



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 271 229**

⑮ Int. Cl.:

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)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02711840 .5**

⑯ Fecha de presentación : **06.02.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1359905**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2003**

⑭ Título: **Uso de antagonistas mGluR5 para el tratamiento de condiciones pruríticas.**

⑯ Prioridad: **07.02.2001 GB 0103045**

⑬ Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

⑮ Fecha de publicación de la mención BOP: **16.04.2007**

⑯ Inventor/es: **Gasparini, Fabrizio;**
Urban, Laszlo y
Meingassner, Josef, Gottfried

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.04.2007**

⑯ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 271 229 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de antagonistas mGluR5 para el tratamiento de condiciones pruríticas.

5 La presente invención se relaciona con un nuevo uso farmacéutico de compuestos que tienen actividad antagonista en receptores tabatrópicos de glutamato (mGluRs).

10 El glutamato es el principal transmisor excitador en el sistema nervioso central que actúa a través de receptores de glutamato ionotrópicos. También juega un papel importante en la activación de vías moduladoras a través de mGluRs.

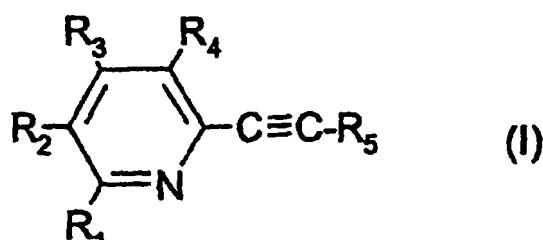
15 10 Con base en su homología en secuencia de aminoácidos, farmacología agonista y emparejar a mecanismos de transducción, los 8 sub-tipos de mGluR conocidos en el presente son clasificados en tres grupos. Grupo I receptores (mGluR1 Y mGluR5) han sido mostrados en pareja para la simulación de fosfolipasa C resultando en la hidrólisis de fosfoinositida y elevación de niveles intracelulares Ca^{++} , y, en algunos sistemas de expresión, para emparejarse a modulación de canales de iones, tales como canales de K^{+} , canales de Ca^{++} , canales no selectivos de cationes o receptores NMDA. Los receptores del Grupo II (mGluR2 y los receptores del mGluR3) y Grupo III (mGluRs 4, 6, 7 y 8) son emparejados negativamente a adeniliciasa y se ha mostrado que se emparejan con la inhibición de formación de cAMP cuando es expresado heterólogamente en células mamíferas, y para proteína-G-activada hacia adentro rectificando canales de potasio en oocitos *Xenopus* y en células unipolares en cepillo en el cerebro.

20 20 Dichos mGluRs han sido implicados como objetivos terapéuticos potencialmente importantes para un numero de desordenes neurológicos y psiquiátricos en gran parte basados en estudios con compuestos que no discriminan entre subtipos mGluR (para revisar ver Knopfel *et al.*, J. Med. Chem. 38, 1417-26, 1995; Conn y Pin, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37, 205-37, 1997). Particularmente, para el grupo I mGluR, la elucidación del papel de los subtipos individuales de receptores ha sido significativamente dificultado por la falta de compuestos selectivos de subtipos potentes y sistémicamente activos.

30 De acuerdo con la presente invención ha sido descubierto inesperadamente que los antagonistas mGluR, particularmente los antagonistas selectivos mGluR, proveen un tratamiento altamente efectivo para condiciones pruríticas.

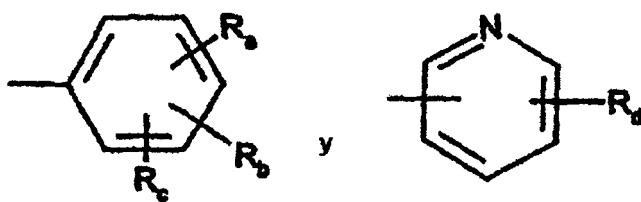
35 30 Estos descubrimientos están basados en experimentos realizados con compuestos que muestran un alto grado de selectividad y afinidad como antagonistas del mGluR5 humano y de rata (antagonistas selectivos mGluR5). Los antagonistas selectivos mGluR5, como son usados aquí, típicamente exhiben alrededor de 100 veces mayor actividad en un receptor mGluR5 que en un receptor mGluR1, preferiblemente alrededor de 200 veces mayor actividad y más preferiblemente alrededor de 400 veces mayor actividad.

