

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-517947

(P2004-517947A)

(43) 公表日 平成16年6月17日(2004.6.17)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/44	A 6 1 K 31/44	4 C 0 8 4
A 6 1 P 17/04	A 6 1 P 17/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
// C 0 7 D 213/53	C 0 7 D 213/53	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁)		

(21) 出願番号	特願2002-562330 (P2002-562330)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成14年2月6日 (2002.2.6)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月22日 (2003.7.22)		スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/001250		ユトラーセ 3 5
(87) 国際公開番号	W02002/062323	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成14年8月15日 (2002.8.15)		弁理士 青山 稜
(31) 優先権主張番号	0103045.1	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成13年2月7日 (2001.2.7)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100064610
(81) 指定国	EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)		弁理士 中嶋 正二
	, EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, N	(74) 代理人	100072730
	L, PT, SE, TR) , AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ		弁理士 小島 一晃
	, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, G	(72) 発明者	ファブリツィオ・ガスパリーニ
	D, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,		スイス、ツェーハー 4 4 1 5 ラウゼン、
	LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE		ヴァイヤーホーフシュトラーセ 1 0 番
	, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 そう痒状態の処置のための M G L U R 5 アンタゴニストの使用

(57) 【要約】

本発明は、そう痒状態の処置のための m G l u R 5 アンタゴニスト受容体アンタゴニストの使用を提供する。

## 【特許請求の範囲】

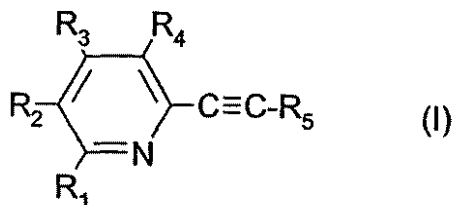
## 【請求項 1】

そう痒状態の治療のための m G l u R 5 アンタゴニストの使用。

## 【請求項 2】

m G l u R 5 アンタゴニストが、遊離の形態または薬学的に許容される塩の形態の、式 I

## 【化 1】



10

〔式中、

R<sub>1</sub> は、水素、(C<sub>1</sub>-4)アルキル、(C<sub>1</sub>-4)アルコキシ、シアノ、エチニルまたはジ(C<sub>1</sub>-4)アルキルアミノであり、

R<sub>2</sub> は、水素、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub>-4)アルコキシカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-4)アルキルアミノメチル、4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-1-イル-カルボキシ、4-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペラジン-1-イル-カルボキシ、4-(4-アジド-2-ヒドロキシベンゾイル)-ピペラジン-1-イル-カルボキシまたは4-(4-アジド-2-ヒドロキシ-3-ヨード-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル-カルボキシであり、

20

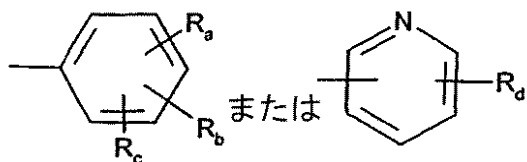
R<sub>3</sub> は、水素、(C<sub>1</sub>-4)アルキル、カルボキシ、(C<sub>1</sub>-4)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>-4)アルキルカルバモイル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-4)アルキル、ジ(C<sub>1</sub>-4)アルキルアミノメチル、モルホリノカルボニルまたは4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-1-イル-カルボキシであり、

R<sub>4</sub> は、水素、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>2</sub>-5)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>-4)アルコキシカルボニル、アミノ(C<sub>1</sub>-4)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>-4)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-4)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>-4)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-4)アルキルまたはヒドロキシ(C<sub>1</sub>-4)アルキルであり、そして

30

R<sub>5</sub> は、式

## 【化 2】



(式中、

R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub>-4)アルキル、(C<sub>1</sub>-4)アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは(C<sub>2</sub>-5)アルキニルであり、そして

40

R<sub>c</sub> は水素、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-4)アルキル、(C<sub>2</sub>-5)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>-4)アルコキシまたはシアノであり、そして

R<sub>d</sub> は水素、ハロゲンまたは(C<sub>1</sub>-4)アルキルである。)

の基である。]

で示される化合物である、請求項 1 に記載の使用。

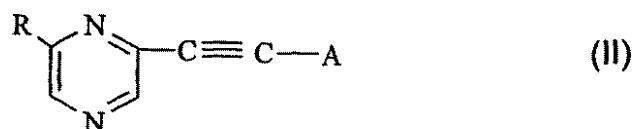
## 【請求項 3】

m G l u R 5 アンタゴニストが、遊離の形態または薬学的に許容される塩の形態の、式 I

50

I

【化3】

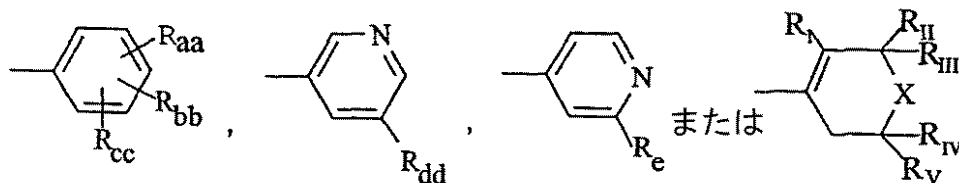


{ 式中、

R は、水素または ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキルであり、そして

A は、式

【化4】



{ 式中、

R<sub>aa</sub>、R<sub>bb</sub> および R<sub>cc</sub> は、独立して、水素、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキル、( C<sub>1</sub> - 4 )アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキル、シアノまたはハロゲンであり、R<sub>dd</sub> は、シアノまたはハロゲンであり、R<sub>e</sub> は、ヒドロキシ、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキルまたは ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルコキシであり、R<sub>I</sub> は、水素または ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキルであり、R<sub>II</sub> および R<sub>III</sub> は、それぞれ、水素であるか、または一体となってオキシ、= CH- CN、= N - OH、= N - O - ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキル、= CH - PO<sub>3</sub> [ ( C<sub>1</sub> - 4 )アルキル ]<sub>2</sub> または = CH - CO - R<sub>f</sub> [ 式中、R<sub>f</sub> は ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルコキシまたは -NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub> (ここで、R<sub>g</sub> および R<sub>h</sub> は独立して水素、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキルまたはフェ

ニルである。 ) である。 ] を形成し、

R<sub>IV</sub> および R<sub>V</sub> は、独立して水素、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキルまたはフェニルであり、そし

て

X は ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> (ただし、n は 0、1 または 2 である。 )、CHR<sub>i</sub>、(ただし、R<sub>i</sub> はヒドロキシ、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキル、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルコキシ、ヒドロキシ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキル、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルコキシ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキル、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルコキシカルボニル、カルバモイル、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキルカルバモイル、フェニル、ピリジル、チエニルまたは ( R<sub>j</sub>, R<sub>k</sub> ) N - ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキルであり、ここで、R<sub>j</sub> は水素、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキル、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルカノイルもしくはベンゾイルであり、そして、R<sub>k</sub> は水素または ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキルである。 ) であるか、あるいは、もし、R<sub>II</sub> および R<sub>III</sub> がそれぞれ水素であれば、X は、また、NR<sub>1</sub> [ただし、R<sub>1</sub> は ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルコキシ - カルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、チエニル、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルカノイル、カルバモイル、モノ -もしくはジ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキルカルバモイルまたはフェニルカルバモイル(ここで、R<sub>1</sub> における任意のフェニル環は、所望によりハロゲン、シアノ、( C<sub>1</sub> - 4 ) アルキルもしくは ( C<sub>1</sub> - 4 ) アルコキシでモノ - またはジ置換されている。 ] であり得る。 ] の基

である。 }

で示される化合物である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

m G l u R 5 アンタゴニストが、遊離の形態または薬学的に許容される塩の形態の、2 -

[ 2 - (ピリジン - 3 - イル) エチニル ] - 6 - メチル - ピリジンである、請求項 1 に記

載の使用。

10

20

30

40

50

## 【請求項5】

そう痒状態の処置における使用のための医薬組成物の製造におけるmGluR5アンタゴニストの使用。

## 【請求項6】

そう痒状態の処置における使用のための、活性成分としてmGluR5アンタゴニストを含む医薬組成物。

## 【請求項7】

そう痒状態の処置方法であって、該処置を必要とする対象において、治療上有効量のmGluR5アンタゴニストを該対象に投与することを含む方法。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【0001】

本発明は、代謝調節型グルタメート受容体(mGluR)にてアンタゴニスト活性を有する化合物の新規医薬的使用に関する。

## 【0002】

グルタメートは、イオンチャネル型グルタメート受容体を介して作用する中枢神経系における主要な興奮性伝達物質である。また、それは、mGluRを介して、活性化調節経路においても主要な役割を果たす。

## 【0003】

アミノ酸配列相同性、アゴニスト薬理学および形質導入メカニズムとの共役(coupling)に基づいて、現在知られている8つのmGluRのサブタイプは、3つのグループに分類される。グループIの受容体(mGluR1およびmGluR5)は、ホスホイノシチドの加水分解および細胞内Ca<sup>++</sup>レベルの上昇をもたらすホスホリパーゼCの刺激に共役し、そして、いくつかの発現系においては、イオンチャネル、例えばK<sup>+</sup>チャネル、Ca<sup>++</sup>チャネル、非選択的カチオンチャネルまたはNMDA受容体の調節に共役することが示されている。グループIIの受容体(mGluR2およびmGluR3)およびグループIIIの受容体(mGluR4、6、7および8)は、アデニル酸シクラーゼと負に共役し、哺乳動物において異種構造として発現した場合にcAMP形成を阻害すること、および、アフリカツメガエルの卵母細胞および小脳中の単極ブラシ細胞(unipolar brush cell)におけるGタンパク質活性化内部調節カリウムチャネルと共役すること、が示されている。

20

30

## 【0004】

該mGluRは、mGluRサブタイプを区別しない化合物での研究に大きく基づいた、多くの神経学的および精神医学的障害のための、可能性のある重要な治療的標的と関係がある(概説のため、Knopfeletal., J. Med. Chem. 38, 1417-26, 1995; ConnandPin, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37, 205-37, 1997を参照)。特に、グループImGluRに関して、個々の受容体サブタイプの役割の解明は、強力、全身的活性、サブタイプ選択的化合物の欠如によりかなり妨げられてきた。

## 【0005】

本発明にしたがって、予期せぬことに、mGluR5アンタゴニスト、特に選択的mGluR5アンタゴニストが、そう痒状態の極めて効果的な処置を提供することが見出された。

40

## 【0006】

これらの知見は、ヒトおよびラットmGluR5のアンタゴニスト(選択的mGluR5アンタゴニスト)として高度の選択性および親和性を示す化合物で行われた実験に基づく。本明細書において使用される選択的mGluR5アンタゴニストとは、典型的に、mGluR1受容体よりもmGluR5の方が約100倍高い活性、好ましくは約200倍高い活性、および最も好ましくは約400倍高い活性を示す。

