



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 13 365 T2 2007.08.09

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 359 905 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 13 365.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP02/01250

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 711 840.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/062323

(86) PCT-Anmeldetag: 06.02.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 15.08.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 12.11.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 26.07.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 09.08.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/00 (2006.01)**

*A61K 31/44 (2006.01)*

*A61K 31/495 (2006.01)*

*A61K 31/444 (2006.01)*

*A61P 17/04 (2006.01)*

(30) Unionspriorität:

0103045 07.02.2001 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(72) Erfinder:

GASPARINI, Fabrizio, CH-4415 Lausen, CH;  
URBAN, c/o The Novartis Inst., Laszlo, London,  
WC1E 6BN, GB; MEINGASSNER, Gottfried, Josef,  
A-2380 Perchtoldsdorf, AT

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON MGLUR5 ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON PRURITISCHEN ZU-STÄNDEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue pharmazeutisch Verwendung von Verbindungen, die eine antagonistische Wirksamkeit an metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluRs) aufweisen.

**[0002]** Glutamat ist der bedeutendste exzitatorische Transmitter im zentralen Nervensystem, der durch ionotrope Glutamatrezeptoren wirkt. Es spielt auch eine Hauptrolle beim Aktivieren modulatorischer Wege durch die mGluRs.

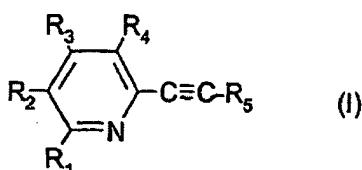
**[0003]** Basierend auf ihrer Aminosäuresequenzhomologie, Agonistenpharmakologie und dem Koppeln an Transduktionsmechanismen werden die 8 gegenwärtig bekannten mGluR-Unterarten in drei Gruppen klassifiziert. Es wurde gezeigt, dass Gruppe I Rezeptoren (mGluR1 und mGluR5) an die Stimulation von Phospholipase C gekoppelt sind, was zu Phosphoinositidhydrolyse und einer Anhebung intrazellulärer  $\text{Ca}^{++}$ -Gehalte führt, und in einigen Expressionssystemen an die Modulation von Ionenkanälen, wie  $\text{K}^{+}$ -Kanälen,  $\text{Ca}^{++}$ -Kanälen, nicht selektiven Kationenkanälen oder NMDA Rezeptoren koppeln. Gruppe II Rezeptoren (mGluR2 und mGluR3) und Gruppe III Rezeptoren (mGluRs 4, 6, 7 und 8) sind negativ an Adenylylcyclase gekoppelt, und es wurde gezeigt, dass sie an die Inhibition oder Hemmung der cAMP-Bildung gekoppelt sind, wenn sie in Säugerzellen heterolog exprimiert werden, und an G-Protein-aktivierte einwärts gleichrichtende Kaliumkanäle in Xenopus oocytes und in unipolaren Bürstenzellen in dem Cerebellum koppeln.

**[0004]** Die mGluRs wurden als potenziell wichtige therapeutische Ziele für eine Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Störungen in Zusammenhang gebracht, größtenteils basierend auf Studien mit Verbindungen, die nicht zwischen mGluR-Unterarten unterscheiden (für eine Übersicht siehe Knoepfel et al., J. Med. Chem. 38, 1417–1426, 1995; Conn und Pin, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37, 205–237, 1997). Insbesondere für die Gruppe I mGluR wurde die Aufklärung der Rolle individueller Rezeptorunterarten signifikant durch das Fehlen potenter, systemisch aktiver Subarten-selektiver Verbindungen behindert.

**[0005]** Gemäß der vorliegenden Erfindung wurde unerwarteterweise gefunden, dass mGluR5 Antagonisten, insbesondere selektive mGluR5 Antagonisten, eine hoch wirksame Behandlung von pruritischen Zuständen bereitstellen.

**[0006]** Diese Ergebnisse basieren auf Experimenten, die mit Verbindungen ausgeführt wurden, die einen hohen Grad an Selektivität und Affinität als Antagonisten des menschlichen und Ratten-mGluR5 (selektive mGluR5-Antagonisten) zeigen. Selektive mGluR5-Antagonisten, wie sie hier verwendet werden, weisen typischerweise eine etwa 100fach größere Wirksamkeit an einem mGluR5 Rezeptor auf, als an einem mGluR1 Rezeptor, vorzugsweise eine etwa 200fach größere Wirksamkeit und besonders bevorzugt eine etwa 400fach größere Wirksamkeit.