40 Antagonistas selectivos mGluR5 incluyen 2-arylalquenil-, 2-heteroarilalquenil-, 2-arylquinil-, 2-heteroaril-alquinil-, 2-arylazo- y 2-heteroarylazo- piridinas, más particularmente 6-metil-2-(fenilazo)-3-piridinol, (E)-2-metil-6-estiril-piridina y compuestos de fórmula I



50 donde

- R1 es hidrógeno, (C_{1-4}) alquil, (C_{1-4})alcoxi, ciano, etinil o di(C_{1-4})alquilamino,
- 55 R2 es hidrógeno, hidroxi, carboxi, (C_{1-4})alcoxicarbonil, di(C_{1-4})alquilaminometil, 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il-carboxi, 4-t-butiloxicarbonil-piperazin-1-il-carboxi, 4-(4-azido-2-hidroxibenzoil)-piperazin-1-il-carboxi o 4-(4-azido-2-hidroxi-3-yodo-benzoil)-piperazin-1-il-carboxi,
- 60 R3 es hidrógeno, (C_{1-4}) alquil, carboxi, (C_{1-4})alcoxicarbonil, (C_{1-4})alquilcarbamoil, hidroxi(C_{1-4})alquil, di(C_{1-4})alquilaminometil, morfolinocarbonil o 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il-carboxi,
- R4 es hidrógeno, hidroxi, carboxi, (C_{2-5})alcanoiloxi, (C_{1-4})alcoxicarbonil, amino(C_{1-4})alcoxi, di(C_{1-4})alquilamino (C_{1-4})alcoxi, di(C_{1-4})alquilamino(C_{1-4})alquil o hidroxi(C_{1-4})alquil, y
- 65 R5 es un grupo de fórmula



10 donde

R_a y R_b independientemente son hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, (C₁₋₄)alquil, (C₁₋₄)alcoxi, trifluorometil, trifluorometoxi o (C₂₋₅)alquinil, y

15 R_c es hidrógeno, fluoruro, fluoruro, bromuro, hidroxi (C₁₋₄)alquil, (C₂₋₅)alcanoiloxi, (C₁₋₄)alcoxi o ciano, y

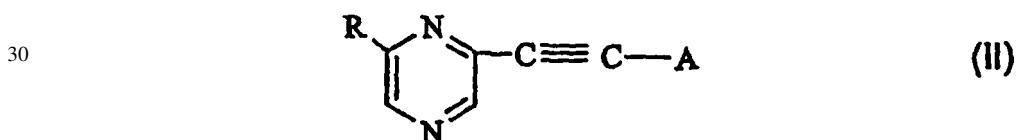
R_d es hidrógeno, halógeno o (C₁₋₄)alquil,

En forma libre o en forma de una sal farmacéutica aceptable.

20 Mas particularmente los descubrimientos están basados en experimentos realizados con compuestos incluyendo 2-[2-(piridin-3-il)etinil]-6-metil-piridina, 2-metil-6-(feniletinil)-piridina y 2-(3-fluoro-feniletinil)-6-metil piridina.

25 Los compuestos de fórmula I, su preparación y su uso como antagonistas selectivos mGluR5 son revelados por ejemplo en WO 99/02 497.

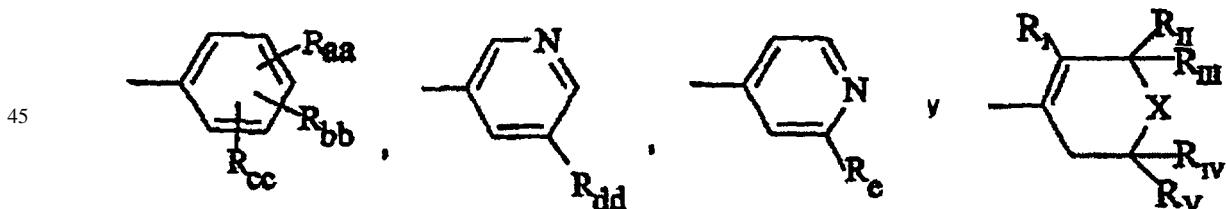
Antagonistas selectivos mGluR5 incluyen además compuestos de fórmula II



