

**(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В  
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)**

(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро

(43) Дата международной публикации  
04 ноября 2021 (04.11.2021)



(10) Номер международной публикации  
**WO 2021/221544 A1**

**(51) Международная патентная классификация:**

*C07C 21/92* (2006.01)      *A61P 1/08* (2006.01)  
*C07D 31/16* (2006.01)      *A61P 1/12* (2006.01)  
*A61K 31/24* (2006.01)      *A61P 1/16* (2006.01)  
*A61K 31/352* (2006.01)      *A61P 1/18* (2006.01)  
*A61P 1/06* (2006.01)

**(21) Номер международной заявки:** PCT/RU2021/050109

**(22) Дата международной подачи:**  
26 апреля 2021 (26.04.2021)

**(25) Язык подачи:** Русский

**(26) Язык публикации:** Русский

**(30) Данные о приоритете:**  
2020114906      27 апреля 2020 (27.04.2020) RU

**(71) Заявитель:** ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (LTD "VALENTA-INTELLEKT") [RU/RU]; ул. Рябиновая, д. 26, стр. 10, каб. 6-26 Москва, 121471, Moscow (RU).

**(72) Изобретатель:** ВЛАДЫКИН, Александр Львович (VLADYKIN, Aleksandr Lvovich); пос. Внуково, ул. Спортивная, 4, кв. 20 Москва, 119027, Moscow (RU).

**(74) Агент:** ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ПАТЕНТНО-ПРАВОВАЯ ФИР-

МА "ЮС" (PATENT & LAW FIRM 'YUS', LIMITED LIABILITY COMPANY); Проспект мира, д.6 Москва, 129090, Moscow (RU).

**(81) Указанные государства** (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

**(84) Указанные государства** (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(54) Title:** NOVEL COMPOUND [2-(DIMETHYLAMINO)-2-PHENYLBUTYL]-3,4,5-TRIMETHOXYBENZOATE 4-METHYL-2H-CHROMEN-2-ON-7-YL SULPHATE AND USE THEREOF

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

**(57) Abstract:** The invention relates to the field of organic chemistry and pharmacy and provides a novel compound [2-(dimethylamino)-2-phenylbutyl]-3,4,5-trimethoxybenzoate 4-methyl-2H-chromen-2-on-7-yl sulphate, a method for treating and preventing functional gastrointestinal disorders, which comprises administering an effective amount of compound [2-(dimethylamino)-2-phenylbutyl]-3,4,5-trimethoxybenzoate 4-methyl-2H-chromen-2-on-7-yl sulphate to a patient in need thereof, a pharmaceutical composition based on compound [2-(dimethylamino)-2-phenylbutyl]-3,4,5-trimethoxybenzoate 4-methyl-2H-chromen-2-on-7-yl sulphate, a drug comprising compound [2-(dimethylamino)-2-phenylbutyl]-3,4,5-trimethoxybenzoate 4-methyl-2H-chromen-2-on-7-yl sulphate, and a finished dosage form comprising compound [2-(dimethylamino)-2-phenylbutyl]-3,4,5-trimethoxybenzoate 4-methyl-2H-chromen-2-on-7-yl sulphate. The invention further relates to the use of compound [2-(dimethylamino)-2-phenylbutyl]-3,4,5-trimethoxybenzoate 4-methyl-2H-chromen-2-on-7-yl sulphate for treating and preventing functional gastrointestinal disorders.

**(57) Реферат:** 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, содержащие 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.

WO 2021/221544 A1

**Опубликована:**

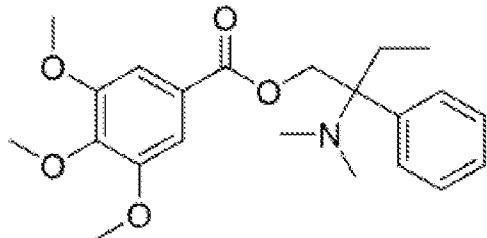
- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- в черно-белом варианте; международная заявка в поданном виде содержит цвет или оттенки серого и доступна для загрузки из PATENTSCOPE.

