

(11) Número de Publicação: **PT 1513525 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 31/44** (2007.10) **A61K 31/4439**  
(2007.10)  
**A61P 1/04** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2003.06.19</b>	(73) Titular(es): <b>ASTRAZENECA AB</b> <b>15185 SÖDERTÄLJE</b>	<b>SE</b>
(30) Prioridade(s): <b>2002.06.20 SE 0201943</b>		
(43) Data de publicação do pedido: <b>2005.03.16</b>	(72) Inventor(es): <b>ANDERS LEHMANN</b> <b>JAN MATTSSON</b> <b>THOMAS M. STORMANN</b>	<b>SE</b> <b>SE</b> <b>US</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2008.05.14</b> <b>122/2008</b>	(74) Mandatário: <b>MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA</b> <b>AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA</b>	<b>PT</b>

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE ANTAGONISTAS DE MGLUR5 PARA O TRATAMENTO DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO**

(57) Resumo:

**RESUMO****"UTILIZAÇÃO DE ANTAGONISTAS DE MGLUR5 PARA O TRATAMENTO DO  
REFLUXO GASTROESOFÁGICO"**

A presente invenção relaciona-se com a utilização de antagonistas de receptores de glutamato metabotrópico do tipo 5 para a inibição de relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior. Um outro aspecto da invenção é dirigido à utilização de antagonistas de receptores de glutamato metabotrópico do tipo 5 para o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, bem como para o tratamento de regurgitação e asma.

## DESCRIÇÃO

### "UTILIZAÇÃO DE ANTAGONISTAS DE MGLUR5 PARA O TRATAMENTO DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO"

#### Campo da Invenção

A presente invenção relaciona-se com a utilização de antagonistas de receptores de glutamato metabotrópico do tipo 5 (mGluR5) para a inibição de relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior. Um outro aspecto da invenção é dirigido à utilização de antagonistas de receptores de glutamato metabotrópico do tipo 5 para o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, bem como para o tratamento da regurgitação.

#### Antecedentes da Invenção

Os receptores de glutamato metabotrópico (mGluR) são receptores acoplados com a proteína G que estão envolvidos na regulação e actividade de muitas sinapses no sistema nervoso central (SNC). Oito subtipos de receptores de glutamato metabotrópico foram identificados e são subdivididos em três grupos com base na semelhança da sequência. O Grupo I consiste em mGluR1 e mGluR75. Estes receptores activam a fosfolipase C e aumentam a excitabilidade neuronal. O Grupo II, consistindo em mGluR2 e mGluR3, bem como o Grupo III,

consistindo em mGluR4, mGluR6, mGluR7 e mGluR8 são capazes de inibir a actividade da adenil ciclase e reduzir a transmissão sináptica. Diversos dos receptores também existem em várias isoformas, ocorrendo por excisão alternativa (Chen, C-Y et al., *Journal of Physiology* (2002), 538.3, pp. 773-786; Pin, J-P et al., *European Journal of Pharmacology* (1999), 375, pp. 277-294; Bräuner-Osborne, H. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* (2000), 43, pp. 2609-2645; Schoepp, D. D, Jane D. E. Monn J. A. *Neuropharmacology* (1999), 38, pp. 1431-1476).

O esfíncter esofágico inferior (EEI) é propenso a relaxamento intermitentemente. Como consequência, fluido do estômago pode passar para dentro do esófago, uma vez que a barreira mecânica é perdida temporariamente neste momentos, um episódio daqui por diante referido como "refluxo".

A doença do refluxo gastroesofágico (GERD) é a doença mais prevalente do tracto gastrointestinal superior. A farmacoterapêutica actual tem por objecto reduzir a secreção ácida gástrica ou neutralizar a acidez no esófago. Foi considerado que o mecanismo principal por trás do refluxo depende de um esfíncter esofágico inferior hipotónico. No entanto, por exemplo, Holloway & Dent (1990) *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 19, pp. 517-535, demonstraram que a maioria dos episódios de refluxo ocorrem durante relaxamentos do esfíncter esofágico inferior (RTEEI), isto é, relaxamentos não desencadeados pela deglutição. Foi também demonstrado que a secreção ácida gástrica, de um modo geral, é normal em doentes com GERD.