35 donde

R es hidrógeno o (C₁₋₄) alquil y

40 A es un grupo de fórmula



50 donde

R_{aa}, R_{bb} y R_{cc}, independientemente, son hidrógeno, (C₁₋₄)alquil, (C₁₋₄) alcoxi, hidroxi, hidroxi(C₁₋₄)alquil, ciano o halo,

55 R_{dd} es ciano o halo,

R_e es hidroxi, (C₁₋₄)alquil o (C₁₋₄)alcoxi,

60 R_I es hidrógeno o (C₁₋₄)alquil,

R_{II} y R_{III} cada uno son hidrógeno o forman juntos un grupo oxo, =CH-CN, =N-OH, =N-O-(C₁₋₄)alquil, =CH-PO₃[(C₁₋₄)alquil]₂ o =CH-CO-R_f donde R_f es (C₁₋₄)alcoxi o -NR_gR_h, R_g y R_h independientemente son hidrógeno, (C₁₋₄)alquil o fenil,

65 R_{IV} y R_V independientemente son hidrógeno, (C₁₋₄)alquil o fenil, y

X es (CH₂)_n, n siendo 0, 1 o 2,

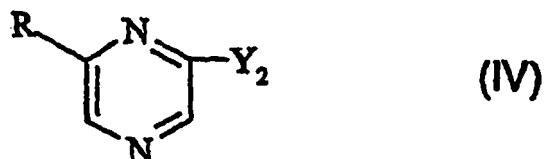
5 CHR_i , R_i siendo hidroxi, (C_{1-4}) alquil, (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi (C_{1-4}) alquil, (C_{1-4}) alcoxi (C_{1-4}) alquil, (C_{1-4}) alcoxicarbonil, carbamoil, (C_{1-4}) alquilcarbamoil, fenil, piridil, tienil o $(\text{R}_j, \text{R}_k)\text{N}-(\text{C}_{1-4})$ alquil, R_j es hidrógeno, o (C_{1-4}) alquil, (C_{1-4}) alcanoil o benzoil y R_k es hidrógeno o (C_{1-4}) alquil, o, si R_{II} y R_{III} cada uno es hidrógeno, X también puede ser NR_i , R_i siendo (C_{1-4}) alcoxi-carbonil, benziloxicarbonil, benzoil, tienil, (C_{1-4}) alcanoil, carbamoil, mono- o di (C_{1-4}) alquilcarbamoil o fenilcarbamoil, cualquier anillo de fenil en R_i siendo opcionalmente mono- o di sustituido por halo, ciano, (C_{1-4}) alquil o (C_{1-4}) alcoxi,

En forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de fórmula II pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III



15 Con un compuesto de fórmula IV



25 Donde R y A son como se describió arriba y uno de Y_1 y Y_2 es un grupo hidroxi reactivo esterificado, por ejemplo, trifluoromethylsulfoniloxi, o halógeno y el otro grupo- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}_3$, Y_3 es hidrógeno o un grupo metálico, donde cualquier grupo funcional puede ser protegido temporalmente, y recuperando el grupo resultante en base libre o adición de ácido en forma de sal.

30 Donde Y_3 es hidrógeno, la condensación es preferiblemente realizada de acuerdo al método de emparejamiento de Heck o Sonogashira. Donde Y_3 es un grupo metálico, tributilstannil es usado adecuadamente. Los materiales de comienzo de fórmulas III y IV son generalmente conocidos.