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

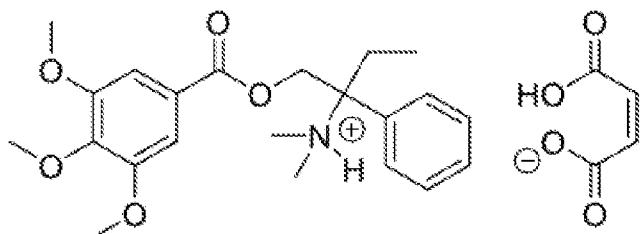
- 5        Изобретение относится к области органической химии и фармацевтики и представляет собой новое соединение [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-триметоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфат. Данное соединение проявляет улучшенную фармакологическую активность в отношении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта.
- 10      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 непрямым показателям, включающим компенсацию временной нетрудоспособности.
- 20      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
- 25      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
- 30

эффектах на гипо- и гиперкинетические нарушения моторики ЖКТ при терапевтической и хирургической патологии. [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5- trimetokсибензоат оказывает значительное обезболивающее действие. При проведении экспериментальных исследований выяснилось, что [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5- trimetоксибензоат 5 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- trimetоксибензоат 10 является третичным алифатическим амином:

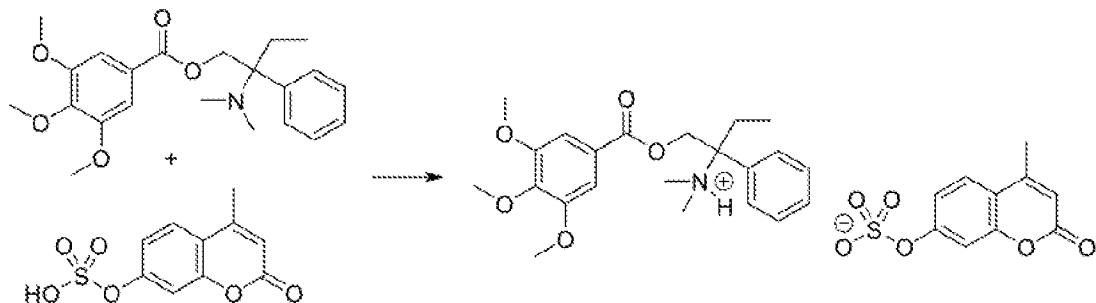


Его отличительная особенность — это аномально низкое для третичного алифатического амина значение константы кислотности  $pK_{Bn+}=6.25$  [1]. Для сравнения такие распространённые в органическом синтезе основания как триэтиламин и 15 дизопропилэтамин имеют значения  $pK_{Bn+}=10.87$  и 10.75 соответственно. Как следствие данной особенности, [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5- trimetоксибензоат не образует термодинамически стабильные твердые соли со многими органическими кислотами. Так, известно, что стабильных солей с [2-(диметиламино)-2- фенилбутил]-3,4,5- trimetоксибензоатом не образуют такие кислоты как уксусная и 20 бензойная [2]. Одна из основных известных лекарственных форм [2-(диметиламино)-2- фенилбутил]-3,4,5- trimetоксибензоата это его соль с малеиновой кислотой: [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5- trimetоксибензоата малеат.



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

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



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

15 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.

20 «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 25 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- trimetokсибензоата 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 10 наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, дезинтегранты, увлажнители, эмульгаторы, сусpendирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение 15 которых зависит от их природы, способа введения композиции и дозировки. Примерами сусpendирующих 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 20 микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как бензиловый спирт, уротропин, этилендиаминететрауксусная кислота, бензойная кислота, хлорбутанол, сорбиновая кислота, парабены, алкилпиридиний, бензетоний и их фармацевтически приемлемые соли и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, 25 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 30

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, фумаровая, 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 трансбукукальные 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, фумараты, 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 5 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 10 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, дibenзиламин, дициклогексиламин, пиперазин, этилпиперидин, 15 три(гидроксиметил)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 20 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 25 не вызывают нежелательных эффектов.

