



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/04 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005101411/15, 19.06.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.06.2003(30) Конвенционный приоритет:
20.06.2002 SE 0201943-8

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2005

(45) Опубликовано: 20.05.2008 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 6117908 A, 12.09.2000. RU 2144331 C1, 20.01.2000. Энциклопедия лекарств. - М.: РЛС, 2001, с.1288, 1289, 1296, 1297. WO 02/28837 A1, 11.04.2002. WO 01/12627 A1, 22.02.2001. реферат Entrez PubMed Walker K. et al. Metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGlu5) and nociceptive function. I. Selective blockade of mGlu5 receptors in models of acute, (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
20.01.2005(86) Заявка РСТ:
US 03/16223 (19.06.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/000316 (31.12.2003)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я, "Невинпат",
пат.пов. А.В.Поликарпову, рег.№009

(72) Автор(ы):

ЛЕХМАН Андерс (SE),

МАТСОН Ян (SE),

СТОРМЭН Томас М. (US)

(73) Патентообладатель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

(54) АНТАГОНИСТЫ МЕТАБОТРОПНОГО ГЛУТАМАТНОГО РЕЦЕПТОРА 5 (MGLUR5) И СПОСОБ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Предложено применение антагонистов метаботропного глутаматного рецептора 5 для подавления транзиторных (преходящих) расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и соответствующий способ лечения и/или профилактики связанных с ним нарушений. В частности, к таким нарушениям относятся гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, регургитация, легочное заболевание,

недостаточное развитие организма и астма. Предпочтительны антагонисты метаботропного глутаматного рецептора 5: 2-метил-6-(фенил-этинил)пиридин, гидрохлорид 2-метил-6-фенилэтинил)пиридина, 3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-(метоксиметил)бензонитрил, 3-фтор-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил] бензонитрил. Эти соединения подавляли сниженное инфузионным насосом давление нижнего сфинктера пищевода у собак. 2 н. и 24

з.п. ф-лы, 4 табл.

(56) (продолжение):
persistent and chronic pain. Neuropharmacology. 2001; 40(1):1-9 [on-line] PMID: 11077065 [найдено 08.02.2007]. КОН Р.М. и др. Ранняя диагностика болезней обмена веществ. - М.: Медицина, 1986, с.206-210.

R U 2 3 2 4 4 8 4 C 2

R U 2 3 2 4 4 8 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/44 (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61P 1/04** (2006.01)**A61P 11/06** (2006.01)**A61P 11/04** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005101411/15, 19.06.2003**(24) Effective date for property rights: **19.06.2003**(30) Priority:
20.06.2002 SE 0201943-8(43) Application published: **10.07.2005**(45) Date of publication: **20.05.2008 Bull. 14**(85) Commencement of national phase: **20.01.2005**(86) PCT application:
US 03/16223 (19.06.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/000316 (31.12.2003)Mail address:
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja, "Nevinpat",
pat.pov. A.V.Polikarpovu, reg.№009**(72) Inventor(s):
**LEKhMAN Anders (SE),
MATSON Jan (SE),
STORMEHN Tomas M. (US)**(73) Proprietor(s):
AstraZeneka AB (SE)(54) **ANTAGONISTS OF METBOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR 5 (MGLUR5) AND METHODS OF PREVENTION AND TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX (OPTIONS)**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; veterinary.

SUBSTANCE: antagonists of metabotropic glutamate receptor 5 (MGLUR5) are suggested to inhibit the transit relaxation of the inferior esophageal sphincter, as well as the corresponding method of treatment and/or prevention of related disorders. Particularly, such disorders include gastroesophageal reflux, gastroesophageal reflux disease, regurgitation, pulmonary disease, hypoplasia of organism, and

asthma. The following antagonists of metabotropic glutamate receptor 5 are preferable: 2-methyl-6-(fenyl-etynyl) pyridine, hydrochloride 2-methyl-6-(fenyl-etynyl) pyridine, 3-[3-(5-fluoropyridine -2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(metoxymethyl) benzonitrile, 3-fluor-5-[3-(5-fluoropyridine -2-il)-1,2,4- oxadiazol-5-il] benzonitrile.