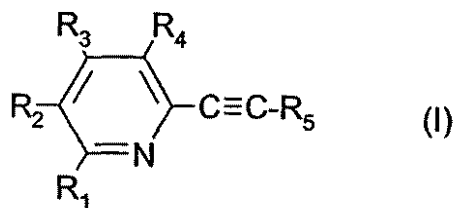
## 【0007】

選択的mGluR5アンタゴニストは、遊離の形態または薬学的に許容される塩の形態の

50

、 2 - アリールアルケニル - 、 2 - ヘテロアリールアルケニル - 、 2 - アリールアルキニル - 、 2 - ヘテロアリール - アルキニル - 、 2 - アリールアゾ - および 2 - ヘテロアリールアゾ - ピリジン、さらに特に 6 - メチル - 2 - (フェニルアゾ) - 3 - ピリジノール、(E) - 2 - メチル - 6 - スチリル - ピリジンおよび式 I

【化 1】



10

〔式中、

$R_1$  は、水素、(C<sub>1</sub> - 4)アルキル、(C<sub>1</sub> - 4)アルコキシ、シアノ、エチニルまたはジ(C<sub>1</sub> - 4)アルキルアミノであり、

$R_2$  は、水素、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub> - 4)アルコキシカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - 4)アルキルアミノメチル、4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル - カルボキシ、4 - tert - ブチルオキシカルボニル - ピペラジン - 1 - イル - カルボキシ、4 - (4 - アジド - 2 - ヒドロキシベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル - カルボキシまたは 4 - (4 - アジド - 2 - ヒドロキシ - 3 - ヨード - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル - カルボキシであり、

20

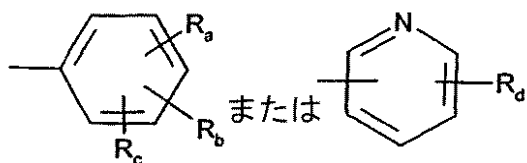
$R_3$  は、水素、(C<sub>1</sub> - 4)アルキル、カルボキシ、(C<sub>1</sub> - 4)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub> - 4)アルキルカルバモイル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 4)アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - 4)アルキルアミノメチル、モルホリノカルボニルまたは 4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル - カルボキシであり、

$R_4$  は、水素、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>2</sub> - 5)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub> - 4)アルコキシカルボニル、アミノ(C<sub>1</sub> - 4)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> - 4)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - 4)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> - 4)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - 4)アルキルまたはヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 4)アルキルであり、そして

30

$R_5$  は、式

【化 2】



〔式中、

$R_a$  および  $R_b$  は、独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub> - 4)アルキル、(C<sub>1</sub> - 4)アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは(C<sub>2</sub> - 5)アルキニルであり、そして

40

$R_c$  は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 4)アルキル、(C<sub>2</sub> - 5)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub> - 4)アルコキシまたはシアノであり、そして

$R_d$  は、水素、ハロゲンまたは(C<sub>1</sub> - 4)アルキルである。)の基である。]

で示される化合物を含む。

【0008】

さらに特に、該知見は、2 - [2 - (ピリジン - 3 - イル)エチニル] - 6 - メチル - ピリジン、2 - メチル - 6 - (フェニルエチニル) - ピリジンおよび 2 - (3 - フルオロ - フェニルエチニル) - 6 - メチルピリジンを含む化合物で行われた実験に基づく。

50

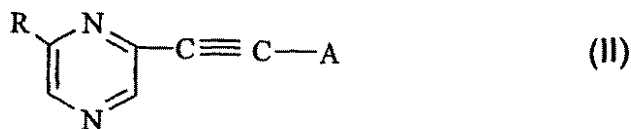
## 【 0 0 0 9 】

式 I の化合物、それらの製造および選択的 m G l u R 5 アンタゴニストとしてのそれらの使用は、例えば、W O 9 9 / 0 2 4 9 7 において開示されている。

## 【 0 0 1 0 】

選択的 m G l u R 5 アンタゴニストは、さらに、遊離の形態または薬学的に許容される塩の形態の、式 I I

## 【 化 3 】



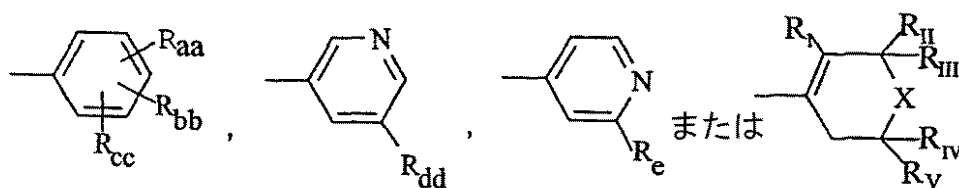
10

{ 式中、

R は、水素または ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキルであり、そして

A は、式

## 【 化 4 】



20

{ 式中、

R <sub>a a</sub>、R <sub>b b</sub> および R <sub>c c</sub> は、独立して、水素、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキル、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキル、シアノまたはハロゲンであり、

R <sub>d d</sub> は、シアノまたはハロゲンであり、

R <sub>e</sub> は、ヒドロキシ、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキルまたは ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルコキシであり、

R <sub>I</sub> は、水素または ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキルであり、

R <sub>I I</sub> および R <sub>I I I</sub> は、それぞれ、水素であるか、または一体となってオキシ、= C H - C N、= N - O H、= N - O - ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキル、= C H - P O <sub>3</sub> [ ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキル ] <sub>2</sub> または = C H - C O - R <sub>f</sub> [ 式中、R <sub>f</sub> は ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルコキシまたは - N R <sub>g</sub> R <sub>h</sub> (ここで、R <sub>g</sub> および R <sub>h</sub> は独立して水素、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキルまたはフェニルである。) である。 ] を形成し、