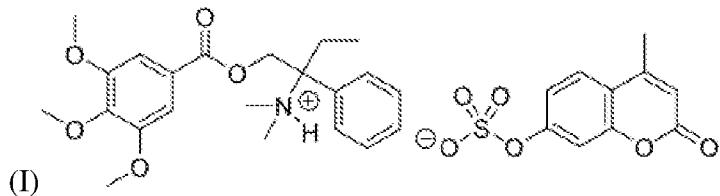
Термин «эффективное количество» означает количество действующего вещества, которое (1) лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (2) ослабляет, улучшает или устраниет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (3) предупреждает или 30 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.

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

#### Раскрытие сущности изобретения

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



15 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 20 органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную загрудинную боль пищеводного происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительным является способ лечения или профилактики 25 функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуodenальные 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 5 заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой: хронический синдром тошноты и рвоты, синдром циклической рвоты, каннабиноидиндукционный рвотный синдром и/или синдром руминации у взрослых.

Более предпочтительным является способ лечения или профилактики 10 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, 15 функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндукционный запор.

Более предпочтительным является способ лечения или профилактики 20 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 опиоидиндукционной гастроинтестинальной гипералгезией.

Более предпочтительным является способ лечения или профилактики 25 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.

30 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 5 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 10 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 15 профилактики функциональных заболеваний, характеризующаяся тем, что функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную загрудинную боль пищеводного происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения или 20 профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуodenальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагией и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения или 25 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, каннабиноидиндукцированным рвотным 30 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 опиоидиндукционный 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 опиоидиндукционной 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, 5 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 10 функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную загрудинную боль пищеводного происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или 15 профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуodenальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагией и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или 20 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, каннабиноидиндукцированным рвотным 25 синдромом и/или синдромом руминации у взрослых.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где 30 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 5 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.

10 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 15 расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или 20 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 25 желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

Предметом настоящего изобретения также является готовая лекарственная форма для 30 лечения или профилактики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта в форме таблеток или капсул, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, причем упомянутая лекарственная форма 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 предпочтительной является готовая лекарственная форма для лечения или профилактики функциональных заболеваний, характеризующаяся тем, что 5 функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную загрудинную боль пищеводного происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма для лечения или 10 профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуodenальные 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 15 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, каннабиноидиндукцированным рвотным 20 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 25 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 опиоидиндукцированный запор.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма для лечения или 30 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 опиоидиндукцированной гастроинтестинальной гипералгезией.

5 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 10 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 15 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 20 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 пищеводного 30 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 гастродуodenальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный 5 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 10 собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой: хроническим синдромом тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндукцированным рвотным синдромом и/или синдромом руминации у взрослых.

Более предпочтительным является применение соединения формулы I для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, 15 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 20 вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндукцированный 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 25 собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью: болевым абдоминальным синдромом центрального генеза и/или опиоидиндукцированной гастроинтестинальной гипералгезией.

Более предпочтительным является применение соединения формулы I для лечения или профилактики функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, 30 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 5 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 10 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.

15 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, 20 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 пищеводного 25 происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, 30 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

гастродуodenальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, 5 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 10 и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндужированным 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 15 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 20 неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндужированный запор.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы I или готовой лекарственной 25 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 центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью: болевым 30 абдоминальным синдромом центрального генеза и/или опиоидиндужированной 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

5 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.

10 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

15 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

20 желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

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

#### Оборудование и реактивы

25 Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  снимали на приборе Bruker Avance III 400МГц 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 DMSO-d5.

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

30 помощью УФ лампы.