EFFECT: compounds inhibited the pressure of inferior esophageal sphincter decreased by infusion pump, in dogs.

26 cl, 4 tbl, 3 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к применению антагонистов метаботропного глутаматного рецептора 5 (mGluR5) для подавления транзиторных (преходящих) расслаблений нижнего пищеводного сфинктера. Следующий аспект изобретения

5 направлен на использование антагонистов метаботропного глутаматного рецептора 5 для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также для лечения регургитации.

Уровень техники

Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) представляют собой G-белок-связанные рецепторы, которые участвуют в регуляции и активности многих синапсов в
10 центральной нервной системе (ЦНС). Идентифицировано восемь подтипов метаботропных рецепторов глутамата, и они подразделены на три группы на основе сходства последовательностей. Группа I состоит из mGluR1 и mGluR5. Данные рецепторы активируют фосфолипазу C и повышают возбудимость нейронов. Группа II, состоящая из mGluR2 и mGluR3, а также группа III, состоящая из mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8,
15 способны ингибировать активность аденилилциклазы и снижать синаптическую передачу. Некоторые рецепторы существуют также в различных изоформах, образующихся посредством альтернативного сплайсинга (см. статьи Chen C-Y и соавт., Journal of Physiology, 538. 3, с.773-786, (2002); Pin J-P и соавт., European Journal of Pharmacology, 375, с.277-294, (1999); Brauner-Osborne H. и соавт., Journal of
20 Medicinal Chemistry, 43, с.2609-2645, (2000); Schoepp D.D, Jane D.E. Monn J.A. Neuropharmacology, 38, с.1431-1476, (1999)).

Нижний пищеводный сфинктер (НПС) подвержен периодическим расслаблениям. Вследствие этого жидкость из желудка может проходить в пищевод, поскольку механический барьер в такие периоды временно отсутствует, данное событие в
25 дальнейшем обозначают термином "рефлюкс".

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой наиболее распространенное заболевание верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Современная фармакотерапия направлена на уменьшение секреции желудочной кислоты или нейтрализацию кислоты в пищеводе. Полагали, что основной механизм, вызывающий
30 рефлюкс, зависит от гипотоничного нижнего пищеводного сфинктера. Однако, например, в статье Holloway и Dent (см. Gastroenterol. Clin. N. Amer., 19, с.517-535, (1990)), показано, что большинство эпизодов рефлюкса происходит во время транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (TLESRs), т.е. расслаблений, не инициированных глотанием. Было показано, что у пациентов с ГЭРБ секреция желудочной
35 кислоты обычно соответствует норме.

Согласно данным Blackshaw L.A. и соавт. (см. презентацию на конференции Нейрогастроэнтерология и подвижность (Neurogastroenterology & Motility), Мэдисон, Висконсин, 14 ноября 2001), метаботропные глутаматные рецепторы группы II и группы III, т.е. mGluR2, mGluR3, mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8, могут участвовать в
40 селективной ингибирующей модуляции периферических механосенсорных окончаний.

Раскрытие изобретения

Задачей данного изобретения является определение нового пути подавления транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (TLESRs) для предупреждения таким образом рефлюкса. Более конкретно, задачей изобретения
45 является поиск нового и усовершенствованного пути лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а также нового и усовершенствованного пути лечения регургитации.

Неожиданно было обнаружено, что антагонисты метаботропного глутаматного рецептора 5 (mGluR5) эффективны для подавления транзиторных расслаблений нижнего
50 пищеводного сфинктера (TLESRs), и, таким образом, для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Вследствие этого данное изобретение направлено на использование антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 для приготовления лекарственного средства для

подавления транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (TLESRs).

Следующим аспектом изобретения является применение антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 для приготовления лекарственного средства для профилактики рефлюкса.