R <sub>I V</sub> および R <sub>V</sub> は、独立して水素、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキルまたはフェニルであり、そして

X は ( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> (ただし、n は 0、1 または 2 である。)、

C H R <sub>i</sub>、(ただし、R <sub>i</sub> はヒドロキシ、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキル、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルコキシ、ヒドロキシ ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキル、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルコキシ ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキル、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルコキシカルボニル、カルバモイル、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキルカルバモイル、フェニル、ピリジル、チエニルまたは ( R <sub>j</sub>、R <sub>k</sub> ) N - ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキルであり、ここで、R <sub>j</sub> は水素、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキル、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルカノイルもしくはベンゾイルであり、そして、R <sub>k</sub> は水素または ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキルである。) であるか、あるいは、もし、R <sub>I I</sub> および R <sub>I I I</sub> がそれぞれ水素であれば、

X は、また、N R <sub>1</sub> [ただし、R <sub>1</sub> は ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルコキシ - カルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、チエニル、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルカノイル、カルバモイル、モノ - もしくはジ ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキルカルバモイルまたはフェニルカルバモイル (ここで、R <sub>1</sub> における任意のフェニル環は、所望によりハロゲン、シアノ、( C <sub>1</sub> - 4 ) アルキルもしくは ( C <sub>1</sub> - 4 ) アルコキシでモノ - またはジ置換されている。) であり得る。 ] の基である。 }

50

で示される化合物を含む。

【0011】

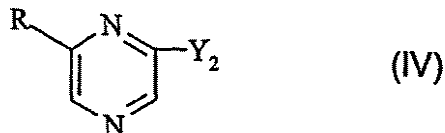
式 I I の化合物は、式 I I I

【化5】



の化合物を、式 I V

【化6】



10

〔式中、RおよびAは上に記載したものであり、そして $Y_1$  および $Y_2$  の一方は反応性エステル化ヒドロキシ基、例えばトリフルオロ-メチルスルホニルオキシ、またはハロゲンであり、そして他方は $-C \equiv C - Y_3$  (ここで、 $Y_3$  は水素または金属基である。)である。〕

で示される化合物と反応させ、任意の官能基を一時的に保護し、そして得られた基を遊離塩基または酸付加塩の形態で回収することにより製造され得る。

【0012】

20

$Y_3$  が水素である場合、該縮合は、好ましくはH e c kまたはS o n o g a s h i r aカップリング法にしたがって行われる。 $Y_3$  が金属基である場合、トリブチルスタニルが好ましくは使用される。式 I I IおよびI Vの出発物質は、一般に、既知である。

【0013】

本発明にしたがう抗そう痒剤としてのm G l u R 5アンタゴニストの活性は、ラットにおけるマグネシウム欠乏誘発皮膚病のモデルにおける例で明らかにされる。この皮膚病は、重度の広汎性そう痒に関連する一過性の紅斑性斑状丘疹状発疹 ( e r y t h e m a t o u s m a c u l o p a p u l a r r a s h ) により特徴付けられる。該動物は自らをひっかきそして噛み、頭および体躯に擦り傷および損傷が起こる ( N e c k e r m a n n G . , B a v a n d i A . , M e i n g a s s n e r J . G . , B r . J . D e r m a t o l ; 2000 ; 142 : 669 679 ) 。このモデルにしたがって、3週齢のI f f a C r e d o ( L y o n , F r a n c e ) から購入した雄性ヘアレスラット ( I c o : O F A h r / h r ) を、マグネシウムの少ない食餌 ( C 1 0 3 5 0 , A l t r o m i n , L a g e , G e r m a n y ) および脱ミネラル水で維持する。発症後、5日連続で、各グループごとに5匹のラットに試験化合物を経口投与する。対照動物を同様にビヒクルのみで処置する。効力を、臨床試験および皮膚損傷の半定量的評価により評価する。紅斑性斑状丘疹状発疹の強度および程度を0 ( 表れず ) から4 ( もっとも重度の変化、体躯全体にわたって ) で採点する。そう痒の強度を、0 ( 表れず ) 、1 ( ほとんど損傷なし ) または3 ( 多くの損傷 ) を用いて、頭、肩、側腹部 / 横腹および背尾部の採点をすると、各動物ごとに、合計の最大の点数が12となる。動物は、処置の開始後の7日間、毎日試験する。

30

40

【0014】

本モデルにおいて、m G l u R 5アンタゴニストは約1 ~ 約100 m g / k g / 日の1日投与量でそう痒の兆候を阻害することが見出される。例えば、2 - [ 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) エチニル ] - 6 - メチル - ピリジンの6 m g / k g / 日の経口的処置により、炎症性皮膚発赤 ( r e d d e n i n g ) および湿潤は阻害されないが、そう痒の兆候は阻害される。

【0015】

さらに、抗そう痒剤としてのm G l u R 5アンタゴニストの活性は、そう痒剤であるC o m p o u n d 4 8 / 8 0 ( S i g m a , C a t a l o g N o . C 2 3 1 3 ) の注射によってマウスにおいて誘発されたかゆみのモデルで証明される。マウスの皮膚に適用された当

50

該そう痒剤は、注入部位でひっかき行動を誘発する [Kuraishi et al., European Journal of Pharmacology 275: 229-233 (1995)]。