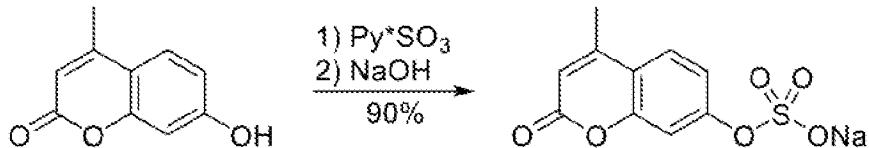
Для разделения смесей методом колоночной хроматографии использовали силикагель Macherey-Nagel 60 (0,063–0,210 мм). Температуру плавления измеряли в открытых капиллярах с использованием масляной бани и ртутного термометра.

Для синтеза соединения формулы I были использованы коммерчески доступные 5 реактивы: комплекс Py<sup>\*</sup>SO<sub>3</sub> (Alfa Aesar), 7-гидрокси-4-метил-2Н-хромен-2-он (BLD Pharmatech), [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-trimetokсибензоат (TCI).

**Пример 1. Синтез соединения формулы I.**

Синтез соединения формулы I представляет собой многостадийный процесс.

10 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 Py<sup>\*</sup>SO<sub>3</sub> и полученную реакционную смесь выдерживали при перемешивании при комнатной температуре в течение суток.

15 Затем большую часть пиридина отгоняли из реакционной смеси на роторном испарителе, а остаток растворяли в MeOH и добавляли к раствору 1M раствора NaOH в MeOH, после чего происходило выпадение осадка. Осадок отфильтровывали, промывали MeOH. Затем перекристаллизовывали из раствора Et<sub>2</sub>O и высушивали при стоянии на воздухе. Для дополнительной очистки соль затирали в ледяной воде и сушили при 40 °C в сушильном 20 шкафу до образования бесцветных кристаллов. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.41 (д, J = 1.3 Гц, 3Н), 6.26 (д, J = 1.3 Гц, 1Н), 7.16–7.20 (м, 2Н) 7.69 (д, J = 8.6 Гц, 1Н).

Данную соль подвергали ионному обмену на ионообменной смоле IR-120, предварительно насыщенной [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-trimetokсибензоатом, с образованием на поверхности смолы протонированной формы [2-(диметиламино)-2-фенилбутил]-3,4,5-trimetokсибензоата. Поскольку по своей структуре 25 упомянутая смола представляет собой продукт сополимеризации стирола и дивинилбензола, содержащий ароматические сульфонатные группы (для бензолсульфоновой кислоты pK<sub>a</sub> = (2.8)), то насыщение полимера [2-(диметиламино)-2-

фенилбутил]-3,4,5- trimetokсибензоатом происходило достаточно легко. Нанесение амина проводили при длительном выдерживании его раствора в MeOH над IR-120(Н) при перемешивании.

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

После ионного обмена реакционную смесь затирали в воде. Образовавшийся нерастворимый в воде остаток был высушен при температуре 35 °С 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- trimetоксибензоата 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. Шестьдесят (60) мышей случайным образом распределяли на четыре (4) равные по 5 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 10 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, 15 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 20 (возникновение механической аллодинии) на 28-й день после введения TNBS.

Животных помещали в приподнятую над землей акриловую камеру (15x15x15 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 25 представляли собой набор из 10 стандартных пластиковых нитей, увеличивающихся в диаметре. Жесткость нитей, выражаемая как минимальное усилие необходимое для сгибаия волоска, возрастала при такой калибровке логарифмически с абсолютными значениями от 0,6 граммов до 26 граммов. У каждой мыши порог чувствительности определяли в трех повторах (всего 6 прикладываний с интервалом в 10 секунд для 30 каждого филамента; интервал между последовательным прикладыванием разных филаментов составлял 2 минуты). Кончиком нити прикасалась к брюшной поверхности с

усилием, необходимым для сгибаия волоска, и удерживали волосок в таком положении 6-8 секунд. Положительный ответ регистрировали, если животное резко вздрогивало во время касания. Порог чувствительности определяли по минимальному давлению, вызывающему рефлекторную реакцию вздрогивания (4 раза из 6 прикладываний).

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

10 Таблица 2. Влияние соединения формулы I на поведение мышей в teste висцеральной боли, вызванной колитом.

