолы [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоатом через нее пропускали спиртовой раствор натриевой соли моноэфира серной кислоты (раствори-

тель MeOH).

После ионного обмена реакцию смесь затирали в воде. Образовавшийся нерастворимый в воде остаток был высушен при температуре 35°C и охлажден до комнатной температуры, с образованием бесцветной массы, которая легко затиралась при помощи шпателя в бесцветный кристаллический осадок. Спектр этого осадка представлял собой исключительно набор сигналов аниона эфира серной кислоты и [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата в протонированной форме. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.75 (т, J = 7.2 Гц, 3H), 2.23-2.47 (м, 5H), 2.67 (уш, 3H), 2.85 (уш, 3H), 3.75 (с, 3H), 3.82 (с, 6H), 4.89 (д, J = 13.5 Гц, 1H), 5.25 (д, J = 13.5 Гц, 1H), 6.24 (с, 1H), 7.16-7.23 (м, 4H), 7.49-7.60 (м, 3H), 7.62-7.70 (м, 3H), 9.63 (уш, 1H).

Примеры, представленные ниже, показывают фармакологическую активность нового соединения формулы (I).

В табл. 1 представлены группы исследования, сформированные по количеству вводимого активного компонента и плацебо.

Все дозировки приведены в пересчете на человека.

Таблица 1

Группы исследования и дозировка активного компонента.

Группа №	Дозировка соединения формулы I, мг
1 (плацебо)*	0
2	10
3	300
4	1800

\* В качестве плацебо использовали крахмальный раствор.

Пример 2. Исследование влияния соединения формулы (I) в модели восприятия висцеральной боли.

Во всех экспериментах использовали 13-недельных самцов мышей линии C57 BL/6. 60 мышей случайным образом распределяли на 4 равные по составу группы (N=15), отличающиеся дозировкой вводимого состава.

Исследование проводили для 3 разных доз соединения формулы (I). Контролем служила группа мышей, получающих только носитель - крахмальный раствор (группа плацебо).

Колит индуцировали введением 0,1 мл TNBS (тринитробензолсульфонат) (130 мкг/мл в 30% EtOH) в толстую кишку через полиэтиленовый катетер, вставленный на 3 см в анус анестезированных изофлураном мышей. Затем мышей размещали индивидуально и ежедневно наблюдали за изменениями в массе тела, внешнем виде и поведении. Гистологическое исследование структуры слизистой оболочки, клеточного инфильтрата, абсцессов крипт кишечника и бокаловидных клеток подтвердило значительные повреждения, вызванные введением TNBS на 3-й день, а в значительной степени и на 7-й день [6].

Все препараты вводили перорально через 3 дня после введения TNBS и далее один раз в день в течение всего времени исследования.

Для оценки болевого поведения использовали тест с филаментами фон Фрея (возникновение механической аллодинии) на 28-й день после введения TNBS.

Животных помещали в приподнятую над землей акриловую камеру (15×15×15 см) с проволочной сеткой на дне. Перед началом тестирования животных оставляли в камере на 5-10 минут для адаптации. Далее брюшную полость животного стимулировали калиброванными филаментами (или нитями) фон Фрея (BIOSEB, США). Филаменты представляли собой набор из 10 стандартных пластиковых нитей, увеличивающихся в диаметре. Жесткость нитей, выражаемая как минимальное усилие необходимое для сгибания волоска, возрастала при такой калибровке логарифмически с абсолютными значениями от 0,6 до 26 г. У каждой мыши порог чувствительности определяли в трех повторах (всего 6 прикладываний с интервалом в 10 с для каждого филамента; интервал между последовательным прикладыванием разных филаментов составлял 2 мин). Кончиком нити прикасались к брюшной поверхности с усилием, необходимым для сгибания волоска, и удерживали волосок в таком положении 6-8 секунд. Положительный ответ регистрировали, если животное резко вздрагивало во время касания. Порог чувствительности определяли по минимальному давлению, вызывающему рефлекторную реакцию вздрагивания (4 раза из 6 прикладываний).

Для каждой группы исследования (n=15) рассчитывали среднюю оценку, полученную в соответствующем тесте, и стандартную ошибку среднего для каждого значения.