35 La actividad de los antagonistas mGluR5 como antipruríticos de acuerdo con la invención es evidenciada por ejemplo en un modelo de dermatosis por deficiencia de magnesio inducida en una rata. Esta dermatosis se caracteriza por una erupción transitoria eritematosa maculopapular asociado con una pruritis severa generalizada. Los animales se rascan y se muerden a si mismos causando excoriaciones y heridas en la cabeza y el tronco (Neckermann G., Bavandi A., Meingassner J.G., Br. J. Dermatol; 2000; 142:669-679) De acuerdo con este modelo, las ratas sin pelo (Ico:OFA hr/hr) obtenidas de Iffa Credo (Lyon, Francia) a una edad de 3 semanas son mantenidas con una dieta baja en magnesio (C10350, Altromin, Lage, Alemania) y agua desmineralizada. Después de la aparición de los síntomas, el compuesto en prueba es aplicado oralmente a 5 ratas por grupo en 5 días consecutivos. Animales control son tratados similarmente con solamente el vehículo. Eficacia es determinada por examen clínico y determinación semicuantitativa de lesiones de la piel. La intensidad y magnitud de la erupción eritematosa maculopapular es calificada con 0 (no presente) a 4 (cambios más severos, envolviendo todo el tronco). La intensidad del prurito es evaluada por la calificación de excoriaciones en la cabeza, hombros, abdomen lateral/ijada y tronco caudal dorsal con 0 (no presente), 1(algunas lesiones) o 3 (numerosas lesiones) resultando en una calificación máxima combinada de 12 por animal. Los animales son examinados diariamente por 7 días después del inicio del tratamiento.

50 En este modelo, se encuentra que los antagonistas mGluR5 inhiben signos de prurito en dosis diarias de alrededor de 1 a 100 mg/kg/día. Con 2-[2-(piridin-3-il)etinil]-6-metil-piridina, por ejemplo, tratamiento oral de 6 mg/kg/día inhibe signos de prurito en cambio enrojecimiento inflamatorio de la piel e infiltración no son inhibidos.

55 Además, la actividad de los antagonistas mGluR5 como antipruríticos es evidenciada en un modelo de picazón inducida en ratones por inyección de el agente prurítico Compuesto 48/80 (Sigma, Catalog No. C 2313). Dicho agente prurítico cuando es aplicado a la piel del ratón induce un comportamiento de rascado en el lugar de la inyección [Kuraishi *et al.*, European Journal of Pharmacology 275: 229-233 (1995)].

60 Se realizan experimentos en ratones C57BU6 hembra y macho adulto (25-30 g). Ratones individuales reciben el compuesto de prueba p.o. (un vehículo sólo para animales de control) 30 min. Antes de las inyecciones subcutáneas del agente prurítico mencionado arriba en la región dorsal del cuello y después son colocados en una caja transparente Perspex. Un máximo de 3 ratones son cercanamente y continuamente observados por un experimentador por 30 minutos después de la inyección. "Episodios de rascamiento" son definidos como rascamiento enfocado en el lugar de la inyección utilizando las patas traseras, y diferenciados del comportamiento de acicalamiento que también envuelve lamer y es sistemáticamente dirigido sobre todas las regiones del cuerpo. La duración del comportamiento de picazón es grabado utilizando un teclado conectado a 3 cronómetros.

65 En este modelo, se encuentra que los antagonistas mGluR5 disminuyen el número y la duración de los episodios de rascado inducidos por el agente prurítico a dosis de alrededor 1 a 100 mg/kg. 2-metil-6-feniletinil-piridina, por

ES 2 271 229 T3

ejemplo, disminuye significantemente la duración de los episodios de rascado inducidos por 30 $\mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ s.c. del agente prurítico siguiendo la administración oral de 3-30 mg/kg y 10-100 mg/kg respectivamente.

Estos resultados indican que los antagonistas mGluR5 son útiles en el tratamiento de condiciones pruríticas.

5

De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee:

- 10 a) el uso de un antagonista mGluR5 para el tratamiento de condiciones pruríticas;
- b) el uso de un antagonista mGluR5 en la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de condiciones pruríticas;
- c) una composición farmacéutica incorporando como ingrediente activo un antagonista mGluR5 para uso en el tratamiento de condiciones pruríticas;
- 15 d) un método para tratar condiciones pruríticas en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista mGluR5.