Препарат	Доза, мг/сутки	Группа №	Выраженность 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*
	0		

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

15 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 Al.
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.

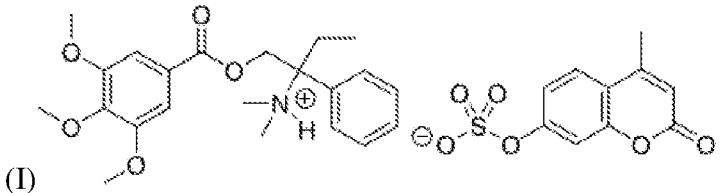
7. Hiroshi et al. Biliary spasmolytic action of 3-(2,4,5-triethylbenzoyl)propionic acid (aa-149) in dogs, Europ. J. of Pharm., 1978, v.48, pp.:309-317;

8. Satoh H. et al., Relaxing action of trepitobutone (AA-149), Japan. J. Pharmacol., 1981, v.31, pp. 587-592.

## Формула изобретения

1. Соединение формулы I, представляющее собой [2-(диметиламино)-2-

5 фенилбутил]-3,4,5- trimетоксибензоата 4-метил-2Н-хромен-2-он-7-илсульфат.



2. Способ лечения или профилактики функциональных заболеваний

желудочно-кишечного тракта, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом,

10 эффективного количества соединения по п. 1.

3. Способ по п. 2, характеризующийся тем, что функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода.

4. Способ по п.3, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную загрудинную боль пищеводного происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

5. Способ по п.2, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуodenальные расстройства.

6. Способ по п.5, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагией и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

7. Способ по п.2, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой.

8. Способ по п.7, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой хронический синдром тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндукцированный рвотный синдром и/или 30 синдром руминации у взрослых.

9. Способ по п.2, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника.

10. Способ по п.9, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. 5 сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью.

11. Способ по п.10, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный 10 вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндуктованный запор.

12. Способ по п.2, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью.

15 13. Способ по п.12, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой болевой абдоминальный синдром центрального генеза и/или синдром опиоидиндуктованной гастроинтестинальной гипералгезии.

14. Способ по п.2, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и 20 сфинктера Одди.

15. Способ по п.14, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

25 16. Способ по п.2, 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, 30 билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита.

17. Способ по п.2, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне

состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

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

19. Фармацевтическая композиция по п.18, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода.

10 20. Фармацевтическая композиция по п.19, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную загрудинную боль пищеводного происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

15 21. Фармацевтическая композиция по п.18, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуodenальные расстройства.

20 22. Фармацевтическая композиция по п.21, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагией и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

23. Фармацевтическая композиция по п.18, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой.

25 24. Фармацевтическая композиция по п.23, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой хронический синдром тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндукционный рвотный синдром и/или синдром руминации у взрослых.

30 25. Фармацевтическая композиция по п.18, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью.

27. Фармацевтическая композиция по п.26, где функциональные заболевания 5 органов желудочно-кишечного тракта представляют собой 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 опиоидиндукрованный запор.

10 28. Фармацевтическая композиция по п.18, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью.

15 29. Фармацевтическая композиция по п.28, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой болевой абдоминальный синдром центрального генеза и/или синдром опиоидиндукрованной гастроинтестинальной гипералгезии.

30. Фармацевтическая композиция по п.18, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди.

20 31. Фармацевтическая композиция по п.30, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

25 32. Фармацевтическая композиция по п.18, 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 30 хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита.

33. Фармацевтическая композиция по п.18, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как

самостоятельно, так и на фоне состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

34. 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 по п.1 или фармацевтическую композицию по п.18.

35. Лекарственное средство по п.34, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода.

36. Лекарственное средство по п.35, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную загрудинную боль пищеводного происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

37. Лекарственное средство по п.34, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуodenальные расстройства.

38. Лекарственное средство по п.37, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагией и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

39. Лекарственное средство по п.34, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой.

40. Лекарственное средство по п.39, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой хронический синдром тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндукционный рвотный синдром и/или синдром руминации у взрослых.