**[0007]** Selektive mGluR-Antagonisten schließen 2-Arylalkenyl-, 2-Heteroarylalkenyl-, 2-Arylalkinyl-, 2-Heteroarylalkinyl-, 2-Arylazo- und 2-Heteroarylazopyridine ein, insbesondere 6-Methyl-2-(phenylazo)-3-pyridinol, (E)-2-Methyl-6-styrylpyridin und Verbindungen der Formel I

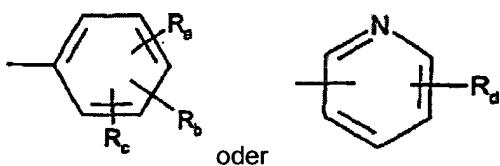


wobei

R<sub>1</sub> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Cyano, Ethinyl oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino steht,  
R<sub>2</sub> für Wasserstoff, Hydroxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkolycarbonyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminomethyl, 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-ylcarboxy, 4-tert-Butyloxycarbonylpiperazin-1-ylcarboxy, 4-(4-Azido-2-hydroxybenzoyl)-piperazin-1-ylcarboxy oder 4-(4-Azido-2-hydroxy-3-iodbenzoyl)-piperazin-1-ylcarboxy steht,

R<sub>3</sub> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbamoyl, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminomethyl, Morpholinocarbonyl oder 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-ylcarboxy steht,

R<sub>4</sub> für Wasserstoff, Hydroxy, Carboxy, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl oder Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl steht, und R<sub>5</sub> für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub> unabhängig für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkinyl stehen, und

R<sub>c</sub> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder Cyano steht, und

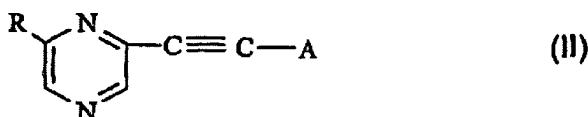
R<sub>d</sub> für Wasserstoff, Halogen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes.

**[0008]** Ganz besonders basieren die Ergebnisse auf Experimenten, die mit Verbindungen ausgeführt wurden, die 2-[2-(Pyridin-3-yl)ethinyl]-6-methylpyridin, 2-Methyl-6-(phenylethinyl)-pyridin und 2-(3-Fluorphenylethinyl)-6-methylpyridin einschließen.

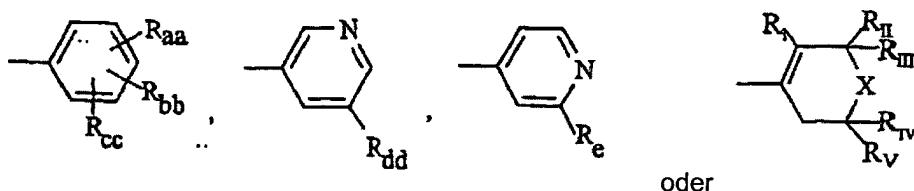
**[0009]** Die Verbindungen der Formel I, ihre Herstellung und ihre Verwendung als selektive mGluR5-Antagonisten werden z.B. in der WO 99/02497 offenbart.

**[0010]** Selektive mGluR5-Antagonisten schließen ferner Verbindungen der Formel II ein



R für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, und

A für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

R<sub>aa</sub>, R<sub>bb</sub> und R<sub>cc</sub> unabhängig für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, Cyano oder Halogen stehen,

R<sub>dd</sub> für Cyano oder Halogen steht,

R<sub>e</sub> für Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,

R<sub>I</sub> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sub>II</sub> und R<sub>III</sub> jeweils für Wasserstoff stehen oder zusammen für eine Oxo-Gruppe, =CH-CN, =N-OH, =N-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, =CH-PO<sub>3</sub>[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub> oder =CH-CO-R<sub>f</sub> stehen, wobei R<sub>f</sub> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder -NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub> steht, R<sub>g</sub> und R<sub>h</sub> unabhängig für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Phenyl stehen,

R<sub>IV</sub> und R<sub>V</sub> unabhängig für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Phenyl stehen, und

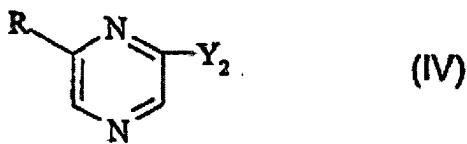
X steht für (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, wobei n für 0, 1 oder 2 steht,