Para los nuevos usos de acuerdo con la invención, la dosis apropiada por supuesto variara dependiendo de, por 20 ejemplo, el compuesto utilizado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y severidad de la condición a tratar. Sin embargo, en general, resultados satisfactorios en animales son indicados por ser obtenidos en una dosis diaria de desde alrededor de 0.1 a 100 mg/kg peso corporal. En mamíferos mayores, por ejemplo humanos, una dosis diaria indicada es en el rango de alrededor 5 a 1000 mg de un compuesto para uso de acuerdo con la invención convenientemente administrado, por ejemplo, en dosis divididas de hasta 5 veces al día.

25

El antagonista mGluR5 puede ser administrado oralmente por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, por inyección intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intranasal o intradérmico, como también por aplicación epicutánea (por ejemplo, en una crema, ungüento, gel o solución) o por aplicación 30 transdérmico (por ejemplo, con un transportador liposoluble en un parche colocado sobre la piel), o por administración gastrointestinal (por ejemplo, con una cápsula o tableta). Las composiciones terapéuticas preferidas para inóculo y dosis variaran con la indicación clínica. El inóculo es típicamente preparado de una preparación seca de antagonista mGluR5 (por ejemplo, un polvo liofilizado) suspendiendo la preparación en un diluyente fisiológicamente aceptable tal como agua, salina, o salina amortiguada con fosfato.

35 Composiciones farmacéuticas que incorporan como agente activo un antagonista mGluR5 son administradas solas o en combinación con transportadores farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Transportadores farmacéuticos apropiados incluyen diluyentes sólidos inertes o rellenos, soluciones estériles acuosas, y varios solventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando el antagonista mGluR5 con el transportador farmacéuticamente aceptable son entonces administradas fácilmente en un variedad de formas de 40 dosis tales como tabletas, pastillas, jarabes, soluciones inyectables, y similares. Estos transportadores farmacéuticos pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como sabores, enlazantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para propósitos de administración oral, tabletas conteniendo varios excipientes como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio son utilizados junto con varios desintegrantes tales como almidón, y preferiblemente almidón de patata o tapioca, ácido algínico, y ciertos silicatos complejos, junto con agentes de enlazamiento tales 45 como polivinilpirrolidona, sucrosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son comúnmente útiles para propósitos de tableteado. Composiciones sólidas de un tipo similar también pueden ser utilizadas como rellenos en sal y cápsulas duras llenas de gelatina. Materiales preferidos para este propósito incluyen lactosa o azúcar de leche y glicol polietilenos de alto peso molecular. Cuando 50 suspensiones acuosas de elixires son deseadas para administración oral, el antagonista mGluR5 activo es combinado con varios agentes endulzantes o saborizantes, materia coloreada de colorantes, y si es deseado, agentes emulsificantes o de suspensión, junto con diluyentes como agua, etanol glicol propileno, glicerina y combinaciones del mismo.

55 Para administración parenteral, se utilizan soluciones del antagonista mGluR5 en aceite de ajonjolí o de maní o en un glicol polipropileno acuoso, al igual que soluciones salinas acuosas estériles de correspondientes sales metálicas solubles en agua farmacéuticamente aceptables. Tal solución acuosa debe ser apropiadamente amortiguada si es necesario y el diluyente líquido primero hecho isotónico con suficiente salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente apropiadas para inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios estériles acuosos utilizados son todos fácilmente obtenibles por técnicas estándar bien conocidas para aquellos hábiles en la técnica. Adicionalmente, es posible administrar los compuestos mencionados típicamente (por ejemplo, 60 a través de un catéter) utilizando una solución apropiada adecuada para el propósito en mano.

65 Modalidades adicionales de la invención proveen artículos de manufactura que contienen insertos de empaques con instrucciones para uso terapéutico, material de empacado y una formulación de uno o más de los antagonistas mGluR5 que contienen composiciones farmacéuticas. Las instrucciones para uso comúnmente identificaran administrar el antagonista mGluR5 para aliviar uno o más síntomas de una disfunción teniendo un dolor y/o un compuesto de ansiedad. El artículo de fabricación también comúnmente contendrá una etiqueta indicando el compuesto, o composición, y su uso para aliviar uno o más síntomas asociados con la disfunción del sujeto.