41. Лекарственное средство по п.34, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника.

42. Лекарственное средство по п.41, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью.

43. Лекарственное средство по п.42, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, 5 функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндуктованный запор.

44. Лекарственное средство по п.34, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью.

10 45. Лекарственное средство по п.44, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой болевой абдоминальный синдром центрального генеза и/или синдром опиоидиндуктованной гастроинтестинальной гипералгезии.

15 46. Лекарственное средство по п.34, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди.

20 47. Лекарственное средство по п.46, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

25 48. Лекарственное средство по п.34, 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.

30 49. Лекарственное средство по п.34, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

50. Готовая лекарственная форма для лечения или профилактики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта в форме таблеток или капсул,

помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, причем упомянутая готовая лекарственная форма содержит в эффективном количестве соединение по п.1 или фармацевтическую композицию по п.18.

5. Готовая лекарственная форма по п.50, где функциональные заболевания

органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода.

10. Готовая лекарственная форма по п.51, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную загрудинную боль пищеводного происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

15. Готовая лекарственная форма по п.50, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуodenальные расстройства.

20. Готовая лекарственная форма по п.53, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагией и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

25. Готовая лекарственная форма по п.50, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой.

30. Готовая лекарственная форма по п.55, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой хронический синдром тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндукционный рвотный синдром и/или синдром руминации у взрослых.

35. Готовая лекарственная форма по п.50, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника.

40. Готовая лекарственная форма по п.57, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью.

45. Готовая лекарственная форма по п.58, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой 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 опиоидиндужированный запор.

5 60. Готовая лекарственная форма по п.50, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью.

10 61. Готовая лекарственная форма по п.60, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой болевой абдоминальный синдром центрального генеза и/или синдром опиоидиндужированной гастроинтестинальной гипералгезии.

15 62. Готовая лекарственная форма по п.50, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди.

20 63. Готовая лекарственная форма по п.62, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

25 64. Готовая лекарственная форма по п.50, 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.

30 65. Готовая лекарственная форма по п.50, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

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

67. Применение соединения по п.66, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода.

68. Применение соединения по п.67, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную загрудинную боль 5 пищеводного происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

69. Применение соединения по п.66, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуodenальные расстройства.

70. Применение соединения по п.69, где функциональные заболевания органов 10 желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

71. Применение соединения по п.66, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся 15 тошнотой и рвотой.

72. Применение соединения по п.71, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой хронический синдром тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндукционный рвотный синдром и/или синдром руминации у взрослых.

20 73. Применение соединения по п.66, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника.

74. Применение соединения по п.73, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью.

25 75. Применение соединения по п.74, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой 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 30 функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндукционный запор.

76. Применение соединения по п.66, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью.

5 77. Применение соединения по п.76, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой болевой абдоминальный синдром центрального генеза и/или синдром опиоидиндукцированной гастроинтестинальной гипералгезии.

10 78. Применение соединения по п.66, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди.

79. Применение соединения по п.78, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

15 80. Применение соединения по п.66, 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 20 панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита.

81. Применение соединения по п.66, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

25 82. Применение фармацевтической композиции по п.18 или готовой лекарственной формы по п.50 для лечения или профилактики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

83. Применение по п.82, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода.

30 84. Применение по п.83, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную загрудинную боль пищеводного

происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

85. Применение по п.82, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуodenальные расстройства.

5 86. Применение по п.85, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

10 87. Применение по п.82, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой.

15 88. Применение по п.87, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой хронический синдром тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндукцированный рвотный синдром и/или синдром руминации у взрослых.

89. Применение по п.82, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника.

20 90. Применение по п.89, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью.

25 91. Применение по п.90, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой 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 опиоидиндукцированный запор.

92. Применение по п.82, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью.

30 93. Применение по п.92, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой болевой абдоминальный синдром центрального генеза и/или синдром опиоидиндукцированной гастроинтестинальной гипералгезии.