5 Еще один аспект изобретения представляет собой применение антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 для приготовления лекарственного средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

10 Эффективное предупреждение регургитации может являться важным путем предупреждения, а также лечения легочного заболевания, обусловленного аспирацией срыгиваемого содержимого желудка, и коррекции недостаточного развития организма. Таким образом, следующий аспект изобретения представляет собой применение антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 для приготовления лекарственного средства для лечения регургитации.

15 Еще одним аспектом изобретения является применение антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики легочного заболевания.

Другим аспектом изобретения является применение антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 для приготовления лекарственного средства для коррекции недостаточного развития организма.

20 Еще одним аспектом изобретения является применение антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики астмы, такой как астма, связанная с рефлюксом.

Другим аспектом изобретения является применение антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 для приготовления лекарственного средства для лечения или 25 профилактики хронического ларингита.

Следующий аспект данного изобретения представляет собой способ подавления транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (TLESRs), в котором фармацевтически и фармакологически эффективное количество антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 вводят субъекту, нуждающемуся в таком 30 подавлении.

Другой аспект изобретения представляет собой способ профилактики рефлюкса, согласно которому фармацевтически и фармакологически эффективное количество антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 вводят субъекту, нуждающемуся в такой профилактике.

35 Следующий аспект изобретения представляет собой способ лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), согласно которому фармацевтически и фармакологически эффективное количество антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 вводят субъекту, нуждающемуся в данном лечении.

40 Еще один аспект изобретения представляет собой способ лечения регургитации, согласно которому фармацевтически и фармакологически эффективное количество антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 вводят субъекту, нуждающемуся в данном лечении.

Следующий аспект изобретения представляет собой способ лечения астмы, такой как астма, связанная с рефлюксом, согласно которому фармацевтически и фармакологически 45 эффективное количество антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 вводят субъекту, нуждающемуся в данном лечении.

Еще один аспект изобретения представляет собой способ лечения хронического ларингита, согласно которому фармацевтически и фармакологически эффективное количество антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 вводят субъекту, 50 нуждающемуся в данном лечении.

Следующий аспект изобретения представляет собой способ лечения или подавления легочного заболевания, согласно которому фармацевтически и фармакологически эффективное количество антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 вводят

субъекту, нуждающемуся в данном лечении.

Еще один аспект изобретения представляет собой способ коррекции недостаточного развития организма, согласно которому фармацевтически и фармакологически эффективное количество антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 вводят субъекту, нуждающемуся в данном лечении.

В контексте данного изобретения термин "антагонист" следует понимать как включающий полные антагонисты, обратные агонисты, неконкурентные антагонисты или конкурентные антагонисты, а также частичные антагонисты, причем термин "частичный антагонист" следует понимать как соединение, способное частично, но не полностью инактивировать метаботропный глутаматный рецептор 5.

Выражение "TLESR", транзиторные расслабления нижнего пищеводного сфинктера, определяют в данном контексте согласно работе Mittal R.K., Holloway R.H., Penagini R., Blackshaw L.A., Dent J., Временное расслабление нижнего пищеводного сфинктера (Transient lower esophageal sphincter relaxation) (см. Gastroenterology, 109, с.601-610, (1995)).

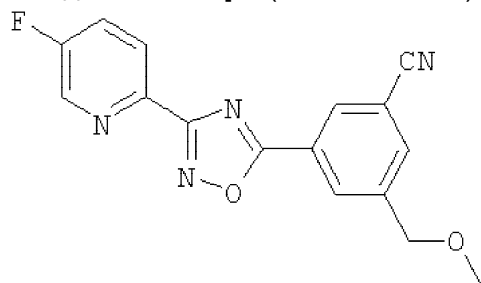
Термин "рефлюкс" определяют как заброс жидкости из желудка в пищевод, поскольку в такие периоды временно отсутствует механический барьер.

Выражение "ГЭРБ", гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, определено согласно статье van Heerwarden M.A., Smout A.J.P.M., Диагноз рефлюксной болезни (Diagnosis of reflux disease), (см. Bailliere's Clin. Gastroenterol., 14, с.759-774, (2000)).