【0016】

実験を、成体雌性または雄性 C57BL/6 マウス (25 ~ 30 g) で実施する。個々のマウスに、背首部 (dorsal neck region) への上述のそう痒剤の皮下注射の 30 分前に、経口で試験化合物 (対照の動物にはビヒクルのみ) を投与し、次いで、透明な Perspex ボックス中に置く。注射後の 30 分間、最大 3 匹のマウスが実験者により嚴重かつ連続的に観察される。「ひっかき事象 (scratching episode)」とは、後肢を使って注射部位に焦点を当てたひっかきとして定義され、そしてなめることを含みそしてすべての体の領域にわたって全身的に指向される毛づくろい行動と区別される。かゆみ行動 (itch behaviour) の持続時間を、3 つのストップウォッチ (stop clock) と接続したキーボードを使用することにより記録する。

10

【0017】

本モデルにおいて、mGluR5 アンタゴニストは、約 1 ~ 100 mg/kg の投与量で、そう痒剤により誘発されたひっかき事象の回数および持続時間を減少させることが見出される。例えば、2-メチル-6-フェニルエチニル-ピリジンは、30 µg/10 µl のそう痒剤の皮下注射により誘発されるひっかき事象の持続時間を、それぞれ、その後の 3 ~ 30 mg/kg および 10 ~ 100 mg/kg の経口投与により、有意に減少させる。

20

【0018】

これらの結果は、mGluR5 アンタゴニストがそう痒状態の処置において有用であることを示している。

【0019】

上記にしたがって、本発明は、

- a) そう痒状態の処置のための mGluR5 アンタゴニストの使用；
- b) そう痒状態の処置のための医薬組成物の製造における mGluR5 アンタゴニストの使用；
- c) そう痒状態の処置における使用のための、活性成分として mGluR5 アンタゴニストを含む医薬組成物；
- d) そう痒状態の処置方法であって、このような処置を必要とする対象において、治療上有効量の mGluR5 アンタゴニストを該対象に投与することを含む方法、を提供する。

30

【0020】

本発明にしたがう新規使用に関して、適用される投与量は、もちろん、例えば使用される化合物、宿主、投与様式ならびに処置されるべき症状の性質および重症度に依存して変動する。しかしながら、一般に、動物における満足な結果が、約 0.1 ~ 約 100 mg/kg (体重) の 1 日投与量で得られることが示されている。比較的大きい哺乳動物、例えばヒトにおいて、適用される 1 日投与量は、例えば 1 日 5 回までの分割投与で簡便には投与される本発明にしたがう使用のための、約 5 ~ 約 1000 mg の化合物の範囲である。

40

【0021】

mGluR5 アンタゴニストは、例えば錠剤またはカプセル剤の形態で経口的に、または例えば静脈内、腹膜内、筋肉内、皮下、経鼻または皮内注入により非経腸的に、ならびに皮膚上への適用 (例えばクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤または溶液剤で) により、または皮内への適用 (例えば、皮膚上のパッチ中の脂溶性担体で)、または胃腸送達 (例えばカプセル剤または錠剤で) により、送達され得る。投与形態 (inocula) のための好適な治療用組成物および投与量は、臨床適用に応じて変動する。該投与形態は、典型的に、乾燥した mGluR5 アンタゴニスト製剤 (例えば、凍結乾燥粉末) から、水、生理食塩水またはリン酸緩衝性生理食塩水のような生理学的に許容される希釈剤中で該製剤を懸濁させることにより調製される。

50



## 【0022】

活性成分としてmG1uR5アンタゴニストを含む医薬組成物は、単回投与または複数回投与のどちらかで、単独または薬学的に許容される担体と組み合わせて投与される。適当な医薬担体には、不活性固体希釈剤または充填剤、滅菌水性溶液、およびさまざまな非毒性有機溶媒が含まれる。次いで、mG1uR5アンタゴニストを薬学的に許容される担体と組み合わせることにより形成された医薬組成物は、錠剤、ロゼンジ剤、シロップ剤、注射可能な溶液などのような種々の投与形態で容易に投与される。これらの医薬担体は、所望により、香料、結合剤、賦形剤などのような追加的な成分を含み得る。

## 【0023】

したがって、経口投与の目的で、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムのような種々の賦形剤を含む錠剤が、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチンおよびアラビアゴムのような結合剤とともに、デンプン、好ましくはジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、およびある種の複合シリカ (complex silica) のような崩壊剤と使用される。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクのような滑沢剤は、しばしば、錠剤化の目的のために有用である。類似の種類の実体組成物は、また、塩および硬ゼラチンカプセル中の充填剤として使用され得る。この目的のために好ましい材料には、ラクトースすなわち乳糖および高分子量のポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁液のエリキシル剤が経口投与のために望まれる場合には、活性mG1uR5アンタゴニストは、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびそれらの組み合わせのような希釈剤とともに、さまざまな甘味剤または矯味剤、着色剤、および所望により乳化剤または懸濁化剤と組み合わせられる。

## 【0024】

非経腸投与のために、ゴマまたはピーナッツ油中または水性プロピレングリコール中のmG1uR5アンタゴニストの溶液、ならびに対応する水溶性の薬学的に許容される金属塩の、滅菌水性生理食塩水が、使用される。このような水性溶液は、必要ならば適当に緩衝化され、そして液体希釈剤は、最初に、十分量の生理食塩水またはグルコースで等張化されなければならない。これら特定の水性溶液は、とりわけ静脈内、筋肉内、皮下および腹膜内注射に適している。使用される滅菌水性媒体は、すべて、当業者に周知の標準的技術により容易に入手可能である。さらに、手近な目的に適した適当な溶液を用いて前述の化合物を局所的に（例えば、装着されたカテーテルを經由して）投与することが可能である。