CHR<sub>i</sub>, wobei R<sub>i</sub> für Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbamoyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder (R<sub>j</sub>, R<sub>k</sub>)N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, wobei R<sub>j</sub> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl oder Benzoyl steht und R<sub>k</sub> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, oder, wenn R<sub>II</sub> und R<sub>III</sub> jeweils für Wasserstoff stehen, kann X auch

NR<sub>l</sub> sein, wobei R<sub>l</sub> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Benzoyloxycarbonyl, Benzoyl, Thienyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Carbamoyl, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylcarbamoyl oder Phenylcarbamoyl steht, jeder beliebige Phenylring in R<sub>i</sub> gegebenenfalls mono- oder disubstituiert sein kann durch Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes.

**[0011]** Die Verbindungen der Formel II können hergestellt werden durch Umsetzen einer Verbindung der Formel III

mit einer Verbindung der Formel IV



wobei R und A wie oben beschrieben sind und eines von Y<sub>1</sub> und Y<sub>2</sub> für eine reaktive veresterte Hydroxygruppe steht, z.B. Trifluormethylsulfonyloxy, oder Halogen und die andere Gruppe für eine -C=C-Y<sub>3</sub> Gruppe steht, wobei Y<sub>3</sub> für Wasserstoff oder eine metallische Gruppe steht, wobei eine beliebige funktionelle Gruppe vorübergehend oder temporär geschützt sein kann und ein Gewinnen der erhaltenen Gruppe in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

**[0012]** Wenn Y<sub>3</sub> für Wasserstoff steht, wird die Kondensation vorzugsweise gemäß dem Heck- oder Sonogashira-Kupplungsverfahren durchgeführt. Wenn Y<sub>3</sub> für eine metallische Gruppe steht, wird geeigneterweise Tributylstannyli verwendet. Die Ausgangsmaterialien der Formeln III und IV sind allgemein bekannt.

**[0013]** Die Wirksamkeit von mGluR5-Antagonisten als Antipruritika gemäß der Erfindung wird z.B. belegt in einem Modell einer durch Magnesiummangel induzierten Dermatose bei Ratten. Diese Dermatose ist gekennzeichnet durch einen vorübergehenden oder transienten erythematösen makulopapulären Ausschlag, der in Verbindung steht mit einer schweren verallgemeinerten Pruritus. Die Tiere kratzen und beißen sich selbst, was Hautabschürfungen und Wunden am Kopf und am Rumpf verursacht (G. Neckermann, A. Bavandi, J.G. Meingassner, Br. J. Dermatol.; 2000; 142: 669–679). Gemäß diesem Modell werden männliche haarlose Ratten (Ico: OFA hr/hr), erhalten von Iffa Credo (Lyon, Frankreich) in einem Alter von 3 Wochen, mit einer magnesiumarmen Ernährung (C10350, Altromin, Lage, Deutschland) und demineralisiertem Wasser gehalten. Nach dem Beginn der Symptome wird die Testverbindung oral an 5 Ratten pro Gruppe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Kontrolltiere werden auf ähnliche Weise mit dem Träger allein behandelt. Die Wirksamkeit wird bestimmt durch klinische Untersuchung und halbquantitative Bestimmung von Hautläsionen. Die Intensität und das Ausmaß des erythematösen makulopapulären Ausschlags wird beurteilt mit 0 (nicht vorliegend) bis 4 (den stärksten Veränderungen, Beteiligung des ganzen Rumpfes). Die Intensität des Pruritus wird bewertet durch Bewertung an Hautabschürfungen am Kopf, Schultern, lateralen Abdomen/Flanken und dorsalem Rückenrumpf mit 0 (nicht vorliegend), 1 (wenig Läsionen) oder 3 (zahlreiche Läsionen), was zu einer kombinierten Maximalbewertung von 12 pro Tier führt. Die Tiere werden täglich 7 Tage lang nach dem Beginn der Behandlung untersucht.

**[0014]** Bei diesem Modell wurde gefunden, dass mGluR5-Antagonisten Zeichen von Pruritus inhibieren oder hemmen bei täglichen Dosen von etwa 1 bis etwa 100 mg/kg/Tag. Mit 2-[2-(Pyridin-3-yl)ethinyl]-6-methylpyridin werden z.B. durch orale Behandlung mit 6 mg/kg/Tag Zeichen von Pruritus inhibiert oder gehemmt, während eine inflammatorische Hautrötung und Infiltration nicht inhibiert oder gehemmt wird.