De acordo com Blackshaw L. A. et al., apresentação na conferência *Neurogastroenterology & Motility*, em Madison, Wisconsin, em 14 de Novembro de 2001, os receptores de glutamato metabotrópico do grupo II e grupo III, isto é, mGluR2, mGluR3, mGluR4, mGluR6, mGluR7 e mGluR8 podem estar envolvidos na modulação inibidora selectiva de terminações mecanosensoriais periféricas.

O objectivo da presente invenção era encontrar uma nova maneira para a inibição dos relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (RTEEI), evitando, deste modo, o refluxo. Mais particularmente, o objectivo da invenção era encontrar uma maneira nova e melhorada de tratar a doença do refluxo gastroesfágico (GERD), bem como uma maneira nova e melhorada para o tratamento da regurgitação.

#### Resumo da Invenção

Verificou-se agora, surpreendentemente, que os antagonistas dos receptores de glutamato metabotrópico do tipo 5 (mGluR5) são úteis para a inibição dos relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (RTEEI), e, deste modo, para o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (GERD).

Consequentemente, a presente invenção é direccionada à utilização de um antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 para a preparação de um medicamento

para a inibição dos relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (RTEEI).

Um outro aspecto da invenção é a utilização de um antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 para a preparação de um medicamento destinado à prevenção do refluxo. Ainda outro aspecto da invenção é a utilização de um antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (GERD).

A prevenção eficaz da regurgitação seria uma maneira importante de evitar, bem como de curar as doenças pulmonares devidas à aspiração do conteúdo gástrico regurgitado e para lidar com o insucesso em prosperar. Deste modo, um outro aspecto da invenção é a utilização de um antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento da regurgitação.

Ainda outro aspecto adicional da invenção é a utilização de um antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento ou à prevenção da asma relacionada com o refluxo.

Para a finalidade desta invenção, o termo "antagonista" deve ser entendido como incluindo antagonistas totais, agonistas inversos, antagonistas não competitivos ou antagonistas competitivos, bem como antagonistas parciais, em

que um "antagonista parcial" deve ser entendido como um composto capaz de, parcial, mas não totalmente, desactivar o receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5.

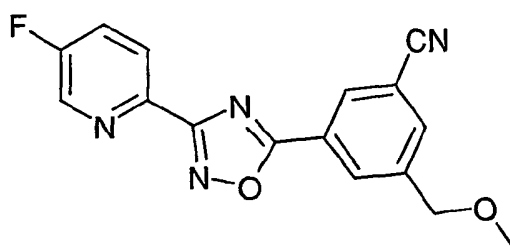
O termo "RTEEI", relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior, é aqui definido de acordo com o termo inglês correspondente TLESR proposto por Mittal, R. K., Holloway, R. H., Penagini, R., Blackshaw, L. A., Dent, J., 1995; *Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology* 109, pp. 601-610.

O termo "refluxo" é definido como o fluido do estômago sendo capaz de passar para o esófago, uma vez que a barreira mecânica fica, temporariamente, perdida nestes momentos.

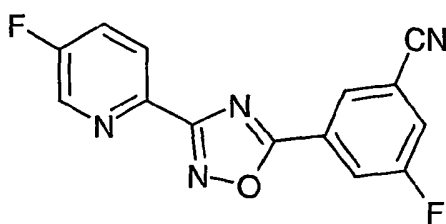
O termo "GERD", doença do refluxo gastroesofágico, é definido de acordo com van Heerwarden, M. A., Smout A. P. M., 2000; *Diagnosis of reflux disease. Baillière's Clin. Gastroenterol.* 14, pp. 759-774.

Um exemplo de um composto tendo afinidade antagonística com o receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5, sendo, deste modo, útil de acordo com a invenção, é o composto 2-metil-6-(feniletinil)-piridina (muitas vezes abreviado como MPEP). O MPEP encontra-se disponível comercialmente, por exemplo, da Tocris, ou pode ser sintetizado de acordo com procedimentos bem conhecidos, tais como descrito por K. Sonogashira et al., em *Tetrahedron Lett.* (1975), 50, 4467-4470.