94. Применение по п.82, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди.

5 95. Применение по п.94, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

10 96. Применение по п.82, 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.

15 97. Применение по п.82, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/RU 2021/050109

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

(see supplemental sheet)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 219/22, 219/44, C07D 311/16, A61K 31/24, 31/352, A61P 1/06, 1/08, 1/12, 1/16, 1/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EAPATIS, ESPACENET, PatSearch (RUPTO internal), USPTO, PATENTSCOPE, Reaxys, STNext

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1434826 A (ANTONIO GALLARDO S.A.) 05.05.1976, p. 1, lines 7-9, p. 4, lines 9-26, example 6, points 1, 2, 14 of the claims	1-97
D, X	WO 2013/134869 A1 (GICARE PHARMA INC.) 19.09.2013, p. 1, lines 4-10, p. 25, lines 9-20, points 1, 10, 18-36 of the claims	1-97
A	EP 1110549 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 27.06.2001, the claims	1-97
A	WO 2007/140611 A1 (ANTIBE THERAPEUTICS INC.) 13.12.2007, the claims	1-97
A	RU 2706166 C2 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIU «VALENTA-INTELLEKT») 14.11.2019, the claims	1-97

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 July 2021 (27.07.2021)

Date of mailing of the international search report

12 August 2021 (12.08.2021)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2021/050109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**C07C 219/22** (2006.01)  
**C07D 311/16** (2006.01)  
**A61K 31/24** (2006.01)  
**A61K 31/352** (2006.01)  
**A61P 1/06** (2006.01)  
**A61P 1/08** (2006.01)  
**A61P 1/12** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)  
**A61P 1/18** (2006.01)

## ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2021/050109

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ  
(см. дополнительный лист)

Согласно Международной патентной классификации МПК

## B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА

Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)

C07C 219/22, 219/44, C07D 311/16, A61K 31/24, 31/352, A61P 1/06, 1/08, 1/12, 1/16, 1/18

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

EAPATIS, ESPACENET, PatSearch (RUPTO internal), USPTO, PATENTSCOPE, Reaxys, STNext

## C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	GB 1434826 A (ANTONIO GALLARDO S.A.) 05.05.1976, с. 1, строки 7-9, с. 4, строки 9-26, пример 6, пункты 1, 2, 14 формулы	1-97
D, X	WO 2013/134869 A1 (GICARE PHARMA INC.) 19.09.2013, с. 1, строки 4-10, с. 25, строки 9-20, пункты 1, 10, 18-36 формулы	1-97
A	EP 1110549 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 27.06.2001, формула	1-97
A	WO 2007/140611 A1 (ANTIBE THERAPEUTICS INC.) 13.12.2007, формула	1-97
A	RU 2706166 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ») 14.11.2019, формула	1-97



последующие документы указаны в продолжении графы С.



данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:	
“A”	документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным
“D”	документ, цитируемый заявителем в международной заявке
“E”	более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее
“L”	документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)
“O”	документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.
“P”	документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты исправляемого приоритета
“T”	более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение
“X”	документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности
“Y”	документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста
“&”	документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска  
27 июля 2021 (27.07.2021)Дата отправки настоящего отчета о международном поиске  
12 августа 2021 (12.08.2021)Наименование и адрес ISA/RU:  
Федеральный институт промышленной собственности,  
Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59,  
ГСП-3, Россия, 125993  
Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37Уполномоченное лицо:  
Пикина Н.  
Телефон № +7 (495) 531-64-81

**ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ**  
Классификация предмета изобретения

Номер международной заявки

PCT/RU 2021/050109

*C07C 219/22* (2006.01)  
*C07D 311/16* (2006.01)  
*A61K 31/24* (2006.01)  
*A61K 31/352* (2006.01)  
*A61P 1/06* (2006.01)  
*A61P 1/08* (2006.01)  
*A61P 1/12* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)  
*A61P 1/18* (2006.01)