Влияние соединения формулы (I) на поведение мышей в тесте висцеральной боли, вызванной колитом

Препарат	Доза, мг/сутки	Группа №	Выраженность механической аллодинии, г (среднее ± стандартная ошибка среднего)
Плацебо	-	1	2,0±0,5
соединение формулы I	10	2	10,0±0,5*
	300	3	21,4±0,9*
	180	4	23,1±1,0*

\* - Достоверное отличие эффекта соединения формулы I (уровень значимости  $p < 0,05$ ) от плацебо.

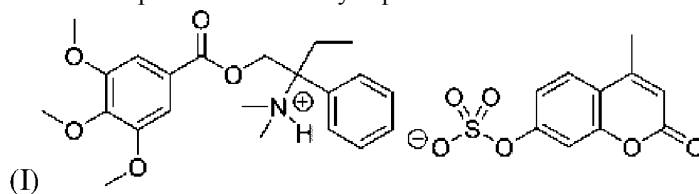
В группах, получающих соединение формулы (I), показатели механической аллодинии значительно снижены, что свидетельствует об эффективности применения соединения по настоящему изобретению для лечения хронической боли в брюшной полости.

Список литературы.

1. Nagasaki, M.; Komori, S.; Ohashi, H. Effect of trimebutine on voltage-activated calcium current in rabbit ileal smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* 1993, 110, 399.
2. Заявка WO 2013/134869 A1.
3. Fukuda, T.; Ohta, T.; Saeki, S.; Iwao, M. Divergent synthesis of lamellarin  $\alpha$  13-sulfate, 20-sulfate, and 13,20-disulfate. *Heterocycles* 2010, 80, 841.
4. Berge S.M., Bighley L.D., Monkhouse D.C.: «Pharmaceutical Salts» // *Journal of Pharmaceutical Sciences*, V. 66, № 1, 1977, P. 1-19.
5. Патент US 6921776 B1.
6. de Araujo AD et al. Selenoether oxytocin analogues have analgesic properties in a mouse model of chronic abdominal pain // *Nature Communications*, 2014, 5, 3165.
7. Hiroshi et al. Biliary spasmolytic action of 3-(2,4,5-trieyoxybenzoyl)propionic acid (aa-149) in dogs, *Europ. J. of Pharm.*, 1978, v.48, pp.:309-317;
8. Satoh H. et al., Relaxing action of trepibutone (AA-149), *Japan. J. Pharmacol.*, 1981, v.31, pp. 587-592.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), представляющее собой [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфат



2. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, содержащая эффективное количество соединения по п.1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода, гастродуоденальные расстройства, расстройства функции кишечника, синдром раздраженного кишечника (СРК), расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью.

4. Фармацевтическая композиция по п.2, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную загрудинную боль пищевода происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию; функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифиче-

скую отрыжку; хронический синдром тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированный рвотный синдром и/или синдром руминации у взрослых; расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью; синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоид индуцированный запор; билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

5. Лекарственное средство для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, содержащее в эффективном количестве соединение по п.1 или фармацевтическую композицию по п.2.

6. Лекарственное средство по п.5, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода, гастродуоденальные расстройства, расстройства функции кишечника, синдром раздраженного кишечника (СРК), расстройства центрального генеза, проявляющиеся 10 абдоминальной болью.

7. Лекарственное средство по п.5, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную за грудинную боль пищеводного происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию; функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку; хронический синдром тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированный рвотный синдром и/или синдром руминации у взрослых; расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью; синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоид индуцированный запор; билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

8. Готовая лекарственная форма для лечения или профилактики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта в форме таблеток или капсул, причем упомянутая готовая лекарственная форма содержит в эффективном количестве соединение по п.1 или фармацевтическую композицию по п.2.

9. Готовая лекарственная форма по п.8, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода, гастродуоденальные расстройства, расстройства функции кишечника, синдром раздраженного кишечника (СРК), расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью.

10. Готовая лекарственная форма по п.8, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную за грудинную боль пищеводного происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию; функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку; хронический синдром тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированный рвотный синдром и/или синдром руминации у взрослых; расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью; синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоид индуцированный запор; билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

11. Применение соединения по п.1 для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта.

12. Применение по п.11, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода, гастродуоденальные расстройства, расстройства функции кишечника, синдром раздраженного кишечника (СРК), расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью.

13. Применение по п.11, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную за грудинную боль пищеводного происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию; функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку; хрониче-

ский синдром тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированный рвотный синдром и/или синдром руминации у взрослых; расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью; синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоид индуцированный запор; билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