ES 2 271 229 T3

El método para tratar condiciones pruríticas de acuerdo con la invención pretende consistir en un método para proporcionar a un sujeto en necesidad del mismo una preparación farmacéutica de antagonista mGluR5 con el objetivo de tratar o prevenir uno o más síntomas de una disfunción que tiene un componente prurítico. El método en materia incluye administrar la preparación a un paciente i) antes que la disfunción haya sido diagnosticada, por ejemplo, 5 protocolos profilácticos administrados con el objetivo de prevenir el desarrollo de la disfunción, como también, ii) después que la disfunción ha sido diagnosticada, por ejemplo, protocolos terapéuticos.

De acuerdo con dicho método para el tratamiento de condiciones pruríticas el antagonista mGluR5 es introducido en la estructura de cualquier forma medicinal o composición. Es utilizando como un agente solitario de medicación o 10 en combinación con otras preparaciones medicinales. Como las farmacocinéticas y farmacodinámicas del antagonista mGluR5 van a variar en diferentes pacientes, el método más preferido para alcanzar una concentración terapéutica en un tejido es gradualmente escalar la dosis y monitorear los efectos clínicos. La dosis inicial, para tal régimen terapéutico de dosis escalonadas, va a depender de la vía de administración.

15 Administraciones transdérmicas y epicutáneas son rutas preferidas de administración. Para administración transdérmico, el antagonista mGluR5 puede ser administrado en cualquier líquido convencional o composición sólida farmacéutica transdérmico, por ejemplo, como descrita en Remington's Pharmaceutical Sciences 16th Edition Mack; Sucker, Fuchs y Spieser, Pharmazeutische Technologie 1st Edition, Springer y en GB 2098865 A o DOS 3212053.

20

25

30

35

40

45

50

55

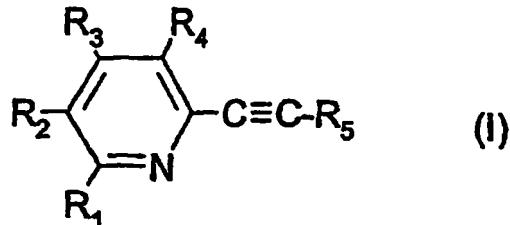
60

65

REIVINDICACIONES

1. El uso de un antagonista mGluR5 en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de 5 condiciones pruríticas.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antagonista mGluR5 es un compuesto de fórmula I



donde

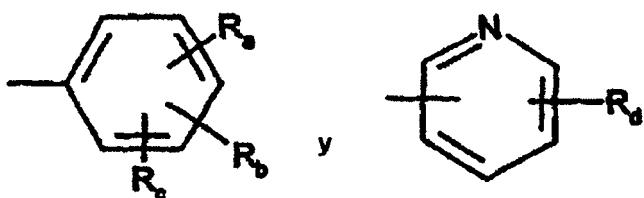
20 R1 es hidrógeno, (C₁₋₄) alquil, (C₁₋₄)alcoxi, ciano, etinil o di(C₁₋₄)alquilamino,

25 R2 es hidrógeno, hidroxi, carboxi, (C₁₋₄) alcoxcarbonil, di(C₁₋₄)alquilaminometil, 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il-carboxi, 4-t-butiloxicarbonil-piperazin-1-il-carboxi, 4-(4-azido-2-hidroxibenzoil)-piperazin-1-il-carboxi o 4-(4-azido-2-hidroxi-3-yodo-benzoil)-piperazin-1-il-carboxi,

30 R3 es hidrógeno, (C₁₋₄) alquil, carboxi, (C₁₋₄)alcoxcarbonil, (C₁₋₄)alquilcarbamoil, hidroxi(C₁₋₄)alquil, di(C₁₋₄)alquilaminometil, morfolinocarbonil o 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il-carboxi,

35 R4 es hidrógeno, hidroxi, carboxi, (C₂₋₅)alcanoiloxi, (C₁₋₄)alcoxcarbonil, amino (C₁₋₄)alcoxi, di(C₁₋₄)alquilamino (C₁₋₄)alcoxi, di(C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₄)alquil o hidroxi(C₁₋₄)alquil, y