## 【0025】

本発明のさらなる実施態様により、治療的使用のための指導を書いた添付文書 (package insert)、パッケージ材および医薬組成物を含む1またはそれ以上のmG1uR5アンタゴニストの製剤を含む製品 (article of manufacture) が提供される。使用のための指導は、通常、疼痛および/または不安要素を有する1またはそれ以上の機能不全の症候を改善するためにmG1uR5アンタゴニストを投与することに関係する。製品は、通常、該化合物、または組成物および該対象の機能不全に関連する1またはそれ以上の症候を改善するためのその使用を示すラベルも含む。

## 【0026】

本発明にしたがうよう痒状態の処置方法は、そう痒状態構成要素を有する機能不全の1またはそれ以上の症候を処置または予防する目的で、それを必要とする対象に、mG1uR5アンタゴニストの医薬製剤を送達する方法を意味することを意図する。該方法は、i) 該機能不全が診断される前に（例えば機能不全の進行を予防する目的で送達される予防的プロトコール）、ならびにii) 機能不全が診断された後に（例えば治療的プロトコール）、該製剤を患者に送達することを含む。

## 【0027】

そう痒状態を処置するための該方法にしたがって、mG1uR5アンタゴニストは、任意の医薬形態または組成物の構造に導入される。それは、単独の医薬として、または他の医

10

20

30

40

50

薬製剤と組み合わせて使用される。mGluR5アンタゴニストの薬物動態 (pharmacokinetics) および薬物強度 (pharmacodynamics) は異なる患者において変動するので、組織における治療的濃度を達成する最も好ましい方法は、投与量を徐々に増やし、そして臨床効果をモニターすることである。このような漸増的治療法のための最初の投与量は、投与経路に依存する。

【0028】

経皮および皮内投与は、好適な投与経路である。経皮投与に関して、mGluR5アンタゴニストは、任意の通常の液体または固体経皮医薬組成物で、例えば Remington's Pharmaceutical Sciences 16th Edition Mack; Sucker, Fuchs and Spieser, Pharmazeutische Technologie 1st Edition, Springer および GB 2098865 A または DOS 3212053 において記載されたように投与され得る。これらの内容を引用により本明細書中に包含させる。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
15 August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/062323 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/00**, 6BN (GB); MEINGASSNER, Josef, Gottfried [AT/AT]; 31/44, 31/495, 31/444, A61P 17/04 Max Margules Weg 10, A-2380 Perchtoldsdorf (AT).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/01250 (74) Agent: **BECKER, Konrad**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CII-4002 Basel (CH).
- (22) International Filing Date: 6 February 2002 (06.02.2002)
- (25) Filing Language: English (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) Publication Language: English (84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR).
- (30) Priority Data: 0103045.1 7 February 2001 (07.02.2001) GB
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CII-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors: and (75) Inventors/Applicants (for US only): **GASPARINI, Fabrizio** [CH/CH]; Weihenhofstrasse 10, CH-4415 Lausen (CH); **URBAN, Laszlo** [GB/GB]; c/o The Novartis Institute for Medical Sciences, 5, Gower Place, London, WC1E
- Published:**  
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/062323 A2

(54) Title: USE OF MGLUR5 ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF PRURITIC CONDITIONS

(57) Abstract: The invention provides the use of mGluR5 receptor antagonists for the treatment of pruritic conditions.

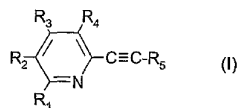
WO 02/062323

PCT/EP02/01250

- 10 -

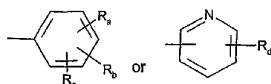
**CLAIMS**

1. The use of an mGluR5 antagonist for the treatment of pruritic conditions.
2. The use according to claim 1, wherein the mGluR5 antagonist is a compound of formula I



wherein

- R<sub>1</sub> is hydrogen, (C<sub>1-4</sub>) alkyl, (C<sub>1-4</sub>)alkoxy, cyano, ethynyl or di(C<sub>1-4</sub>)alkylamino,  
 R<sub>2</sub> is hydrogen, hydroxy, carboxy, (C<sub>1-4</sub>) alkoxy, carbonyl, di(C<sub>1-4</sub>)alkylaminomethyl, 4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-yl-carboxy, 4-1-butylloxycarbonyl-piperazin-1-yl-carboxy, 4-(4-azido-2-hydroxybenzoyl)-piperazin-1-yl-carboxy or 4-(4-azido-2-hydroxy-3-iodo-benzoyl)-piperazin-1-yl-carboxy,  
 R<sub>3</sub> is hydrogen, (C<sub>1-4</sub>) alkyl, carboxy, (C<sub>1-4</sub>)alkoxy, carbonyl, (C<sub>1-4</sub>)alkylcarbamoyl, hydroxy(C<sub>1-4</sub>)alkyl, di(C<sub>1-4</sub>)alkylaminomethyl, morpholinocarbonyl or 4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-yl-carboxy,  
 R<sub>4</sub> is hydrogen, hydroxy, carboxy, (C<sub>2-6</sub>)alkanoyloxy, (C<sub>1-4</sub>)alkoxy, carbonyl, amino (C<sub>1-4</sub>)alkoxy, di(C<sub>1-4</sub>)alkylamino(C<sub>1-4</sub>)alkoxy, di(C<sub>1-4</sub>)alkylamino(C<sub>1-4</sub>)alkyl or hydroxy(C<sub>1-4</sub>)alkyl, and  
 R<sub>5</sub> is a group of formula



wherein

- R<sub>3</sub> and R<sub>6</sub> independently are hydrogen, halogen, nitro, cyano, (C<sub>1-4</sub>)alkyl, (C<sub>1-4</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or (C<sub>2-6</sub>)alkynyl, and  
 R<sub>4</sub> is hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, hydroxy (C<sub>1-4</sub>)alkyl, (C<sub>2-6</sub>)alkanoyloxy, (C<sub>1-4</sub>)alkoxy or cyano, and  
 R<sub>5</sub> is hydrogen, halogen or (C<sub>1-4</sub>)alkyl,

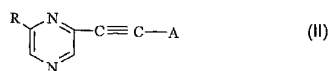
in free form or in form of a pharmaceutically acceptable salt.