**[0015]** Außerdem wird die Wirksamkeit von mGluR5-Antagonisten als Antipruritika gezeigt in einem Modell eines Juckreizes induziert bei Mäusen durch Injektion des pruritischen Mittels Verbindung (Compound) 48/80 (Sigma, Katalognr. C 2313). Das genannte pruritische Mittel induziert, wenn es auf die Maushaut angewendet wird, ein Kratzverhalten an der Stelle der Injektion [Kuraishi et al., European Journal of Pharmacology 275: 229–233 (1995)].

**[0016]** Experimente wurden ausgeführt an erwachsenen weiblichen und männlichen C57BU6 Mäusen (25 bis 30 g). Einzelne Mäuse erhalten die Testverbindung p.o. (einen Träger allein für Kontrolltiere) 30 min vor subkutanen Injektionen des oben genannten pruritischen Mittels in den Rücken-Hals-Bereich und werden dann in eine klare Plexiglaskabine gegeben. Ein Maximum von 3 Mäusen wird genau und kontinuierlich beobachtet durch einen Experimentator über einen Zeitraum von 30 min nach einer Injektion beobachtet. „Kratzvorfälle“ werden definiert als ein Kratzen, das auf die Stelle der Injektion gerichtet ist unter Verwendung der Hinterpfoten, und differenziert von einem Putzverhalten, das auch Lecken einschließt und systematisch auf alle Körperbereiche gerichtet ist. Die Dauer des Juckverhaltens wird aufgezeichnet unter Verwendung einer Tastatur, die verbunden ist mit drei Stoppuhren.

**[0017]** Bei diesem Modell wurde gefunden, dass mGluR5-Antagonisten die Anzahl und Dauer von Kratzvorfällen verringern, die induziert werden durch pruritische Mittel mit Dosen von etwa 1 bis 100 mg/kg. 2-Me-

thyl-6-phenylethinylypyridin z.B. senkt signifikant die Dauer der Kratzvorfälle, die induziert werden durch 30 µg/10 µl s.c. des pruritischen Mittels nach einer oralen Verabreichung von 3 bis 30 mg/kg bzw. 10 bis 100 mg/kg.

**[0018]** Diese Ergebnisse zeigen an, dass mGluR5-Antagonisten nützlich sind bei der Behandlung von pruritischen Zuständen.

**[0019]** In Übereinstimmung mit dem Obigen stellt die vorliegende Erfindung bereit:

- a) die Verwendung eines mGluR5-Antagonisten für die Behandlung von pruritischen Zuständen;
- b) die Verwendung eines mGluR5-Antagonisten bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung von pruritischen Zuständen;
- c) eine pharmazeutische Zusammensetzung, die als wirksamen Inhaltsstoff oder Wirkstoff einen mGluR5-Antagonisten für die Verwendung bei der Behandlung von pruritischen Zuständen einverleibt;
- d) ein Verfahren zur Behandlung pruritischer Zustände bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, umfassend eine Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines mGluR5-Antagonisten an solche Patienten.

**[0020]** Für die neuen Verwendungen gemäß der Erfindung werden die geeigneten Dosierungen natürlich verschieden sein in Abhängigkeit von z.B. der eingesetzten Verbindung; dem Wirt, dem Weg oder der Art der Verabreichung und der Natur und dem Schwerheitsgrad des Zustands, der behandelt wird. Im Allgemeinen ist angezeigt, dass jedoch zufriedenstellende Ergebnisse bei Tieren erhalten werden bei einer täglichen Dosierung von etwa 0,1 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht. Bei größeren Lebewesen, z.B. Menschen, liegt eine indizierte tägliche Dosis in dem Bereich von etwa 5 bis etwa 1000 mg einer Verbindung zur Verwendung gemäß der Erfindung, herkömmlicherweise verabreicht z.B. in aufgeteilten Dosierungen von bis zu fünfmal am Tag.