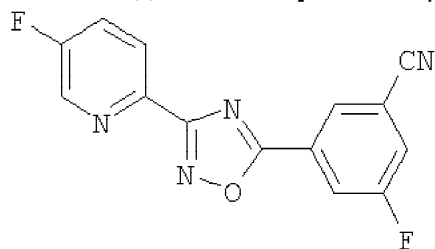
Осуществление изобретения

Одним из примеров соединения, обладающего антагонистической аффинностью к метаботропному глутаматному рецептору 5 и вследствие этого используемого в соответствии с изобретением, является соединение 2-метил-6-(фенилэтинил)пиридин (название часто сокращают как МРЕР). МРЕР имеется в продаже, например, в фирме Tocris, или может быть синтезирован согласно хорошо известным процедурам, таким как раскрыты в статье K.Sonogashira и соавт. (см. Tetrahedron Lett., 50, 4467-4470, (1975)).

Другим примером соединения, имеющего антагонистическую аффинность к метаботропному глутаматному рецептору 5 и вследствие этого используемого в соответствии с изобретением, является соединение 3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-(метоксиметил)бензонитрил, имеющий структурную формулу:



Еще одним примером соединения, обладающего антагонистической аффинностью к метаботропному глутаматному рецептору 5 и вследствие этого используемого в соответствии с изобретением, является соединение 3-фтор-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензонитрил, имеющий структурную формулу:



Применение фармацевтически приемлемых солей антагонистов метаботропного глутаматного рецептора 5 также входит в объем данного изобретения. Данные соли, например, представляют собой соли, образованные минеральными кислотами, такими как гидрохлорная кислота, солями щелочных металлов, такими как соли натрия или калия, или

солями щелочноземельных металлов, такими как соли кальция или магния.

Антагонисты метаботропного глутаматного рецептора 5, имеющие асимметричный атом углерода, являются хиральными соединениями, и в зависимости от присутствия асимметричных атомов антагонисты метаботропного глутаматного рецептора 5 могут
5 существовать в форме смесей изомеров, в частности рацематов, или в форме чистых изомеров, таких как специфические энантиомеры. Применение оптических изомеров антагонистов метаботропного глутаматного рецептора 5 также входит в объем изобретения.

Фармацевтические препараты

10 Для клинического применения антагонисты метаботропного глутаматного рецептора 5 согласно данному изобретению приемлемым образом готовят в виде фармацевтических препаратов для перорального применения. Кроме того, квалифицированный специалист в области приготовления препаратов может предусматривать ректальный, парентеральный и
15 любой другой путь введения. Таким образом, антагонисты метаботропного глутаматного рецептора 5 изготавливают с по меньшей мере одним фармацевтически и фармакологически приемлемым носителем или адъювантом. Носитель может быть в форме твердого, полутвердого или жидкого разбавителя.

Для получения пероральных фармацевтических препаратов в соответствии с изобретением используемые в препаратах антагонисты метаботропного глутаматного
20 рецептора 5 смешивают с твердыми порошковыми ингредиентами, такими как лактоза, сахароза, сорбит, маннит, крахмал, амилопектин, производные целлюлозы, желатин или другой подходящий ингредиент, а также разрыхлители и скользящие компоненты, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия и воска на основе полиэтиленгликоля. Затем смесь гранулируют или прессуют в таблетки.

25 Мягкие желатиновые капсулы могут быть приготовлены в виде капсул, содержащих смесь активного соединения или соединений, соответствующих изобретению, растительного масла, жира или другого подходящего носителя для мягких желатиновых капсул. Твердые желатиновые капсулы могут содержать активное соединение в комбинации с твердыми порошковыми ингредиентами, такими как лактоза, сахароза,
30 сорбит, маннит, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, амилопектин, производные целлюлозы или желатин.