WO 02/062323

PCT/EP02/01250

- 11 -

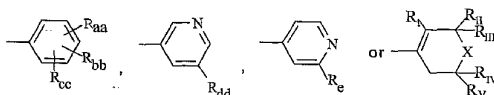
3. The use according to claim 1, wherein the mGluR5 antagonist is a compound of formula II



wherein

R is hydrogen or (C<sub>1-4</sub>)alkyl and

A is a group of formula



wherein

R<sub>aa</sub>, R<sub>bb</sub> and R<sub>cc</sub> independently, are hydrogen, (C<sub>1-4</sub>)alkyl, (C<sub>1-4</sub>)alkoxy, hydroxy, hydroxy(C<sub>1-4</sub>)alkyl, cyano or halo,

R<sub>dd</sub> is cyano or halo,

R<sub>e</sub> is hydroxy, (C<sub>1-4</sub>)alkyl or (C<sub>1-4</sub>)alkoxy,

R<sub>i</sub> is hydrogen or (C<sub>1-4</sub>)alkyl,

R<sub>ii</sub> and R<sub>iii</sub> each are hydrogen or form together a group oxo, =CH-CN, =N-OH, =N-O-(C<sub>1-4</sub>)alkyl, =CH-PO<sub>2</sub>[(C<sub>1-4</sub>)alkyl]<sub>2</sub> or =CH-CO-R<sub>f</sub> wherein R<sub>f</sub> is (C<sub>1-4</sub>)alkoxy or -NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>, R<sub>g</sub> and R<sub>h</sub> independently being hydrogen, (C<sub>1-4</sub>)alkyl or phenyl,

R<sub>iv</sub> and R<sub>v</sub> independently are hydrogen, (C<sub>1-4</sub>)alkyl or phenyl, and

X is (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n being 0, 1 or 2,

CHR<sub>i</sub>, R<sub>i</sub> being hydroxy, (C<sub>1-4</sub>)alkyl, (C<sub>1-4</sub>)alkoxy, hydroxy(C<sub>1-4</sub>)alkyl, (C<sub>1-4</sub>)alkoxy(C<sub>1-4</sub>)alkyl, (C<sub>1-4</sub>)alkoxycarbonyl, carbamoyl, (C<sub>1-4</sub>)alkylcarbamoyl, phenyl, pyridyl, thienyl or (R<sub>j</sub>, R<sub>k</sub>)N-(C<sub>1-4</sub>)alkyl, R<sub>j</sub> being hydrogen, or (C<sub>1-4</sub>)alkyl, (C<sub>1-4</sub>)alkanoyl or benzoyl and R<sub>k</sub> being hydrogen or

WO 02/062323

PCT/EP02/01250

- 12 -

(C<sub>1-4</sub>)alkyl, or, if R<sub>I</sub> and R<sub>III</sub> each are hydrogen, X can also be

NR<sub>I</sub>, R<sub>I</sub> being (C<sub>1-4</sub>)alkoxy-carbonyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl, thienyl, (C<sub>1-4</sub>)alkanoyl, carbamoyl, mono- or di(C<sub>1-4</sub>)alkylcarbamoyl or phenylcarbamoyl, any phenyl ring in R<sub>I</sub> being optionally mono- or disubstituted by halo, cyano, (C<sub>1-4</sub>)alkyl or (C<sub>1-4</sub>)alkoxy,

in free form or in form of a pharmaceutically acceptable salt.

4. The use according to claim 1, wherein the mGluR5 antagonist is 2-[2-(pyridine-3-yl)ethynyl]-6-methyl-pyridine, in free form or in form of a pharmaceutically acceptable salt.
5. The use of a mGluR5 antagonist in the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment of pruritic conditions.
6. A pharmaceutical composition incorporating as active agent a mGluR5 antagonist for use in the treatment of pruritic conditions.
7. A method of treating pruritic conditions in a subject in need of such treatment, comprising administration to such subject of a therapeutically effective amount of a mGluR5 antagonist.

## 【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
15 August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/062323 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 31/00, 31/44, 31/495, 31/4965, 31/497, 31/444, A61P 17/04 6BN (GB); MEINGASSNER, Josef, Gottfried [AT/AT]; Max Margules Weg 10, A-2380 Perchtoldsdorf (AT).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/01250 (74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (22) International Filing Date: 6 February 2002 (06.02.2002) (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Filing Language: English (84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR).
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0103045.1 7 February 2001 (07.02.2001) GB
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): GASPARINI, Fabrizio [CH/CH]; Weihenhofstrasse 10, CH-4415 Lausen (CH); URBAN, Laszlo [GB/GB]; c/o The Novartis Institute for Medical Sciences, 5, Gower Place, London, WC1E 6BN (GB).
- Published: — with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 20 March 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/062323 A3

(54) Title: USE OF mGluR5 ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF PRURITIC CONDITIONS