Um outro exemplo de um composto tendo afinidade antagonística com o receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5, sendo, deste modo, útil de acordo com a invenção, é o composto 3-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo, tendo a fórmula estrutural:



Ainda outro exemplo de um composto tendo afinidade antagonística com o receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5, sendo, deste modo, útil de acordo com a invenção, é o composto 3-fluoro-5-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo, tendo a fórmula estrutural:



A utilização de sais farmacêuticamente aceitáveis dos antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 encontra-se, também se encontra no âmbito da presente invenção. Tais sais são, por exemplo, os sais formados com ácidos minerais, tais como o ácido clorídrico; sais de metal



alcalino, tais como os sais de sódio ou de potássio; ou sais de metal alcalino terrosos, tais como os sais de cálcio ou de magnésio.

Os antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 tendo um átomo de carbono assimétrico são compostos quirais e, dependendo da presença de átomos assimétricos, os antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 podem existir na forma de misturas de isómeros, particularmente racematos, ou na forma de isómeros puros, tais como enantiómeros específicos. A utilização de isómeros ópticos dos antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 também se encontra no âmbito da presente invenção.

#### Formulações Farmacêuticas

Para utilização clínica os antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 são, de acordo com a presente invenção, adequadamente formulados em formulações farmacêuticas para administração oral. Podem também ser levadas em consideração pelo especialista na técnica de formulações a administração rectal, parentérica ou qualquer outra via de administração. Deste modo, os antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 são formulados com pelo menos um veículo ou adjuvante farmacêutica ou farmacologicamente aceitável. O veículo pode ser na forma de um sólido, semi-sólido ou diluente líquido.

Na preparação das formulações farmacêuticas de acordo com a invenção o(s) antagonista(s) do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 a ser formulado é misturado com ingredientes sólidos, em pó, tais como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido, amilopectina, derivados de celulose, gelatina ou outro ingrediente adequado, bem como com agentes desintegrantes e agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio e ceras de polietilenoglicol. A mistura é, então, processada para formar grânulos ou prensada para formar comprimidos.

Podem ser preparadas cápsulas de gelatina mole com cápsulas contendo uma mistura do composto ou compostos activos da invenção, óleo vegetal, gordura ou outro veículo adequado para cápsulas de gelatina. Cápsulas de gelatina dura podem conter o composto activo em combinação com ingredientes sólidos em pó, tais como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido de batata, amido de milho, amilopectina, derivados de celulose ou gelatina.

As unidades de dosagem para administração rectal podem ser preparadas (i) na forma de supositórios que contêm a(s) substância(s) activa(s) misturadas como uma base gorda neutra; (ii) na forma de uma cápsula rectal de gelatina que contém a substância activa numa mistura com um óleo vegetal, óleo de parafina ou outro veículo adequado para cápsulas rectais de gelatina; (iii) na forma de um micro enema pronto a utilizar; ou (iv) na forma de uma formulação de micro enema seco a ser reconstituído num solvente adequado imediatamente antes da administração.

As preparações líquidas para administração oral podem ser preparadas na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo, soluções ou suspensões, contendo o composto activo e o restante da formulação consistindo em açúcar ou álcoois de açúcar e uma mistura de etanol, água, glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol. Se desejado, tais preparações líquidas podem conter agentes corantes, agentes aromatizantes, sacarina e carboximetilcelulose ou outro agente espessante. As preparações líquidas para administração oral também podem ser preparadas na forma de um pó seco a ser reconstituído com um solvente adequado antes da utilização.

As soluções para administração parentérica podem ser preparadas como uma solução de um composto da invenção num solvente farmacologicamente aceitável. Estas soluções também podem conter ingredientes estabilizantes, e/ou ingrediente tamponizantes e são administradas em doses unitárias na forma de ampolas ou frascos. As soluções para administração parentéricas também podem ser preparadas como uma preparação seca a ser reconstituída com um solvente adequado extemporaneamente utilizado antes.

Num aspecto da presente invenção, os antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 podem ser administrados uma ou duas vezes ao dia, dependendo da gravidade do estado do doente.

Uma dose diária típica dos antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 é de 0,1-100 mg por kg de

pelo corporal do indivíduo a ser tratado, mas isto depende de vários factores, tais como a via de administração, a idade e peso do doente, bem como da gravidade do estado do doente.

### Avaliação Biológica

#### *Rastreio de compostos activos contra RTEEI*

São utilizados cães da raça Labrador Retriever de ambos os géneros, treinados para permanecer numa funda de Pavlov. São formadas esofagostomias de mucosa-com-pele e os cães são deixados a recuperar completamente antes que quaisquer experiências sejam realizadas.