Дозированные формы для ректального применения могут быть приготовлены (i) в форме суппозиториев, которые содержат активную субстанцию(и), смешанную с нейтральной жировой основой, (ii) в форме желатиновой ректальной капсулы, которая содержит
35 активную субстанцию в смеси в растительном масле, парафиновом масле или другим подходящим носителем для желатиновых ректальных капсул, (iii) в форме готовой микроклизмы или (iv) в форме сухого препарата для микроклизмы, который восстанавливают в подходящем растворителе непосредственно перед введением.

Жидкие препараты для перорального применения могут быть приготовлены в форме
40 сиропов или суспензий, например растворов или суспензий, содержащих активное соединение и остальную часть композиции, состоящую из сахара или сахароспиртов и смеси этанола, воды, глицерина, пропиленгликоля и полиэтиленгликоля. При необходимости такие жидкие препараты могут содержать окрашивающие агенты, вкусовые агенты, сахарин и карбоксиметилцеллюлозу или другой сгуститель. Жидкие препараты для
45 перорального применения могут быть также приготовлены в форме сухого порошка, предназначенного для восстановления подходящим растворителем перед использованием.

Препараты для парентерального применения могут быть приготовлены в виде раствора соединения, соответствующего изобретению, в фармацевтически приемлемом растворителе. Данные растворы могут также содержать стабилизирующие ингредиенты
50 и/или забуферивающие ингредиенты и могут быть разделены на унифицированные дозы в форме ампул или флаконов. Растворы для парентерального применения могут быть также приготовлены в виде сухого препарата, который восстанавливают подходящим растворителем непосредственно перед применением.

В одном из аспектов данного изобретения антагонисты метаботропного глутаматного рецептора 5 можно вводить один или два раза в день в зависимости от тяжести состояния больного.

Обычная дневная доза антагонистов метаботропного глутаматного рецептора 5

- 5 составляет от 0,1 до 100 мг/кг массы тела субъекта, проходящего лечение, но это будет зависеть от ряда факторов, таких как способ введения, возраст и масса тела больного, а также от тяжести состояния больного.

Биологическая оценка

Скрининг соединений, активных с отношении TLESR

- 10 Используют взрослых собак породы лабрадор ретривер обоих полов, приученных стоять в повязке Павлова. Формируют эзофагостомы (искусственные наружные свищи пищевода) из слизистой оболочки и кожи, и собакам дают полностью выздороветь перед проведением экспериментов.

Измерение подвижности

- 15 Вкратце, после голодания в течение приблизительно 17 часов при свободном снабжении водой через эзофагостому вводят многоканальный рукав/систему с боковыми отверстиями (Dentsleeve, Adelaide, South Australia) с целью измерения давления в желудке, нижнем пищеводном сфинктере (НПС) и пищеводе. Систему загружают водой, используя манометрический перфузионный насос с низкой гибкостью (Dentsleeve, Adelaide, South Australia). Заполненную воздухом трубку пропускают в направлении к полости рта для измерения глотаний, и электрод из сурьмы мониторирует pH на 3 см выше НПС. Все
- 20 сигналы усиливают и подают на персональный компьютер с частотой 10 Гц.

- После проведения базового измерения при отсутствии двигательной активности желудка во время голодания/фазы III НПС, в вену передней лапы вводят плацебо (0,9% NaCl) или
- 25 тест-соединение (внутривенно 0,5 мл/кг). Через десять минут после внутривенного введения в желудок вливают питательную среду (10% пептона, 5% D-глюкозы, 5% интралипида, pH 3,0) через центральный канал системы со скоростью 100 мл/мин до конечного объема 30 мл/кг. Сразу после введения пищи вдувают воздух со скоростью 40 мг/мин. В альтернативной модели (модель Barostat) за инфузией питательной среды
- 30 следует введение воздуха со скоростью 500 мл/мин до достижения внутрижелудочного давления 10 ± 1 мм ртутного столба (р.с.). Затем давление поддерживают на данном уровне в течение эксперимента с использованием инфузионного насоса для дальнейшего введения воздуха или отвода воздуха из желудка. Время эксперимента от начала инфузии питательной среды до конца введения воздуха составляет 45 мин. Процедура утверждена
- 35 в качестве надежного средства для запуска TLESRs.