**[0021]** Die mGluR5-Antagonisten können z.B. oral verabreicht oder gegeben werden in Form von Tabletten oder Kapseln oder parenteral, z.B. durch intravenöse, intraperitoneale, intramuskuläre, subkutane, intranasale oder intradermale Injektion sowie durch epikutane Applikation (z.B. in einer Creme, Salbe, Gel oder Lösung) oder durch transdermale Applikation (z.B. mit einem fettlöslichen Träger in einem Hautpflaster, das auf die Haut gegeben wird), oder durch gastrointestinale Verabreichung (z.B. mit einer Kapsel oder Tablette). Die bevorzugten therapeutischen Zusammensetzungen für Inocula und Dosierungen werden verschieden sein nach der klinischen Indikation. Die Inocula werden typischerweise hergestellt aus einer getrockneten mGluR5-Antagonistenzubereitung (z.B. einem lyophilisierten Pulver) durch Suspendieren der Zubereitung in einem physiologisch annehmbaren Verdünnungsmittel, wie Wasser, Salzlösung oder Phosphat gepuffter Salzlösung.

**[0022]** Pharmazeutische Zusammensetzungen, die als wirksamen Inhaltsstoff oder Wirkstoff einen mGluR5-Antagonisten einverleiben, werden alleine verabreicht oder in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern, entweder einzeln oder in mehreren Dosen. Geeignete pharmazeutische Träger schließen inerte feste Verdünnungsmittel oder Füllstoffe oder Füller, sterile wässrige Lösungen und verschiedene nicht toxische organische Lösemittel ein. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die gebildet werden durch Vereinigen oder Kombinieren des mGluR5-Antagonisten mit dem pharmazeutisch annehmbaren Träger werden dann leicht verabreicht in einer Vielzahl von Dosierungsformen, wie Tabletten, Lutschpastillen, Sirupen, injizierbaren Lösungen und dergleichen. Diese pharmazeutischen Träger können, wenn gewünscht, zusätzliche Inhaltsstoffe enthalten, wie Aromastoffe, Bindemittel, Hilfsstoffe und dergleichen. Daher enthalten zu Zwecken der oralen Verabreichung Tabletten verschiedene Hilfsstoffe, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Calciumphosphat werden eingesetzt zusammen mit verschiedenen Trennmitteln oder Sprengmitteln, wie Stärke, und vorzugsweise Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginäure und bestimmten komplexen Silicaten, zusammen mit Bindemitteln, wie Polyvinylpyrrolidon, Saccharose, Gelatine und Akaciengummi. Außerdem werden oft Schmiermittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talk nützlich für Tablettierungszwecke. Feste Zusammensetzungen von einem ähnlichen Typ können auch eingesetzt werden als Füllstoffe in Salz und hart gefüllten Gelatinekapseln. Bevorzugte Materialien für diesen Zweck schließen Lactose oder Milchzucker und Polyethylenglykole mit hohem Molekulargewicht ein. Wenn wässrige Suspensionen von Elixieren gewünscht sind für eine orale Verabreichung wird der wirksame oder aktive mGluR5-Antagonist kombiniert mit verschiedenen Süßungs- oder Süßstoffen oder Aromastoffen, farbigem Material von Farben und wenn gewünscht, Emulgier- und Suspendiermitteln, zusammen mit Verdünnungsmitteln, wie Wasser, Ethanol, Propylenglykol, Glycerin und Kombinationen davon. Für die parenterale Verabreichung werden Lösungen des mGluR5-Antagonisten in Sesam- oder Erdnussöl oder in wässrigem Polypropylenglykol eingesetzt sowie sterile wässrige Salzlösungen von entsprechenden wasserlöslichen pharmazeutisch annehmbaren Metallsalzen. Eine solche wässrige Lösung sollte geeigneterweise gepuffert sein, wenn notwendig, und das flüssige Verdünnungsmittel erst isotonisch gemacht werden mit ausreichend Salz oder Glucose. Diese besonderen wässrigen Lösungen

sind insbesondere geeignet für eine intravenöse, intramuskuläre, subkutane und intraperitoneale Injektion. Die sterilen wässrigen Medien, die eingesetzt werden, sind alle leicht erhältlich nach Standardtechniken, die den Leuten vom Fach gut bekannt sind. Außerdem ist es möglich, die zuvor genannten Verbindungen topisch zu verabreichen (z.B. durch einen gesetzten Katheter) unter Verwendung einer geeigneten Lösung, die geeignet ist für den bevorstehenden Zweck.