#### *Medição de motilidade*

Em resumo, depois de jejuar durante aproximadamente 17 horas com fornecimento livre de água, uma montagem de manga multiluminal/orifício lateral (Dentsleeve, Adelaide, Sul da Austrália) é introduzida na esofagostomia para medir a pressão gástrica do esfíncter esofágico inferior (EEI) e a pressão esofágica. A montagem é administrada por perfusão com água utilizando uma bomba de perfusão manométrica de baixa adesão (Dentsleeve, Adelaide, Sul da Austrália). Um tubo de perfusão a ar é passado na direcção oral para medir as deglutições e um eléctrodo de antimónio monitorizou o pH, 3 cm acima do EEI. Todos os sinais são ampliados e recebidos num computador pessoal a 10 Hz.

Quando se obtém uma medição de linha de base livre de actividade motora gástrica de jejum/fase III do EEI, o placebo (0,9% de NaCl) ou o composto de teste é administrado por via intravenosa (i.v., 0,5 mL/kg) numa veia da pata dianteira. Dez minutos após a administração i.v., uma refeição nutriente (10% de peptona, 5% de D-glucose, 5% de Intralípido, pH 3,0) é dada por perfusão no estômago através do lúmen central da montagem a 100 mL/minuto até um volume final de 30 mL/kg. Imediatamente a seguir à refeição, ar é insuflado a 40 mL/min. Num modelo alternativo (modelo Barostat) a perfusão da refeição nutriente é seguida por infusão de ar a uma taxa de 500 mL/minuto até ser obtida uma pressão intragástrica de  $10 \pm 1$  mmHg. A pressão é, então, mantida neste nível durante toda a experiência utilizando a bomba de infusão para a infusão adicional de ar ou para expelir o ar do estômago. O tempo experimental desde o início da perfusão do nutriente até o fim da insuflação de ar é de 45 minutos. O procedimento foi validado como um meio fiável de fazer desencadear RTEEI.

O RTEEI é definido como uma diminuição na pressão do esfíncter esofágico inferior (com referência à pressão intragástrica) a uma velocidade de  $>1$  mmHg/s. O relaxamento não deve ser precedido de um sinal faringeano  $\leq 2$ s antes do seu início, em cujo caso o relaxamento é classificado como induzido por deglutição. A diferença de pressão entre o EEI e o estômago deve ser inferior a 2 mmHg e a duração do relaxamento completo deve ser superior a 1 s.

EXEMPLOSExemplo 1

A 2-metil-6-(feniletinil)-piridina (MPEP) foi preparada de acordo com o procedimento descrito por K. Sonogashira *et al.*, em *Tetrahedron Lett.* (1975), 50, 4467-4470. Depois da purificação por cromatografia em coluna ( $\text{SiO}_2$ ), o sal cloridrato (o sal cloridrato de 2-metil-6-(feniletinil)-piridina também se encontra disponível comercialmente, por exemplo, da Tocris) foi preparado introduzindo HCl (g) a uma solução de  $\text{Et}_2\text{O}$  do produto arrefecida com gelo. O sal cloridrato de MPEP foi testado em cães da raça Labrador Retriever adultos de ambos os géneros de acordo com o modelo de teste descrito acima.

A inibição do número de RTEEI foi calculada em relação a cinco experiências de controlo anteriores para cada cão e foram obtidos os resultados que estão apresentados nas Tabela 1.1 e 1.2 adiante.

Tabela 1.1 - Modelo padrão

Composto	Dose [ $\mu\text{mol/Kg}$ ]	% De Inibição $\pm$ SEM (N)
MPEP	1,4	30 $\pm$ 5 (4)
MPEP	4,3	57 $\pm$ 8 (4)
MPEP	8,7	59 $\pm$ 11 (3)
N = número de cães testados SEM = Erro padrão da média		

Tabela 1.2 - Modelo padrão

Composto	Dose [ $\mu\text{mol/Kg/h}$ ] <i>Perfusão durante 60 min</i>	% de Inibição $\pm$ SEM (N)
MPEP	4	32 $\pm$ 13 (4)
MPEP	6	43 $\pm$ 3 (2)
N = número de cães testados SEM = Erro padrão da média		

EXEMPLO 2

O 3-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo foi preparado de acordo com o procedimento descrito no documento WO 02/068417. O 3-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo foi testado em cães da raça Labrador Retriever adultos de ambos os géneros de acordo com o modelo barostat descrito acima.