- TLESRs определяют как снижение давления нижнего пищеводного сфинктера (со ссылкой на внутрижелудочное давление) со скоростью >1 мм р.с./сек. Расслаблению не должен предшествовать фарингеальный (глоточный) сигнал ≤ 2 сек до его начала, в таком случае расслабление классифицируют как вызываемое глотанием. Разница
- 40 давлений между НПС и желудком должна быть меньше, чем 2 мм р.с., и продолжительность полного расслабления длиннее 1 сек.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

- 2-метил-6-(фенилэтинил)пиридин (MPEP) получают согласно процедуре, описанной в
- 45 статье K.Sonogashira и соавт. (см. Tetrahedron Lett., 50, 4467-4470, (1975)). После очистки с помощью колоночной хроматографии (SiO_2) гидрохлорид (гидрохлорид 2-метил-6-(фенилэтинил)пиридина имеется также в продаже, например, в фирме Tocris) получают ведением HCl (г) в охлажденный на льду раствор продукта в Et_2O . Гидрохлорид MPEP
- 50 тестируют на взрослых лабрадорах ретриверах обоих полов в соответствии в вышеописанной тест-моделью.

Ингибирование числа TLESRs вычисляют относительно пяти предшествующих контрольных экспериментов на каждой собаке и получают результаты, которые представлены ниже в Таблицах 1.1 и 1.2.

Таблица 1.1		
Стандартная модель		
Соединение	Доза [мкмоль/кг]	% Ингибирования $\pm$ SEM(N)
МРЕР	1,4	30 $\pm$ 5 (4)
МРЕР	4,3	57 $\pm$ 8 (4)
МРЕР	8,7	59 $\pm$ 11 (3)
N = Число тестируемых собак SEM = стандартная ошибка		

Таблица 1.2		
Стандартная модель		
Соединение	Доза [мкмоль/кг/ч] инфузия в течение 60 мин	% Ингибирования $\pm$ SEM(N)
МРЕР	4	32 $\pm$ 13 (4)
МРЕР	6	43 $\pm$ 3 (2)
N = Число тестируемых собак SEM = стандартная ошибка		

Пример 2

3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-(метоксиметил)бензонитрил получают согласно процедуре, описанной в WO 02/068417. 3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-(метоксиметил)бензонитрил тестируют на взрослых лабрадорах ретриверах обоих полов в соответствии с вышеописанной баростатической моделью.

Таблица 2.1		
Баростатическая модель		
Соединение	Доза [мкмоль/кг/ч] инфузия в течение 55 мин	% Ингибирования $\pm$ SEM(N)
3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-(метоксиметил)бензонитрил	1,1	58 $\pm$ 11 (4)
3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-(метоксиметил)бензонитрил	2,2	83 $\pm$ 17 (2)
N = Число тестируемых собак SEM = стандартная ошибка		

Пример 3

3-фтор-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензонитрил получают согласно процедуре, описанной в WO 01/12627. 3-фтор-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензонитрил тестируют на взрослых лабрадорах ретриверах обоих полов в соответствии с вышеописанной баростатической моделью.

Таблица 3.1		
Баростатическая модель		
Соединение	Доза [мкмоль/кг/ч] инфузия в течение 60 мин	% Ингибирования $\pm$ SEM(N)
3-фтор-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-бензонитрил	1	70 $\pm$ 4 (3)
N = Число тестируемых собак SEM = стандартная ошибка		

Результаты, представленные в вышеприведенных примерах, поддерживают предположение, что антагонисты метаболитного глутаматного рецептора 5 эффективны для ингибирования транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и, таким образом, для лечения ГЭРБ.