**[0023]** Weitere Ausführungsformen der Erfindung stellen Erzeugnisse oder Produkte bereit, die Packungsbeilagen oder Beipackzettel enthalten mit Anweisungen zur therapeutischen Verwendung, Verpackungsmaterial oder Aufmachungsmaterial und eine Formulierung von ein oder mehreren der mGluR5-Antagonisten enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen. Die Instruktionen zur Verwendung werden üblicherweise das Verabreichen der mGluR5-Antagonisten identifizieren, um ein oder mehrere Symptome einer Dysfunktion zu verbessern, die eine Schmerz- und/oder Angstkomponente aufweist. Das Erzeugnis oder Produkt wird auch üblicherweise eine Kennzeichnung enthalten, die die Verbindung oder Zusammensetzung angibt oder ihre Verwendung zur Verbesserung eines oder mehrerer Symptome, die in Verbindung stehen mit der in Frage stehenden Dysfunktion.

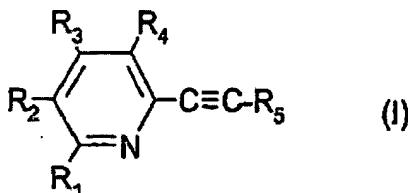
**[0024]** Das Verfahren zur Behandlung pruritischer Zustände gemäß der Erfindung soll ein Verfahren bedeuten der Abgabe einer pharmazeutischen Zubereitung eines mGluR5-Antagonisten an einen Patienten, der einer Zubereitung bedarf, mit dem Ziel der Behandlung oder Vorbeugung eines oder mehrerer Symptome einer Dysfunktion, die eine pruritische Zustandskomponente aufweist. Das betreffende Verfahren schließt ein Abgeben der Zubereitung an einen Patienten ein i) bevor die Dysfunktion diagnostiziert worden ist, z.B. prophylaktische Protokolle, liefert mit dem Ziel der Vorbeugung einer Entwicklung der Dysfunktion sowie ii) nachdem die Dysfunktion diagnostiziert worden ist, z.B. therapeutische Protokolle.

**[0025]** Gemäß dem Verfahren zur Behandlung pruritischer Zustände wird der mGluR5-Antagonist in die Struktur einer beliebigen medizinischen Form oder Zusammensetzung eingeführt. Er wird verwendet als ein einzelnes Mittel an Medikation oder in Kombination mit anderen medizinischen Zubereitungen. Da die Pharmakokinetiken und Pharmakodynamiken des mGluR5-Antagonisten verschieden sein werden bei verschiedenen Patienten ist das am meisten bevorzugte Verfahren, um eine therapeutische Konzentration in einem Gewebe zu erhalten, die Dosierung schrittweise zu erhöhen und die klinischen Effekte zu überwachen. Die Anfangsdosis für eine solche sich erhöhende Dosierungsbehandlung der Therapie wird abhängen von dem Weg der Verabreichung.

**[0026]** Transdermale und epikutane Verabreichungen sind bevorzugte Verabreichungswege oder -arten. Für die transdermale Verabreichung kann der mGluR5-Antagonist in einer beliebigen herkömmlichen flüssigen oder festen transdermalen pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden, z.B. wie beschrieben in Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. Ausgabe, Mack; Sucker, Fuchs und Speser, Pharmazeutische Technologie, 1. Ausgabe, Springer und in GB 2 098 865 A oder DE 32 12 053 (Offenlegungsschrift).

### Patentansprüche

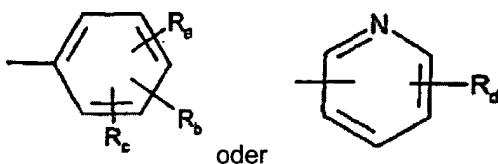
1. Verwendung eines mGluR5-Antagonisten bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung von pruritischen Zuständen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der mGluR5-Antagonist für eine Verbindung der Formel I



steht, wobei

R<sub>1</sub> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>)-Alkoxy, Cyano, Ethinyl oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino steht,  
 R<sub>2</sub> für Wasserstoff, Hydroxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkolycarbonyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminomethyl, 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-ylcarboxy, 4-tert.-Butyloxycarbonylpiperazin-1-ylcarboxy, 4-(4-Azido-2-hydroxybenzoyl)-piperazin-1-ylcarboxy oder 4-(4-Azido-2-hydroxy-3-iodbenzoyl)-piperazin-1-ylcarboxy steht,  
 R<sub>3</sub> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbamoyl, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminomethyl, Morpholinocarbonyl oder 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-ylcarboxy steht,