Tabela 2.1 - Modelo barostat

Composto	Dose [ $\mu\text{mol/Kg/h}$ ] <i>Perfusão durante 55 min</i>	% de Inibição $\pm$ SEM (N)
3-[3-(5-fluoropiridin-2-il)- 1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo	1,1	58 $\pm$ 11 (4)
3-[3-(5-fluoropiridin-2-il)- 1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo	2,2	83 $\pm$ 17 (2)
N = número de cães testados SEM = Erro padrão da média		

EXEMPLO 3

O 3-fluoro-5-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo foi preparado de acordo com o procedimento descrito no documento WO 01/12627. O 3-fluoro-5-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo foi testado em cães da raça Labrador Retriever adultos de ambos os géneros de acordo com o modelo barostat descrito acima.

Tabela 3.1 - Modelo barostat

<b>Composto</b>	<b>Dose [<math>\mu\text{mol/Kg/h}</math>]</b> <i>Perfusão durante 60 min</i>	<b>% de Inibição <math>\pm</math> SEM (N)</b>
3-fluoro-5-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo	1	70 $\pm$ 4 (3)
N = número de cães testados SEM = Erro padrão da média		

Os resultados apresentados nos Exemplos acima, suportam que os antagonistas de receptores de glutamato metabotrópico do tipo 5 são úteis para a inibição de RTEEI, e, deste modo, para o tratamento de GERD.



## REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora muito cuidado tenha sido tomado na compilação das referências, erros e omissões não podem ser excluídos e o EPO nega qualquer responsabilidade neste sentido.*

### Documentos de Patente citados na descrição

- WO 02068417 A [0035]
- WO 0112627 A [0036]

### Documentos não Patente citados na descrição

- **CHEN, C-Y et al.** Journal of Physiology, 2002, vol. 538.3, 773-786 [0002]
- **PIN, J-P et al.** European Journal of Pharmacology, 1999, vol. 375, 277-294 [0002]
- **BRÄUNER-OSBORNE, H et al.** Journal of Medicinal Chemistry, 2000, vol. 43, 2609-2645 [0002]
- **SCHOEPP, D. D ; JANE D. E.; MONN J. A.** Neuropharmacology, 1999, vol. 38, 1431-1476 [0002]
- **HOLLOWAY ; DENT.** Gastroenterol. Clin. N. Amer., 1990, vol. 19, 517-535 [0004]
- **BLACKSHAW L. A. et al.** presentation at the conference Neurogastroenterology & Motility, 14 November 2001 [0005]
- **MITTAL, R. K. ; HOLLOWAY, R. H. ; PENAGINI, R. ; BLACKSHAW, L. A.; DENT, J.** Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology, 1995, vol. 109, 601-610 [0013]
- **VAN HEERWARDEN, M. A.; SMOUT A. J. P. M.** Diagnosis of reflux disease. Baillière's Clin. Gastroenterol., 2000, vol. 14, 759-774 [0015]
- **K. SONOGASHIRA et al.** Tetrahedron Lett., 1975, vol. 50, 4467-4470 [0016] [0033]

Lisboa, 10/06/2008

**REIVINDICAÇÕES**

1. Utilização de um antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 ou um seu sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitáveis para a preparação de um medicamento destinado à inibição dos relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (RTEEI).
2. Utilização de um antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 ou um seu sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitáveis para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (GERD).
3. Utilização de um antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 ou um seu sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitáveis para a preparação de um medicamento destinado à prevenção do refluxo.
4. Utilização de um antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 ou um seu sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitáveis para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento ou à prevenção da regurgitação.
5. Utilização de um antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 ou um seu sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitáveis para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento ou à prevenção de asma relacionada com o refluxo.

6. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que o antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 é 2-metil-6-(feniletinil)-piridina.
7. Utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 é o sal cloridrato de 2-metil-6-(feniletinil)-piridina.
8. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1-5, em que o antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 é 3-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo.
9. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1-5, em que o antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 é 3-fluoro-5-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo.
10. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que a dose diária do antagonista do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5 é de 0,1-100 mg por kg de peso corporal do indivíduo a ser tratado.

Lisboa, 10/06/2008