Формула изобретения

1. Применение антагониста метаболитного глутаматного рецептора 5 или его фармацевтически приемлемой соли, или оптического изомера в качестве активного ингредиента лекарственного средства для профилактики и/или лечения нарушений и/или заболеваний, связанных с транзиторными расслаблениями нижнего пищеводного сфинктера.

2. Применение по п.1, в котором указанное лекарственное средство используется для профилактики и/или лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

3. Применение по п.1, в котором указанное лекарственное средство используется для профилактики и/или лечения гастроэзофагеального рефлюкса.

4. Применение по п.1, в котором указанное лекарственное средство используется для

профилактики и/или лечения регургитации.

5. Применение по п.1, в котором указанное лекарственное средство используется для профилактики и/или лечения астмы, связанной с гастроэзофагеальным рефлюксом.

6. Применение по п.1, в котором указанное лекарственное средство используется для профилактики и/или лечения хронического ларингита, связанного с гастроэзофагеальным рефлюксом.

7. Применение по п.1, в котором указанное лекарственное средство используется для профилактики и/или лечения легочного заболевания, связанного с гастроэзофагеальным рефлюксом.

8. Применение по п.1, в котором указанное лекарственное средство используется для профилактики и/или лечения недостаточного развития организма, связанного с гастроэзофагеальным рефлюксом.

9. Применение по любому из пп.1-8 антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5, представляющего собой 2-метил-6-(фенилэтинил)-пиридин.

10. Применение по любому из пп.1-8 антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5, представляющего собой гидрохлорид 2-метил-6-(фенилэтинил)пиридина.

11. Применение по любому из пп.1-8 антагониста метаботропного глутаматного рецептора, представляющего собой 3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-(метоксиметил)бензонитрил.

12. Применение по любому из пп.1-8 антагониста метаботропного глутаматного рецептора, представляющего собой 3-фтор-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензонитрил.

13. Применение по любому из пп.1-8 антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 в дневной дозе от 0,1 до 100 мг/кг массы тела субъекта, проходящего лечение.

14. Способ профилактики и/или лечения нарушений и/или заболеваний, связанных с транзиторными расслаблениями нижнего пищеводного сфинктера, отличающийся тем, что субъекту, нуждающемуся в такой профилактике и/или лечении, вводят фармацевтически и фармакологически эффективное количество антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 или его фармацевтически приемлемой соли, или оптического изомера.

15. Способ по п.14, в котором указанным заболеванием является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

16. Способ по п.14, в котором указанным нарушением является гастроэзофагеальный рефлюкс.

17. Способ по п.14, в котором указанным нарушением является регургитация.

18. Способ по п.14, в котором указанным заболеванием является легочное заболевание, связанное с гастроэзофагеальным рефлюксом.

19. Способ по п.14, в котором нарушение и/или заболевание связано с недостаточным развитием организма, вызванным гастроэзофагеальным рефлюксом.

20. Способ по п.14, в котором указанным заболеванием является астма, связанная с гастроэзофагеальным рефлюксом.

21. Способ по п.14, в котором указанным заболеванием является хронический ларингит, связанный с гастроэзофагеальным рефлюксом.

22. Способ по любому из пп.14-21, отличающийся тем, что антагонист метаботропного глутаматного рецептора 5 представляет собой 2-метил-6-(фенилэтинил)пиридин.

23. Способ по любому из пп.14-21, отличающийся тем, что антагонист метаботропного глутаматного рецептора 5 представляет собой гидрохлорид 2-метил-6-(фенилэтинил)пиридина.

24. Способ по любому из пп.14-21, отличающийся тем, что антагонист метаботропного глутаматного рецептора 5 представляет собой 3-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-(метоксиметил)бензонитрил.

25. Способ по любому из пп.14-21, отличающийся тем, что антагонист метаботропного глутаматного рецептора 5 представляет собой 3-фтор-5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензонитрил.

26. Способ по любому из пп.14-21, отличающийся тем, что дневную дозу антагониста метаботропного глутаматного рецептора 5 вводят в количестве от 0,1 до 100 мг/кг массы тела субъекта, проходящего лечение.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50