(57) Abstract: The invention provides the use of mGluR5 receptor antagonists for the treatment of pruritic conditions.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/01250
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/00 A61K31/44 A61K31/495 A61K31/4965 A61K31/497 A61K31/444 A61P17/04		
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) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, BELLSTEIN Data, SCISEARCH		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 02497 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH ;HECKENDORF ROLAND (CH); AUBERSON YVE) 21 January 1999 (1999-01-21) cited in the application page 2, paragraph 2 page 3, paragraph 1 claim 12	6
Y	US 5 574 036 A (BERNARDON JEAN-MICHEL ET AL) 12 November 1996 (1996-11-12) column 1, line 57 -column 2, line 15 column 6, line 65 -column 7, line 55 -- --/--	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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 *I* 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. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 December 2002		Date of mailing of the international search report 16/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2000 HV Rijswijk TEL (+31-70) 340-2040, TX: 31 651 epo nl, FAX (+31-70) 340-2016		Authorized officer Cielen, E

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/01250
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 436 398 A (ALLERGAN INC) 10 July 1991 (1991-07-10)	6
Y	page 2, line 52-54 page 4, line 42 page 5, paragraph 1 claims 25,26	1,2,4-7
Y	US 5 534 641 A (SONG TAE K ET AL) 9 July 1996 (1996-07-09)	1,2,4-7
	column 2, line 28-33 column 5, line 32-42	
Y	US 5 498 795 A (SONG TAE K ET AL) 12 March 1996 (1996-03-12)	1-7
	column 1, line 26-47 column 1, line 10-12	

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	national application No. PCT/EP 02/01250
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>	
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 1 to 4 and 7 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: - because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p> <p><b>Remark on Protest</b></p> <p style="margin-left: 150px;"><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p style="margin-left: 150px;"><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1, 5 to 7 relate to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely mGluR5 antagonist. The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds defined in claims 2 to 4.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				In Application No PCT/EP 02/01250	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 9902497	A	21-01-1999	AU 738973 B2	04-10-2001	
			AU 8974398 A	08-02-1999	
			BR 9811685 A	19-09-2000	
			CN 1262676 T	09-08-2000	
			WO 9902497 A2	21-01-1999	
			EP 0998459 A2	10-05-2000	
			HU 0004225 A2	28-05-2001	
			JP 2001509504 T	24-07-2001	
			NO 20000124 A	02-03-2000	
			NZ 502210 A	26-07-2002	
			PL 343865 A1	10-09-2001	
			SK 232000 A3	12-06-2000	
			TR 200000059 T2	21-06-2000	
			ZA 9806137 A	22-01-1999	
			US 5574036	A	12-11-1996
AT 165808 T	15-05-1998				
AU 674814 B2	09-01-1997				
AU 1650995 A	16-11-1995				
BR 9501613 A	16-09-1997				
CA 2147808 A1	27-10-1995				
DE 69502334 D1	10-06-1998				
DE 69502334 T2	03-09-1998				
DK 679631 T3	07-10-1998				
EP 0679631 A1	02-11-1995				
ES 2120145 T3	16-10-1998				
FI 951983 A	27-10-1995				
HU 74009 A2	28-10-1996				
IL 113474 A	01-06-2000				
JP 2756424 B2	25-05-1998				
JP 8092136 A	09-04-1996				
KR 191819 B1	15-06-1999				
NO 951544 A	27-10-1995				
NZ 270914 A	29-01-1997				
PL 308339 A1	30-10-1995				
RU 2125554 C1	27-01-1999				
US 5798354 A	25-08-1998				
ZA 9502975 A	21-12-1995				
EP 0436398	A	10-07-1991	US 5013744 A	07-05-1991	
			AT 133665 T	15-02-1996	
			AU 642183 B2	14-10-1993	
			AU 6828490 A	04-07-1991	
			CA 2031480 A1	30-06-1991	
			DE 69025157 D1	14-03-1996	
			DE 69025157 T2	14-11-1996	
			EP 0436398 A1	10-07-1991	
			ES 2081951 T3	16-03-1996	
			IE 904710 A1	17-07-1991	
			JP 7173136 A	11-07-1995	
			US 5414007 A	09-05-1995	
			US 5516904 A	14-05-1996	
			US 5175185 A	29-12-1992	
			US 5264456 A	23-11-1993	
US 5534641	A	09-07-1996	AU 4416196 A	24-07-1996	
			WO 9620938 A1	11-07-1996	
			US 5698700 A	16-12-1997	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Application No PCT/EP 02/01250	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	Publication date	Publication date
US 5534641	A	US 5847160 A	08-12-1998		
US 5498795	A	AU 4416096 A WO 9620937 A1	24-07-1996 11-07-1996		

---

フロントページの続き

(72)発明者 ラズロ・アーバン

イギリス、ダブリューシー1イー・6ビーエヌ、ロンドン、ゴウワー・ブレイス5番、ザ・ノバル  
ティス・インスティテュート・フォー・メディカル・サイエンシーズ内

(72)発明者 ヨーゼフ・ゴットフリート・マインガスナー

オーストリア、アー - 2 3 8 0 ペルヒトルツドルフ、マックス・マルグレス・ヴェーク10番

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA01 BA03 BA06 BA25 CA02 CA06 CA25 DA01 EA01  
4C084 AA17 MA17 MA28 MA32 MA35 MA37 MA52 MA56 MA59 MA63  
MA66 NA14 ZA892 ZB212 ZC422  
4C086 AA01 AA02 BC17 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA89 ZB21 ZC42