40 R5 es un grupo de fórmula



donde

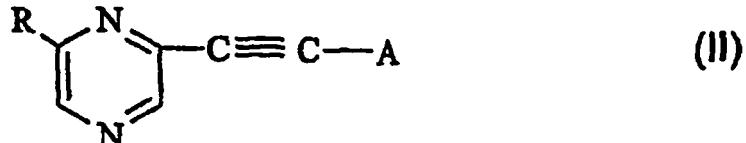
45 R_a y R_b independientemente son hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, (C₁₋₄)alquil, (C₁₋₄)alcoxi, trifluorometil, trifluorometoxi o (C₂₋₅)alquinil, y

50 R_c es hidrógeno, fluoruro, fluoruro, bromuro, hidroxi (C₁₋₄)alquil, (C₂₋₅)alcanoiloxi, (C₁₋₄)alcoxi o ciano, y

55 R_d es hidrógeno, halógeno o (C₁₋₄)alquil,

En forma libre o en forma de una sal farmacéutica aceptable.

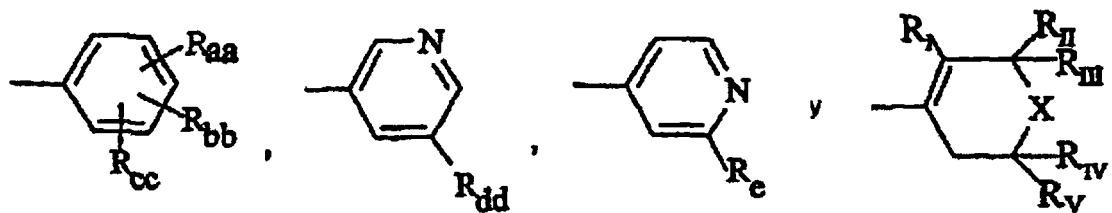
55 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antagonista mGluR5 es un compuesto de fórmula II



donde

65 R es hidrógeno o (C₁₋₄) alquil y

A es un grupo de fórmula



10 donde

5 R_{aa} , R_{bb} y R_{cc} , independientemente, son hidrógeno, (C_{1-4}) alquil, (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquil, ciano o halo,

15 R_{dd} es ciano o halo,

R_e es hidroxi, (C_{1-4}) alquil o (C_{1-4}) alcoxi,

20 R_I es hidrógeno o (C_{1-4}) alquil,

20 R_{II} y R_{III} cada uno son hidrógeno o forman juntos un grupo oxo, $=CH-CN$, $=N-OH$, $=N-O-(C_{1-4})$ alquil, $=CH-PO_3[(C_{1-4})alquil]_2$ o $=CH-CO-R_f$ donde R_f es (C_{1-4}) alcoxi o $-NR_gR_h$, R_g y R_h independientemente siendo hidrógeno, (C_{1-4}) alquil o fenil,

25 R_{IV} y R_V independientemente son hidrógeno, (C_{1-4}) alquil o fenil, y

X es $(CH_2)_n$, siendo n 0, 1 o 2,

30 CHR_i , R_i es hidroxi, (C_{1-4}) alquil, (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi (C_{1-4}) alquil, (C_{1-4}) alcoxi (C_{1-4}) alquil, (C_{1-4}) alcoxicarbonil, carbamoil, (C_{1-4}) alquilcarbamoil, fenil, piridil, tienil o $(R_j, R_k)N^-(C_{1-4})$ alquil, R_j siendo hidrógeno, o (C_{1-4}) alquil, (C_{1-4}) alcanoil o benzoil y R_k es hidrógeno o (C_{1-4}) alquil, o, si R_{II} y R_{III} cada uno es hidrógeno, X también puede ser

35 NR_l , R_l siendo (C_{1-4}) alcoxi-carbonil, benziloxicarbonil, benzoil, tienil, (C_{1-4}) alcanoil, carbamoil, mono- o di (C_{1-4}) alquilcarbamoil o fenilcarbamoil, cualquier anillo de fenil en R_l siendo opcionalmente mono- o di sustituido por halo, ciano, (C_{1-4}) alquil o (C_{1-4}) alcoxi,

en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

40 4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antagonista mGluR5 es 2-[2-(piridina-3-il)etinil]-6-metil-piridina, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

45

50

55

60

65