$R_4$  für Wasserstoff, Hydroxy, Carboxy, ( $C_2$ - $C_5$ )-Alkanoyloxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy carbonyl, Amino- $(C_1$ - $C_4$ )-alkoxy, Di- $(C_1$ - $C_4$ )-alkylamino- $(C_1$ - $C_4$ )-alkoxy, Di- $(C_1$ - $C_4$ )-alkylamino- $(C_1$ - $C_4$ )-alkyl oder Hydroxy- $(C_1$ - $C_4$ )-alkyl steht, und  $R_5$  für eine Gruppe der Formel



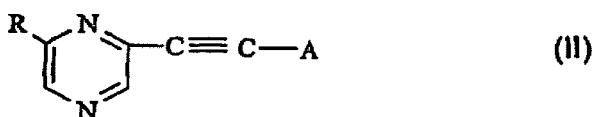
steht wobei

$R_a$  und  $R_b$  unabhängig für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder ( $C_2$ - $C_5$ )-Alkinyl stehen, und

$R_c$  für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy- $(C_1$ - $C_4$ )-alkyl, ( $C_2$ - $C_5$ )-Alkanoyloxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy oder Cyano steht, und

$R_d$  für Wasserstoff, Halogen oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl steht, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der mGluR5 Antagonist für eine Verbindung der Formel II

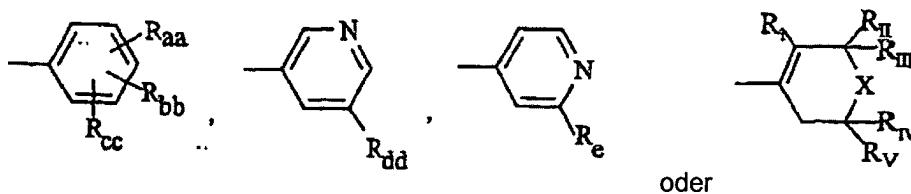


steht wobei

steht, wobei

$R$  für Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl steht, und

$A$  für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

$R_{aa}$ ,  $R_{bb}$  und  $R_{cc}$  unabhängig für Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy- $(C_1$ - $C_4$ )-alkyl, Cyano oder Halogen stehen,

$R_{dd}$  für Cyano oder Halogen steht,

$R_e$  für Hydroxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy steht,

$R_1$  für Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl steht,

$R_{II}$  und  $R_{III}$  jeweils für Wasserstoff stehen oder zusammen für eine Oxo-Gruppe, =CH-CN, =N-OH, =N-O- $(C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, =CH-PO<sub>3</sub>[ $(C_1$ - $C_4$ )-Alkyl]<sub>2</sub> oder =CH-CO-R<sub>f</sub> stehen, wobei  $R_f$  für ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy oder -NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub> steht,  $R_g$  und  $R_h$  unabhängig für Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder Phenyl stehen,

$R_{IV}$  und  $R_V$  unabhängig für Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder Phenyl stehen, und

$X$  steht für  $(CH_2)_n$ , wobei  $n$  für 0, 1 oder 2 steht,

CHR<sub>j</sub>, wobei R<sub>j</sub> für Hydroxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, Hydroxy- $(C_1$ - $C_4$ )-alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy- $(C_1$ - $C_4$ )-alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl carbamoyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder (R<sub>j</sub>, R<sub>k</sub>)N- $(C_1$ - $C_4$ )-Alkyl steht, wobei R<sub>j</sub> für Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkanoyl oder Benzoyl steht und R<sub>k</sub> für Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl steht, oder, wenn  $R_{II}$  und  $R_{III}$  jeweils für Wasserstoff stehen, kann X auch

NR<sub>l</sub> sein, wobei R<sub>l</sub> für ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy carbonyl, Benzoyloxy carbonyl, Benzoyl, Thienyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkanoyl, Carbamoyl, Mono- oder Di- $(C_1$ - $C_4$ )-alkyl carbamoyl oder Phenyl carbamoyl steht, jeder beliebige Phenylring in R<sub>l</sub> gegebenenfalls mono- oder disubstituiert sein kann durch Halogen, Cyano, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes.

4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der mGluR5-Antagonist für 2-[2-(Pyridin-3-yl)ethinyl]-6-methylpyridin in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes steht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen