



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 258**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61P 25/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03791769 .7**  
96 Fecha de presentación : **27.08.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1534289**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **Antagonistas de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> para tratar el síndrome de piernas inquietas o mio-clono nocturno.**

30 Prioridad: **30.08.2002 US 406955 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.01.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.01.2009**

73 Titular/es: **KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.**  
**1-6-1, Ohtemachi**  
**Chiyoda-ku, Tokyo 100-8185, JP**

72 Inventor/es: **Kase, Hiroshi;**  
**Seno, Naoki;**  
**Mori, Akihisa y**  
**Zhao, Dayao**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 310 258 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

Antagonistas de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> para tratar el síndrome de piernas inquietas o mioclono nocturno.

5 La presente invención tiene que ver con el empleo de un antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> para la fabricación de un agente terapéutico para tratar el síndrome de piernas inquietas o mioclono nocturno. Preferentemente, el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un derivado de las xantinas. Muy preferentemente, el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un derivado de xantina descrito detalladamente aquí.

10 *Síndrome de Piernas Inquietas*

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno sensoriomotor característico pero a menudo mal diagnosticado. La incidencia general del SPI es alta y es el séptimo trastorno musculoesquelético más frecuentemente diagnosticado más allá de los 103 diagnósticos acerca de estos estados [Arch. Intern. Med., 161, 483-484 (2001)]. El SPI está caracterizado también como un trastorno del sueño y es frecuentemente diagnosticado como causa de insomnio [Sleep Med., 2, 367-369 (2001); y Sleep, 23, 237-241 (2000)].

Aunque el SPI fue descrito por primera vez en el siglo XVII, las características clásicas que definen el síndrome fueron presentadas por primera vez en 1945 [The London practice of Physick. London: Bassett y col. Eds. (1962); y Acta Med. Scand. Suppl., 158, 1-123 (1945)]. A pesar del número de años desde que el SPI fue valorado por primera vez como indicio médico, el diagnóstico y tratamiento permanecen subóptimos. Incluso aunque pudiese estar afectado hasta un 10% de la población de los EE.UU., es a menudo no identificado o mal diagnosticado. En algunos casos, se puede encontrar una causa, tal como anemia por deficiencia de hierro, y el SPI puede ser curado. En general, sin embargo, la inquietud motora es escasamente diagnosticada y tratada [IJCP, 55, 320-322 (2001)].

Aunque la etiología del SPI es desconocida, la localización anatómica primaria del funcionamiento anormal en el SPI está, posiblemente, en el sistema espinal [Disord., 13 (suppl. 2), 294 (1998)]. Varias herramientas diagnósticas nuevas pueden ayudar a identificar el SPI [J. Neurol., 249, 164-170 (2002); y Clin. Neurophys., 113, 571-578 (2002)].

Las características asociadas con el SPI incluyen disestesias profundas en el miembro que obligan a la persona a moverse para mitigar la sensación, y que están engendradas y exacerbadas por el reposo, principalmente por la tarde y por la noche [HealthNews, Greene, junio, 10 (2001)]. En 1995, el International RLS Study Group publicó las características principales y asociadas de este trastorno [Mov. Dis., 10, 634-642 (1995)]. Para las últimas evaluaciones, ver Latorre & Irr (2001) <http://www.emedicine.com/NEURO/topic509.htm>; 2001 Medical Bulletin, Restless Legs Syndrome Foundation, Inc.; y Am. J. Med. Sci., 319, 397-403 (2000). Los criterios adicionales del SPI incluyen movimientos rítmicos involuntarios de retracción que suceden especialmente de noche, y especialmente durante las fases I y II del sueño; y la alteración del sueño produce fatiga diurna.

Aunque el SPI ocurre como componente de varias enfermedades, no es indicativo de estas enfermedades [Sleep, 23, 361-367 (2000)]; Arch. Neurol., 59, 421-424 (2002); J. Neurol. Sci., 196, 33-36 (2002); y J. Neurol. Neurosurg. Psych., 72, 555 (2002)].

Según la Restless Legs Síndrome Foundation ([www.rls.org](http://www.rls.org)), los adultos con SPI tendrán típicamente las cuatro siguientes características primarias. Primera, las molestas, pero por lo general no dolorosas, sensaciones profundas en las piernas que producen un irresistible impulso de moverse. Segunda, los síntomas son peores o exclusivamente presentes cuando el individuo afligido está en reposo, y las sensaciones son típicamente disminuidas mediante el movimiento voluntario de la extremidad afectada. Tercera, los síntomas son peores por la tarde y por la noche, especialmente cuando el individuo está tumbado. Cuarta, los movimientos de los dedos de los pies, los pies, o piernas (conocidos como inquietud) son vistos típicamente cuando el individuo afligido está sentado o tumbado por la tarde. Esta inquietud puede ser vista como agitación nerviosa o nerviosidad.

Las disestesias e impulso que acompaña a moverse ocurren muy frecuentemente durante la tarde o parte temprana de la noche (entre las 6 p.m. y las 4 a.m.) [Sleep, 22, 901-912 (1999); y Mov. Disord., 14, 102-110 (1999)]. Los pacientes están menos molestos por los síntomas durante el día, e incluso si están gravemente afectados, a menudo obtienen algo de alivio cerca del amanecer. Los síntomas progresan con el tiempo en aproximadamente dos tercios de los pacientes con SPI, y pueden ser bastante graves de desactivar, interrumpiendo el sueño y afectando a la vida y el bienestar del paciente.

Los adultos con SPI casi siempre describen estas sensaciones o paréntesis incómodos, que ocurren muy frecuentemente en las piernas, siendo como una corriente eléctrica, movimiento de agua, o arrastramiento de insectos o como hormigueo, dolor, o arrebatamiento. Han sido ofrecidas una amplia variedad de otras descripciones, y algunos pacientes no pueden describir las sensaciones en absoluto, excepto como un impulso para mover la pierna [Neurol., 47, 1.435-1.441 (1996)].

En una minoría significativa de individuos con SPI (quizás el 20% al 30%), ocurren sensaciones similares en los brazos, por lo general en pacientes más severamente afectados después del desarrollo clínico de su trastorno [Eur. Neurol., 45, 67-74 (2001); y Eur. Neurol., 44, 133-138 (2000)]. Aún menos frecuentemente, estas sensaciones ocurren

## ES 2 310 258 T3

en el tronco o en otra parte. Las sensaciones no son descritas generalmente como dolorosas, pero si se pregunta directamente, una minoría de pacientes (quizás el 20%) describirá las sensaciones como dolorosas.

5 Las desagradables sensaciones del SPI en los miembros se aceleran por el descanso o la inactividad tal como estar tumbado en la cama, montar en coche o avión, o estar sentado en un teatro. Algunos pacientes describen una incomodidad creciente y una sacudida involuntaria de los miembros si permanecen inmóviles. Existe una inquietud por mover las piernas debido a que a menudo se gana alivio después de moverse. Para mitigar la inquietud de moverse, los pacientes típicamente pasean alrededor, aunque pueden intentar obtener alivio mediante el realizar una amplia variedad de movimientos tales como balanceo, tambaleo, estiramiento, marchar en el sitio, pasear en el sitio, o inclinamiento.  
10 Algunos pacientes obtienen alivio simplemente estando de pie.

Estos movimientos variados que los pacientes seleccionan para reducir sus síntomas están bajo control voluntario y pueden ser suprimidos por mandato. Sin embargo, la supresión puede incrementar grandemente la incomodidad del paciente, y unos pocos individuos severamente afectados son capaces de ahogar sus movimientos de inquietud durante más de un breve periodo cuando son sintomáticos. En raros casos, los movimientos pueden ocurrir como síntomas dominantes con únicamente un conocimiento muy limitado del impulso de moverse.  
15

En la mayoría de los casos, la causa del SPI es desconocida. Tal enfermedad idiopática puede ser familiar y, si fuese así, se transmite de una manera dominante autosomal. En algunas familias ha sido descrita la disminución progresiva de la edad de comienzo con generaciones posteriores. Los pacientes con SPI familiar tienden a tener una edad más temprana en el comienzo, y una progresión más lenta. A pesar del empleo de agentes dopaminérgicos para tratar el SPI, se descubrió que los genes implicados en la neurotransmisión dopaminérgica no tenían influencia en el SPI [Neurol., 57, 1.304-1.306 (2001)].  
20

### 25 *Características Asociadas del SPI*

Los síntomas del SPI pueden causar dificultad al caer y permanecer dormidos, produciendo cansancio anormal durante las horas activas. La privación crónica del sueño y su resultante somnolencia diurna pueden afectar a la capacidad del paciente para trabajar, participar en actividades sociales y tomar parte en pasatiempos recreativos, y pueden causar cambios de ánimo, los cuales pueden afectar a sus relaciones personales.  
30

El SPI puede ser el resultado de otro estado, el cual, cuando está presente, empeora el SPI subyacente. Esto se llama SPI secundario. Durante el embarazo, particularmente durante los últimos meses, hasta el 15% de las mujeres desarrollan SPI. Después del parto, sus síntomas se desvanecen con frecuencia. Otras causas incluyen las siguientes. La deficiencia de hierro, folato, vitamina B-12 o magnesio. Las deficiencias de hierro, folato y vitamina B-12 pueden producir anemia. La deficiencia de magnesio es rara excepto en presencia de dietas inusuales. El SPI puede ser el síntoma inicial de la deficiencia de hierro. La polineuropatía puede también conducir al SPI. La polineuropatía puede ser causada por el abuso de alcohol, la amiloidosis, la diabetes mellitus, la radiculopatía lumbosacra, la enfermedad de Lyme, la artritis reumatoide, la uremia o la deficiencia de vitamina B-12. La cirugía gástrica, la cual puede conducir a la mala absorción de alimentos. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la cual puede conducir a cambios en la química de la sangre tales como acidosis o alcalosis, saturación baja de oxígeno, o retención de dióxido de carbono. Estos cambios en la química sanguínea pueden, a su vez, irritar los nervios periféricos y producir SPI. La insuficiencia venosa crónica o venas varicosas. La ingesta de ciertas drogas tales como alcohol, cafeína, anticonvulsivos, antidepresivos, bloqueantes beta, litio o algunos agentes tranquilizantes principales. La retirada repentina de ciertas drogas tales como vasodilatadores, sedantes o antidepresivos. La mielopatía o la mielitis. El hipotiroidismo o el hipoparatiroidismo. El hiperparatiroidismo o el hiperparatiroidismo. La porfiria aguda intermitente. El fallo hepático. El cáncer.  
35  
40  
45

Aunque el SPI es diagnosticado la mayoría de las veces en gente en su edad adulta, muchos individuos con SPI, particularmente aquellos con SPI primario, pueden seguir la pista de sus síntomas hasta la niñez. Estos síntomas pueden haber sido llamados dolores del crecimiento, o los niños pueden haber sido, sin embargo, hiperactivos debido a que tuvieron dificultad en sentarse silenciosamente.  
50

No existe ningún ensayo de laboratorio que pueda confirmar un diagnóstico del SPI. Sin embargo, un examen físico minucioso, incluyendo los resultados de ensayos de laboratorio necesarios, pueden revelar trastornos temporales, tales como deficiencia de hierro, que pueden ser asociados con el SPI. Algunos pacientes necesitarán una prueba del sueño durante la noche para determinar otras causas de su alteración del sueño.  
55

### 60 *Tratamiento*

Si se descubre que una deficiencia subyacente de hierro o vitaminas es la causa de unas piernas inquietas del paciente, puede ser suficiente suplementar con hierro, vitamina B-12 o folato (como se indicó) para aliviar los síntomas. Las recomendaciones actuales incluyen el comprobar el nivel de ferritina en suero (para evaluar el estado del almacenamiento de hierro) y suplementar con hierro si el nivel de ferritina es menor de 50 µg/l. Los pacientes con venas varicosas han encontrado beneficioso el uso de agentes esclerosantes. Aquellos con uremia pueden tener alivio después de un trasplante de riñón o de la corrección de la anemia con eritropoyetina.  
65

## ES 2 310 258 T3

El empleo de algunas medicaciones parece empeorar los síntomas del SPI. Estos fármacos incluyen bloqueadores de los canales de calcio, la mayoría de las medicaciones antináuseas, algunas medicaciones para el resfriado y la alergia, tranquilizantes principales, fenitoína, y la mayor parte de los antidepresivos.

5 Desafortunadamente, en muchos casos, los síntomas del SPI inicialmente no se resuelven con el tratamiento de los trastornos subyacentes y la implementación de los cambios de estilo de vida o, con el tiempo, el progreso para que el alivio sea insuficiente con estos métodos. En cualquier caso, puede ser necesario el empleo de medicamentos.

10 No se ha aprobado ningún fármaco por la Food and Drug Administration de los EE.UU para el tratamiento del SPI, pero varios fármacos han experimentado estudios clínicos en el SPI y han sido aprobados para otros estados. Estas medicaciones están divididas en cuatro clases principales -agentes dopaminérgicos, sedantes, aliviadores del dolor y anticonvulsionantes. Cada fármaco o clase de fármacos tiene sus propios beneficios, limitaciones y perfiles de efectos secundarios. La elección de la medicación depende del ritmo y gravedad de los síntomas. Generalmente, el tratamiento empieza con una dosis baja tomada una hora o dos horas antes de la hora de acostarse. Si se desarrolla tolerancia a un fármaco, se puede sustituir con otra clase de fármacos.

### *Agentes Dopaminérgicos*

20 El tratamiento primario y de primera línea para el SPI es con un agente dopaminérgico [Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 501-514 (2002); Neurol., 58 (Supl. 1), S87-S92 (2002); y Danek y col. en Neurological Disorders: Course and Treatment, Academic Press, págs. 819-823 (1996)]. Involvement of altered activity of dopaminergic diencephalic spinal neurons that originate in AII region [Brain Res., 340-351 (1985)].

25 Aunque los agentes dopaminérgicos son utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson, el SPI no es una forma de enfermedad de Parkinson [J. Neurol. Sci., 196, 33-36 (2002)]. Todos estos fármacos deberían ser iniciados a dosis bajas y aumentados muy lentamente para disminuir los efectos secundarios potenciales. Debido a los efectos secundarios inhabilitadores asociados con la activación dopaminérgica a largo plazo, no ha sido adoptado el uso crónico de esta clase de fármacos en el SPI.

30 Para tratar el SPI se han descrito diversos agentes dopaminérgicos. Estos abarcan la carbidopa, la levodopa, la carbidopa con levodopa (Sinemet), el ropinirol, el pramipexol, la cabergolina, la entacapona y el Piribedil [Mov. Dis., 17, 421 (2002); Mov. Dis., 16, 579-581 (2001); Eur. Neurol., 46 (Supl. 1), 24-26 (2001); Patente US N<sup>os</sup> 6.194.445, 6.114.326, 6.001.861, 5.945.424, y la solicitud de Patente US N<sup>o</sup> 2001/0029262].

35 Los agentes dopaminérgicos pueden causar el efecto secundario conocido como aumento o rebote. El aumento consiste en un ataque más temprano de los síntomas al atardecer que antes del tratamiento, la aparición de síntomas durante el día, la implicación de otras partes corporales y una gravedad incrementada de los síntomas. El único recurso es parar de tomar el fármaco. Otros efectos secundarios abarcan náuseas, vértigo, somnolencia, insomnio, estreñimiento, hipotensión postural, astenia y alucinación.

### *Sedantes*

45 Los agentes sedantes son los más eficaces para aliviar los síntomas de noche del SPI. Son utilizados uno u otro a la hora de acostarse, además de un agente dopaminérgico, o para individuos que tengan principalmente síntomas de noche. El sedante más frecuentemente utilizado en el clonazepam (Klonopin). Otras medicaciones sugeridas, tales como las antihistaminas y antagonistas de los receptores NK1, pueden funcionar vía su efecto sedante.

### *Calmantes para el Dolor*

50 Los fármacos calmantes del dolor son utilizados muy a menudo por gente con síntomas graves implacables de SPI. Algunos ejemplos de medicaciones en esta categoría incluyen la codeína, el Darvon o Darvocet (propoxifeno), el Dolophine (metadona), el Percocet (oxicodona), el Ultram (tramadol), y el Vicodin (hidrocodona). Se ha descubierto que los opiáceos son los más eficaces para aliviar los síntomas, y se ha descubierto el alivio con la liberación intratecal de morfina o bupivacaína [Acta Anaesthesiol. Scand., 46, 114-117 (2002)]. Los opiáceos son potentes supresores del SPI y PLMS, pero los riesgos de abuso y adicción limitan su uso. Los efectos secundarios y reacciones adversas incluyen vértigo, sedación, náuseas, vómito, estreñimiento, alucinación y dolor de cabeza.

### *Anticonvulsionantes*

65 Estos fármacos son particularmente eficaces para algunos pacientes, pero no todos, con síntomas diurnos acusados, particularmente gente que tenga síndromes de dolor asociados con su SPI. La gabapentina (Neurotin) es el anticonvulsionante que ha demostrado la mayor esperanza para tratar los síntomas del SPI [Neurol., 57, 1.717-1.719 (2001)].

*Otras Terapias*

Otros tratamientos sugeridos abarcan la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, la terapia de apoyo, y varios procedimientos para reducir las venas incompetentes, pero ninguno de estos tratamientos auxiliares ha sido claramente establecido para que sea eficaz [Health Technol. Assess., 1, 1-135 (1997); Sleep, 19, 442-444 (1996), y Dermatol. Surg., 21, 328-332 (1995)].

En particular, el estudio de venas de Edinburg encontró que la mayoría de los síntomas de los miembros inferiores (incluyendo el SPI) tienen probablemente una causa no venosa y es improbable la intervención quirúrgica (esto es, escleroterapia o “depuración de las venas”) para aliviar los síntomas [Brit. Med. J., 318, 353-35 (1999)]. Un grupo aboga por la terapia médica para la que denominan “flebopatía hipotónica” (una forma suave de insuficiencia venosa), pero su descripción clínica coincide con los síntomas del SPI casi perfectamente [Minerva Cardioangiol., 48, 277-285 (2000)].

Para tratar el SPI se han propuesto agentes farmacéuticos adicionales. Estos incluyen antagonistas 5-HT; antagonistas  $\alpha_2$  tales como la mirtazapina; antagonistas de los receptores NK1; antihistaminas; y un extracto herbal de valeriana [Neurol., 53, 1.154 (1999); Patente US N<sup>os</sup> 6.346.283, 6.329.401, 6.319.927, 6.281.207, 6.214.837; y la solicitud de Patente US N<sup>os</sup> 2002/0035057, 2001/0034320, 2002/0010201]. La mirtazapina, sin embargo, puede causar SPI [Psych. Clin. Neurosci., 56, 209-210 (2002)].

*Niños*

La bibliografía reciente también señala hacia una asociación entre el SPI y síntomas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad [Sleep, 25, 213-218 (2002)]. Unos pocos informes de casos y una serie de casos han valorado el tratamiento específico para niños. Estos informes de casos han indicado respuestas individuales a un marco límite estricto para hacer cumplir el horario de sueño del niño, restringir el consumo de cafeína, y utilizar medicaciones tales como clonazepam, carbidopa/levodopa, pergolida, o clonidina [Picchiatti In Wilson, ed. Sleep thief: restless legs syndrome. Orange Park, FL: Galaxy Books págs. 82-94 (1996); Pediatr. Neurol., 22, 182-186 (2000); Sleep Res., 22, 70 (1993); Pediatr. Neurol., 11, 241-245 (1994); y Sleep, 22, 297-300 (1999)].

Las benzodiazepinas, anticonvulsiantes, agentes adrenérgicos alfa y opiáceos han sido extensamente utilizados en niños con trastornos que no son el SPI, como tiene el uso crónico de levodopa para la distonía sensible a la dopa [J. Am. Acad. Child Adolesc. Psych., 33, 424-426 (1994); y Neurol., 41, 174-181 (1991)]. Un ensayo abierto de pergolida en el tratamiento del SPI, en cinco niños con SPI, descubrió que no solamente mejoraron los parámetros del sueño, sino también las puntuaciones de atención e impulsividad de los niños [Pediatr. Neurol., 22, 182-186 (2000)].

*PLMS*

Alrededor del 80% de los pacientes con SPI tienen movimientos periódicos de miembros unilaterales o bilaterales durante el sueño (PLMS), también denominados mioclono nocturno. Los pacientes sin SPI también experimentan PLMS. Estos movimientos son estereotipados, repetitivos, una flexión lenta de los miembros (piernas solamente o piernas más que brazos) durante las fases tempranas del sueño. Los movimientos ocurren semirítmicamente a intervalos de 5 a 60 segundos, y duran alrededor de 1’5 a 2’5 segundos. En los miembros inferiores, se ve una flexión dorsal repetitiva del dedo gordo del pie con abaniquo de los dedos pequeños, junto con flexión de los tobillos, rodillas y muslos. Los movimientos de brazos consisten generalmente en la flexión del antebrazo en combinación con la muñeca. Puede haber variabilidad noche a noche en el número de movimientos.

Los PLMS pueden ocurrir mientras los pacientes están despiertos, y se denominan disquinesias. Tales disquinesias no son frecuentes pero pueden suceder en hasta el 50% de los pacientes con SPI.

Los PLMS aumentan con la edad. El treinta y cinco por ciento o más de la gente con 65 años y mayor experimentan los PLMS. Los PLMS también ocurren en gente más joven, si bien menos frecuentemente. Los hombres y mujeres están afectados por igual. La causa exacta de los PLMS es aún desconocida. Los mecanismos subyacentes probablemente implican factores en el sistema nervioso, aunque los estudios no han revelado anomalías coherentes.

Los PLMS no son considerados médicamente serios. Sin embargo, pueden estar implicados como factor contribuyente en el insomnio crónico y/o fatiga diurna debido a que pueden causar despertamientos durante la noche. Ocasionalmente, los PLMS pueden ser un indicador de un estado médico serio tal como enfermedad renal, diabetes o anemia.

Se ha demostrado que algunas medicaciones son eficaces para tratar los PLMS, pero el tratamiento es solamente necesario cuando los PLMS van acompañados por piernas inquietas (SPI), insomnio o fatiga diurna.

*Receptores de Adenosina A<sub>2A</sub>*

La adenosina es conocida por actuar vía cuatro subtipos principales de receptores A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>, A<sub>3</sub>, los cuales han sido caracterizados conforme a sus secuencias primarias [Pharmacol. Rev., 46, 143-156 (1994)]. Los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> son abundantes en el caudado-putamen, el núcleo accumbens, y el tubérculo olfatorio en varias

## ES 2 310 258 T3

especies [Brain Res., 519, 333-337 (1990)]. Se han sintetizado varios antagonistas de los receptores A<sub>2A</sub> (Patente US N<sup>os</sup> 6.262.106, 6.222.035, 6.197.788, 5.756.735, 5.703.085, 5.670.498, 5.565.460, y 5.484.920).

5 En el caudado-putamen, los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> están localizados en varias neuronas, y han demostrado modular la neurotransmisión de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), acetilcolina y glutamato [J. Neurochem., 66, 1.882-1.888 (1996); J. Neurosci., 16, 605-611 (1996); Neuroscience, 100, 53-62 (2000); Trends Pharmacol. Sci., 18, 338-344 (1997); y Biosci. Biotechnol. Biochem., 65, 1.447-1.457 (2001)]. Estas acciones del receptor A<sub>2A</sub> contribuyen al control del comportamiento motor puesto que los agonistas de los receptores A<sub>2A</sub> inhiben la actividad locomotora e inducen catalepsia en roedores [Adv. Neurol., 80, 121-123 (1999); y Psychopharmacology, 147, 90-95 (1999)]. Por  
10 contraste, los antagonistas de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> evitan las alteraciones motoras de ratones deficientes en receptores de dopamina D<sub>2</sub> [J. Neurosci., 20, 5.848-5.852 (2000)].

Se han evaluado antagonistas de los receptores A<sub>2A</sub> en monos parkinsonianos, y se encontró que eran eficaces para tratar síntomas de la enfermedad de Parkinson [Ann. Neurol., 43, 507-513 (1998); NeuroReport, 9, 2.857-2.860 (1998); y Exp. Neurol., 162, 321-327 (2000)]. Se demostró que el antagonista KW-6002 de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> exhibe actividad antiparkinsoniana sin producir hiperactividad y provocar disquinesia [Neurology, 52, 1.673-1.677 (1999)].

Más recientemente, el efector neuroprotector del antagonista KW-6002 de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> ha sido  
20 demostrado en la neurodegeneración dopaminérgica inducida por MPTP [J. Neurochem., 80, 262-270 (2002); y J. Neurosci., 21, RC143(1-6) (2001)].

La presente invención también tiene que ver con el uso de un antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> para fabricar un agente terapéutico para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas o para el tratamiento del mioclonos nocturno.  
25

Preferentemente, el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un derivado de xantina o una sal del mismo farmacéuticamente admisible. Más preferentemente, el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un derivado de xantina o una sal del mismo farmacéuticamente admisible descrita detalladamente aquí.  
30

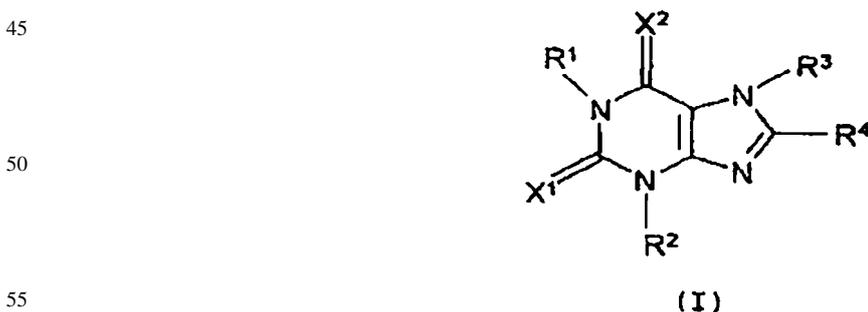
La presente invención se refiere a los siguientes (1) a (24).

(1) Empleo de un antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> para la fabricación de un agente terapéutico para tratar el síndrome de piernas inquietas.  
35

(2) Empleo de un antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> para la fabricación de un agente terapéutico para tratar el mioclonos nocturno.

(3) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un derivado de xantina o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.  
40

(4) El empleo según el anterior (3), en donde el derivado de xantina está representado por la siguiente fórmula (I):



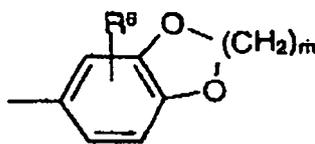
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, o alquilo inferior; R<sup>4</sup> representa cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup> (en el que R<sup>5</sup> representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y n es un número entero de 0 a 4) o  
60



ES 2 310 258 T3

{en la que Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> representan, independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo sustituido o no sustituido, o

5



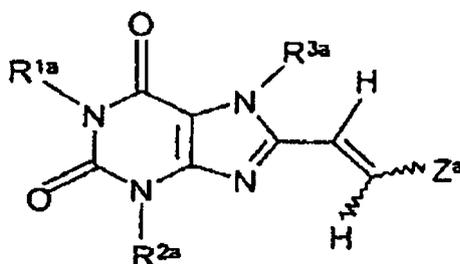
10

(en la que R<sup>6</sup> representa hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m representa un número entero de 1 a 3); y X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representan, independientemente, O o S.

15

(5) El empleo según el anterior (3), en donde el derivado de xantina está representado por la siguiente fórmula (I-A):

20



25

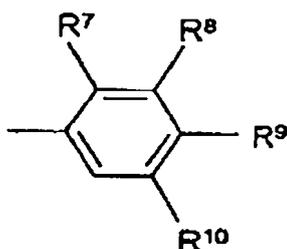
30

(I-A)

35

en donde R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> representan, independientemente, metilo o etilo; R<sup>3a</sup> representa hidrógeno o alquilo inferior; y Z<sup>a</sup> representa

40



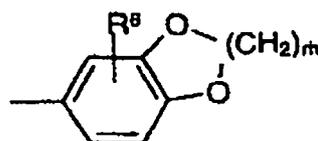
45

50

(en la que al menos uno de R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo inferior) o

55

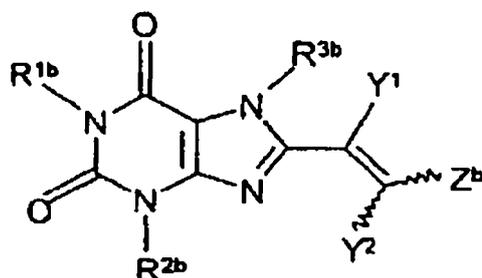
60



65

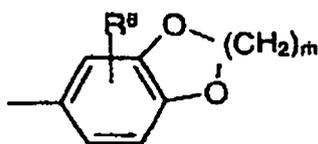
(en la que R<sup>6</sup> y m tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente).

(6) El empleo según el anterior (3), en donde el derivado de xantina está representado por la siguiente fórmula (I-B):



(I-B)

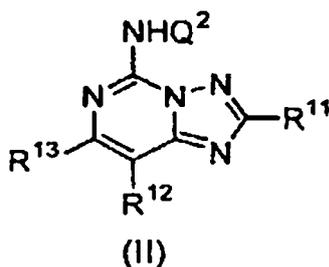
en donde R<sup>1b</sup> y R<sup>2b</sup> representan, independientemente, hidrógeno, propilo, butilo, alqueno inferior o alquino inferior; R<sup>3b</sup> representa hidrógeno o alquilo inferior; Z<sup>b</sup> representa naftilo sustituido o no sustituido, o



(en la que R<sup>6</sup> y m tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente); e Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente.

(7) El empleo según el anterior (3), en donde el derivado de xantina es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

(8) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (II):

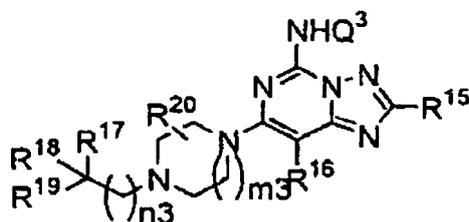


(II)

en donde R<sup>11</sup> representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; R<sup>12</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; R<sup>13</sup> representa hidrógeno, halógeno o X<sup>2</sup>R<sup>14</sup> (en el que X<sup>2</sup> representa O o S; y R<sup>14</sup> representa alquilo inferior sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o aralquilo sustituido o no sustituido); y Q<sup>2</sup> representa hidrógeno o 3,4-dimetoxibencilo {por ejemplo, 5-amino-7-(4-benzoilpiperazinil)-2-(2-furil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina}; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

## ES 2 310 258 T3

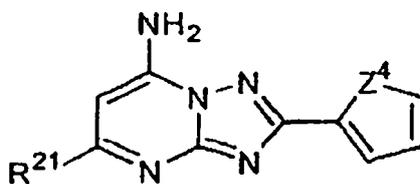
(9) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (III):



(III)

en donde R<sup>15</sup> representa arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R<sup>16</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; m<sub>3</sub> y n<sub>3</sub> son, independientemente, un número entero de 0 a 4; Q<sup>3</sup> representa hidrógeno o 3,4-dimetoxibencilo; R<sup>20</sup> representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, o alquilo inferior sustituido o no sustituido; R<sup>17</sup> representa hidroxilo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, o imidazo[1,2-a]piridilo; y R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> representan, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido; o R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son combinados conjuntamente con el átomo de carbono adyacente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido {por ejemplo, 5-amino-2-(2-furil)-7-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazinil[1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina)}; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

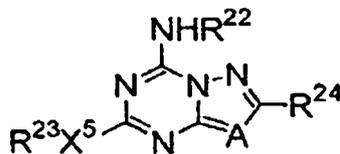
(10) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (IV):



(IV)

en donde Z<sup>4</sup> representa O o S; y R<sup>21</sup> representa Ph-(CH<sub>2</sub>)<sub>n4</sub>Y<sup>4</sup> (en el que Ph representa fenilo no sustituido o sustituido con halógeno o alquilo inferior; Y<sup>4</sup> es un enlace sencillo, O o S; y n<sub>4</sub> es un número entero de 0 a 5) (por ejemplo, 7-amino-2-(2-furil)-5-fenoxi[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina); o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

(11) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (V):

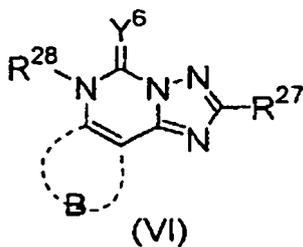


(V)

en donde R<sup>22</sup> representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, o alcanofilo inferior sustituido o no sustituido; R<sup>23</sup> representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; R<sup>24</sup> representa un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; X<sup>5</sup> representa un enlace sencillo, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> o NR<sup>25</sup> (en el que R<sup>25</sup> representa hidrógeno, o alquilo inferior sustituido o no sustituido); y A representa N o CR<sup>26</sup> (en el que R<sup>26</sup> representa hidrógeno, o alquilo inferior sustituido o no sustituido); o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

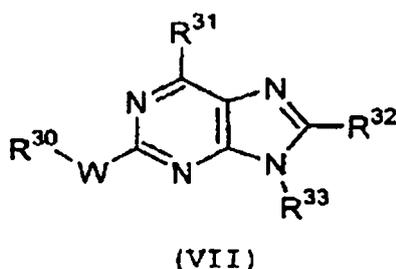
ES 2 310 258 T3

(12) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (VI):



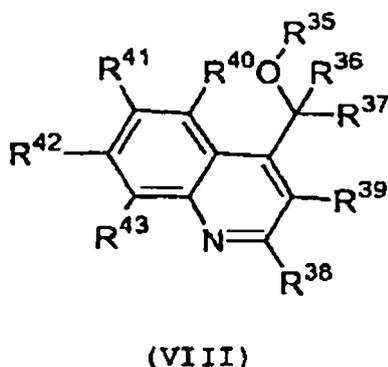
15 en donde R<sup>27</sup> representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; Y<sup>6</sup> representa O, S o NR<sup>29</sup> (en el que R<sup>29</sup> representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido); R<sup>28</sup> representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, alquinilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y B y los dos átomos de carbono adyacentes son combinados para formar un anillo de carbonos o anillo heterocíclico sustituidos o no sustituidos; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

(13) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (VII):



40 en donde R<sup>30</sup> representa alquilo inferior sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido; W representa CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH o CC; R<sup>31</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; R<sup>32</sup> representa hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o alquenilo inferior sustituido o no sustituido; y R<sup>33</sup> representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido {por ejemplo, 4-[6-amino-8-(3-fluorofenil)-9-metil-9H-2-fluorenil]-2-metil-3-butin-2-ol}; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

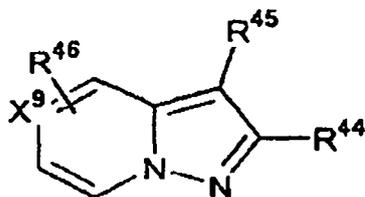
(14) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (VIII):



65 en donde R<sup>35</sup> representa hidrógeno o alquilo inferior; R<sup>36</sup> y R<sup>37</sup> representan, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido; y R<sup>38</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> representan, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

ES 2 310 258 T3

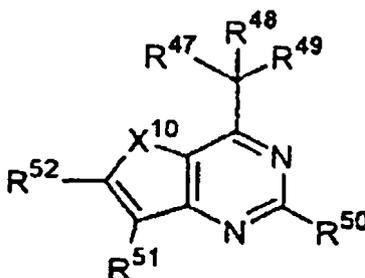
(15) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (IX):



(IX)

en donde X<sup>9</sup> representa CH o N; R<sup>44</sup> representa alquilo inferior, arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; R<sup>45</sup> representa alquilo inferior sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y R<sup>46</sup> representa hidroxilo, halógeno, o alquilo inferior sustituido o no sustituido (por ejemplo 3-[2-(tiazol-2-ilmetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il]-2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina); o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

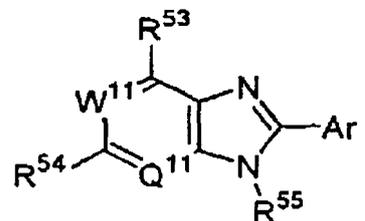
(16) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (X):



(X)

en donde X<sup>10</sup> representa O o S; R<sup>47</sup> y R<sup>48</sup> representan, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, arilo, hidroxilo, alcoxi, ciano o nitro, o juntos forman un grupo carbonilo, oxima, imino o hidrazona; R<sup>49</sup> representa alquilo inferior o arilo; y R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup> y R<sup>52</sup> representan, independientemente, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, nitro, ciano o alcoxi {por ejemplo (2R)-2-(1-hidroxilo-2-propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-2-tienilmetanona}; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

(17) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (XI):

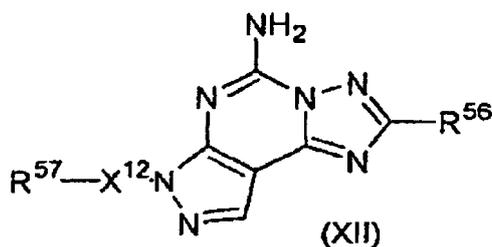


(XI)

en donde R<sup>53</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, o alquilo inferior sustituido o no sustituido; R<sup>54</sup> representa hidrógeno, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquilo inferior sustituido o no sustituido, o alcoxi inferior sustituido o no sustituido; R<sup>55</sup> representa alquilo inferior sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; Ar representa arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y Q<sup>11</sup> y W<sup>11</sup> representan, independientemente, N o CH {por ejemplo 5-[6-amino-8-(3-fluorofenil)-9H-9-purinil]-1-metil-1,2-dihidro-2-pirimidina}; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

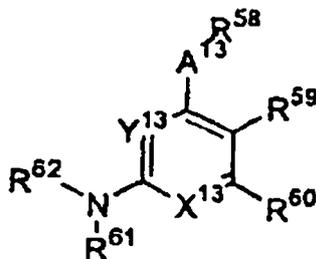
ES 2 310 258 T3

(18) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (XII):



15 en donde R<sup>56</sup> representa arilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; X<sup>12</sup> representa un enlace sencillo o C(O); y R<sup>57</sup> representa alquilo inferior sustituido o no sustituido; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

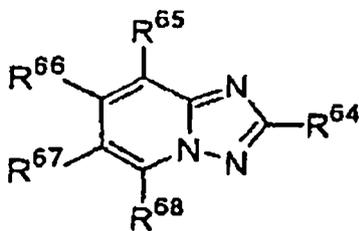
20 (19) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (XIII):



35 (XIII)

40 en donde A<sup>13</sup> representa un enlace sencillo, -S-, -N(R<sup>63</sup>)- (en el que R<sup>63</sup> representa hidrógeno o alquilo inferior), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CC- o -O-; X<sup>13</sup> e Y<sup>13</sup> representan, independientemente, N o CH; R<sup>58</sup> representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, halógeno, ciano o cicloalquilo; R<sup>59</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior, o arilo sustituido o no sustituido; R<sup>60</sup> representa alquilo inferior, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R<sup>61</sup> y R<sup>62</sup> representan, independientemente, hidrógeno, o arilo sustituido o no sustituido; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

45 (20) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (XIV):

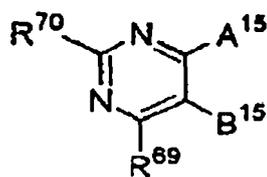


60 (XIV)

65 en donde R<sup>64</sup> representa alcoxi inferior sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R<sup>65</sup> y R<sup>67</sup> representan, independientemente, hidrógeno, ciano o S(O)<sub>2</sub>fenilo; R<sup>66</sup> representa hidrógeno, halógeno, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido; y R<sup>68</sup> representa amino sustituido o no sustituido {por ejemplo 2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-7-m-tolil-[1,2,4] triazolol[1,5-a]piridín-5-ilamina}; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

ES 2 310 258 T3

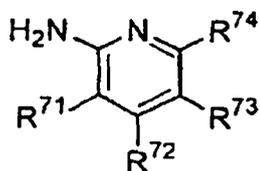
(21) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (XV):



(XV)

en donde A<sup>15</sup> representa arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; B<sup>15</sup> representa heteroarilo sustituido o no sustituido; R<sup>69</sup> y R<sup>70</sup> representan, independientemente, hidrógeno, o amino sustituido o no sustituido; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

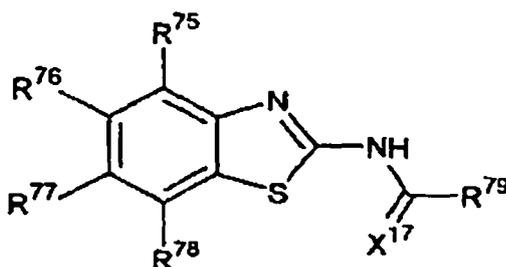
(22) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (XVI):



(XVI)

en donde R<sup>71</sup> representa ciano, carboxi, o carbamilo sustituido o no sustituido; R<sup>72</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R<sup>73</sup> y R<sup>74</sup> representan, independientemente, arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

(23) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la fórmula (XVII):



(XVII)

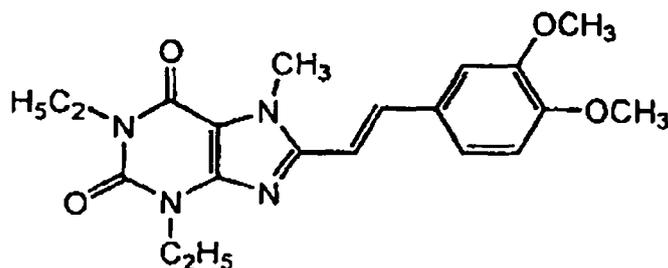
en donde R<sup>75</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, benciloxi o OCF<sub>3</sub>; R<sup>76</sup> y R<sup>77</sup> representan, independientemente, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; R<sup>78</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, carboxi, alcanilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, (CH<sub>2</sub>)<sub>n17</sub>-OH (en el que n17 es un número entero de 0 a 4), fenilo sustituido o no sustituido, 2,3-dihidro-1H-indolilo, azepan-1-ilo o 1,4-oxazepan-4-ilo; R<sup>79</sup> representa fenilo sustituido o no sustituido; y X<sup>17</sup> representa O, S o 2H {por ejemplo 4-hidroximetil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)benzamida}; o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

(24) El empleo según los anteriores (1) ó (2), en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es (-)-(1S,2'R)-α-2-piperidinil-2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolinametanol o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

## ES 2 310 258 T3

El antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> utilizado en la presente invención no está limitado con tal que tenga actividad antagónica por los receptores de adenosina A<sub>2A</sub>. La actividad antagónica por los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> incluye actividad para inhibir, suprimir o originar el cese de al menos una actividad biológica mediada por adenosina mediante, por ejemplo, unión a los receptores de adenosina A<sub>2A</sub>, o interferir con o evitar la unión de adenosina al receptor. Ejemplos de antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> abarcan los compuestos revelados en US 5.484.920, US 5.703.085, WO 92/06976, WO 94/01114, US 5,565.460, WO 98/42711, WO 00/17201, WO 99/43678, WO 99/26627, WO 01/92264, WO 99/35147, WO 00/13682, WO 00/13681, WO 00/69464, WO 01/40230, WO 01/02409, WO 01/02400, EP 1 054 012, WO 01/62233, WO 01/17999, WO 01/80893, WO 02/14282, WO 01/97786 u otros. Más específicamente, los ejemplos incluyen compuestos representados por las fórmulas (I), (I-A), (I-B), o (II) a (XVII) descritas antes, (-)-(1S,2'R)- $\alpha$ -2-piperidinil-2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolinametanol, y sales de los mismos farmacéuticamente admisibles.

Un antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> preferido, utilizado en la presente invención, es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina (de ahora en adelante mencionado como Compuesto A) mostrado abajo.



En la definición de cada grupo de fórmulas (I), (I-A), (I-B) y (II) a (XVII), el alquilo inferior y la porción alquilo inferior del alcoxi inferior, el alquilo inferior sustituido con hidroxilo, el alcanóilo inferior, y el alcocarbonilo inferior incluyen grupos alquilo de cadena lineal o ramificados teniendo 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. El alqueno inferior incluye grupos alqueno inferior de cadena lineal o ramificados teniendo 2 a 8 átomos de carbono, tales como vinilo, alilo, metacrilo, crotilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo y 2-octenilo. El alquilo inferior abarca grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificados teniendo 2 a 8 átomos de carbono, tales como etinilo, propargilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 4-metil-2-pentinilo, 2-heptinilo y 2-octinilo. El cicloalquilo incluye grupos cicloalquilo teniendo 3 a 8 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalqueno inferior abarca grupos cicloalqueno inferior teniendo 4 a 8 átomos de carbono, tales como ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El arilo incluye aquellos teniendo 6 a 14 átomos de carbono, tales como fenilo y naftilo. El aralquilo abarca aquellos teniendo 7 a 15 átomos de carbono, tales como bencilo, fenetilo, bencidrido y naftilmetilo. Ejemplos del heteroarilo son el furilo, tienilo, pirrolilo, piranilo, tiopiranilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, pirimidilo, piridazinilo, piridazinoilo, triazinilo, indolilo, quinolilo, purinilo y benzotiazolilo. Ejemplos del grupo heterocíclico son el pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, morfolinilo, tiomorfolino, tiomorfolinilo, homopiperidino, homopiperidinilo, homopiperazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, imidazolidinilo, tiazolidinilo y oxazolidinilo, además de los grupos listados como ejemplos de heteroarilo. El halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo. El anillo de carbonos formado combinando B y los dos carbonos adyacentes abarcan aquellos teniendo 4 a 8 átomos de carbono y al menos un doble enlace, tal como ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno. Los ejemplos del anillo heterocíclico formado combinando B y los dos carbonos adyacentes son el pirrol, pirano, tiopirano, piridina, tiazol, imidazol, pirimidina, triazina, indol, quinolina, benzotiazol, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrahidropirazina, tetrahidroquinolina y tetrahidroisoquinolina.

El alquilo inferior sustituido, el alcoxi inferior sustituido, el alcanóilo inferior sustituido y el alqueno inferior sustituido tienen cada uno, por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes seleccionados por separado. Ejemplos de los sustituyentes son hidroxilo, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, halógeno, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, fenilo y fenoxi. El alquilo inferior y la porción alquilo del alcoxi inferior, alquilamino inferior y dialquilamino inferior tienen el mismo significado que el alquilo inferior definido antes. El halógeno tiene el mismo significado que el halógeno definido antes. Ejemplos del sustituyente del alcoxi inferior sustituido son hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, amino, azida, carboxi y alcocarbonilo inferior. La porción alquilo inferior del alcoxi inferior y alcocarbonilo inferior tiene el mismo significado que el alquilo inferior definido antes, y el halógeno tiene el mismo significado que el halógeno definido antes.

El arilo sustituido, el naftilo sustituido, el fenilo sustituido, el aralquilo sustituido, el anillo heterocíclico sustituido, el heteroarilo sustituido, el cicloalquilo sustituido, el cicloalqueno inferior sustituido, el anillo de carbonos sustituido formado combinando B y los dos carbonos adyacentes, y el anillo heterocíclico sustituido formado combinando B y los dos carbonos adyacentes tienen cada uno, por ejemplo, 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente. Ejemplos de los sustituyentes son alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, halógeno, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, fenilo y fenoxi. El alquilo inferior y la porción alquilo del alcoxi inferior, alquilamino inferior y dialquilamino inferior tienen el mismo significado que

## ES 2 310 258 T3

el alquilo inferior definido antes. El halógeno tiene el mismo significado que el halógeno definido antes. Ejemplos del sustituyente del alcoxi inferior sustituido son hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, amino, azida, carboxi y alcocarbonilo inferior. La porción alquilo inferior del alcoxi inferior y alcocarbonilo inferior tiene el mismo significado que el alquilo inferior definido antes, y el halógeno tiene el mismo significado que el halógeno definido antes.

5 El amino sustituido y el carbamoilo sustituido tienen cada uno 1 ó 2 sustituyentes seleccionados por separado. Ejemplos de los sustituyentes son alquilo inferior sustituido o no sustituido, o alcoxi inferior sustituido o no sustituido. El alquilo inferior y la porción alquilo del alcoxi inferior tienen el mismo significado que el alquilo inferior definido antes. Ejemplos del sustituyente del alquilo inferior sustituido y el alcoxi inferior sustituido son hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, amino, azida, carboxi y alcocarbonilo inferior. La porción alquilo inferior del alcoxi inferior y alcocarbonilo inferior tiene el mismo significado que el alquilo inferior definido antes, y el halógeno tiene el mismo significado que el halógeno definido antes.

10 De ahora en adelante, los compuestos representados por las fórmulas (I), (I-A), (I-B), y (II) a (XVII) serán mencionados como Compuestos (I), (I-A), (I-B), y (II) a (XVII), respectivamente.

15 Las sales farmacéuticamente admisibles de los Compuestos (I), (I-A), (I-B), y (II) a (XVII) incluyen sales por adición de ácido, sales metálicas, sales amónicas, sales por adición de amina orgánica y sales por adición de aminoácidos farmacéuticamente admisibles.

20 Las sales por adición de ácido farmacéuticamente admisibles incluyen sales por adición de ácido inorgánico tales como clorhidrato, sulfato, nitrato y fosfato, y sales por adición de ácido orgánico tales como acetato, maleato, fumarato y citrato; las sales metálicas farmacéuticamente admisibles incluyen sales de metales alcalinos tales como la sal sódica y la sal potásica, sales de metales alcalinotérreos tales como la sal magnésica y la sal cálcica, la sal de aluminio y la sal de zinc; las sales amónicas farmacéuticamente admisibles incluyen el amonio y el tetrametilamonio; las sales por adición de amina orgánica farmacéuticamente admisibles incluyen sales por adición con morfolina o piperidina; y las sales por adición de aminoácidos farmacéuticamente admisibles incluyen sales por adición con lisina, glicina o fenilalanina.

25 Los Compuestos (I), (I-A), (I-B), y (II) a (XVII), y las sales de los mismos farmacéuticamente admisibles pueden ser producidos según las metodologías descritas en US 5.484.920, US 5.703.085, WO 92/06976, WO 94/01114, US 5.565.460, WO 98/42711, WO 00/17201, WO 99/43678, WO 99/26627, WO 01/92264, WO 99/35147, WO 00/13682, WO 00/13681, WO 00/69464, WO 01/40230, WO 01/02409, WO 01/02400, EP 1 054 012, WO 01/62233, WO 01/17999, WO 01/80893, WO 02/14282, WO 01/97786 u otros.

30 Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente invención constan de, al menos, un antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> como principio(s) activo combinado, opcionalmente, con un soporte(s) farmacéuticamente admisible. Estas composiciones pueden ser administradas mediante cualquier medio que logre sus propósitos pretendidos. Las cantidades y regímenes para la administración de una composición pueden ser fácilmente determinados por aquellos con habilidad normal en la técnica al tratar pacientes que padezcan de SPI.

35 Las composiciones farmacéuticas descritas aquí pueden ser administradas mediante cualquier método incluyendo, sin limitación, oralmente; intranasalmente; intrapulmonarmente; parenteralmente, tal como subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente; intraduodenalmente; transdérmicamente; o bucalmente.

40 La dosificación administrada es una cantidad eficaz y depende de la edad, salud y peso del paciente, tipo de tratamiento previo o concurrente, si hubiese, frecuencia de tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado. Cuando se determina la dosificación apropiada son tenidos en cuenta, típicamente, varios factores. Estos factores abarcan la edad, sexo y peso del paciente, el estado a tratar, la gravedad del estado y la forma del fármaco a administrar.

45 Una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para llevar a cabo un beneficio o resultado clínico deseado. Una cantidad eficaz puede ser administrada en una o más dosis. En términos de tratamiento, una cantidad eficaz es una cantidad que es suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, invertir o ralentizar la progresión de la enfermedad o trastorno, o reducir de otra manera las consecuencias patológicas de la enfermedad o trastorno. La cantidad eficaz es determinada generalmente por el médico encargado, partiendo de la base de caso a caso, y está dentro de la destreza de uno en la técnica.

50 Además del principio(s) activo, las composiciones farmacéuticas también pueden contener un soporte apropiado farmacéuticamente admisible, tal como un excipiente que facilite el procesamiento del principio(s) activo en una preparación farmacéuticamente admisible. Preferentemente, las preparaciones, particularmente aquellas preparaciones que puedan ser administradas oralmente y que puedan ser utilizadas para el tipo de administración preferido, tales como comprimidos, pastillas y cápsulas, y también preparaciones que puedan ser administradas rectalmente, tales como supositorios, así como soluciones apropiadas para administración mediante inyección o administración oral, contienen desde aproximadamente el 0'1 al 99 por ciento, preferentemente desde aproximadamente el 20 al 85 por ciento de principio(s) activo, junto con el excipiente. Las preparaciones líquidas se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo o dispersando un compuesto incorporado aquí en un excipiente líquido, tal como agua, suero salino, dextrosa acuosa, glicerol, o etanol. La composición farmacéutica también puede contener otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, soportes, o sustancias auxiliares tal como agentes tensoactivos o emulsificantes, o agentes tamponadores del pH.

## ES 2 310 258 T3

Las composiciones farmacéuticas son administradas mediante un modo apropiado para la forma de composición. Las vías típicas incluyen la subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intradérmica, oral, intranasal, e intrapulmonar (esto es, mediante aerosol). Las composiciones farmacéuticas para uso humano son típicamente administradas oralmente.

5 Las composiciones farmacéuticas para administración oral, intranasal o tópica se pueden suministrar en formas sólidas, semisólidas o líquidas, incluyendo comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, y suspensiones. Las composiciones farmacéuticas para inyección se pueden suministrar como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones, o como formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en un líquido antes de la inyección. Para administración vía el tracto respiratorio, una composición farmacéutica preferida es una que proporcione un aerosol sólido, polvo, o líquido cuando se utilice con un dispositivo aerosolizador apropiado. Aunque no necesario, las composiciones farmacéuticas son suministradas preferentemente en una forma de dosificación unitaria adecuada para la administración de una cantidad exacta. También contempladas por la presente invención son las formas de liberación lenta o sostenida, por la que se suministran niveles relativamente constantes de principio(s) activo durante un periodo prolongado.

20 Los antagonistas de los receptores de adenosina  $A_{2A}$  pueden ser administrados preferentemente en una cantidad desde aproximadamente 0'001 a aproximadamente 20'0 mg por kilogramo de peso corporal. Es más preferible un intervalo de dosificación desde aproximadamente 0'01 a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal. Puesto que los antagonistas de los receptores de adenosina  $A_{2A}$  utilizados en la presente invención serán finalmente purgados del torrente sanguíneo, es indicada y preferida la readministración de las composiciones farmacéuticas.

25 Los antagonistas de los receptores de adenosina  $A_{2A}$  se pueden administrar de una manera compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad tal que sea terapéuticamente eficaz. Las dosificaciones sistémicas dependen de la edad, peso y condiciones del paciente y de la vía de administración.

30 Las preparaciones farmacéuticas útiles en la presente invención se fabrican de una manera conocida. La preparación de composiciones farmacéuticas es conducida conforme a procedimientos generalmente aceptados para la preparación de preparaciones farmacéuticas [por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences 18ª edición (1990), E. W. Martin ed., Mack Publishing Co., Pa]. Dependiendo del uso pretendido y del modo de administración, puede ser conveniente procesar además el principio activo en la preparación de composiciones farmacéuticas. El proceso de fabricación apropiado puede incluir esterilizar, mezclar con componentes apropiados no tóxicos y no interferentes, dividir en unidades de dosis, y meter en un dispositivo de liberación.

35 Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando el principio(s) activo con excipientes sólidos, opcionalmente molturando la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares apropiados, si se desea o fuese necesario, para obtener comprimidos.

40 Los excipientes adecuados incluyen rellenos tales como sacáridos, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; derivados de celulosa; compuestos de zinc; y/o fosfatos cálcicos tales como fosfato tricálcico o bifosfatos cálcicos; aglutinantes tales como pasta de almidón, utilizando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, o almidón de patata; gelatina; tragacanto; y/o polivinilpirrolidona.

45 Los auxiliares incluyen agentes reguladores de la fluidez y lubricantes, tales como sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, y/o polietilenglicol. Los núcleos de comprimidos, comprimidos oblongos o cápsulas se suministran con recubrimientos apropiados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este fin, se pueden utilizar soluciones concentradas de sacáridos, las cuales pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes apropiados. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, esto es, recubrimientos entéricos, se utilizan soluciones de preparaciones de celulosa apropiadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. A los comprimidos o recubrimientos se pueden añadir colorantes o pigmentos, por ejemplo, para identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

50 Otras preparaciones farmacéuticas, que se puedan utilizar oralmente, incluyen cápsulas de encaje a presión fabricadas de gelatina, así como cápsulas blandas herméticas fabricadas de gelatina y un plastificante tal como glicerina o sorbitol. Las cápsulas de encaje a presión pueden contener el principio(s) activo en forma de gránulos, los cuales pueden estar mezclados con rellenos tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato magnésico y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, el principio(s) activo es disuelto o suspendido preferentemente en líquidos apropiados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden añadir estabilizantes.

60 Los antagonistas de los receptores de adenosina  $A_{2A}$  también pueden ser administrados en forma de un implante cuando estén compuestos con un soporte de liberación lenta biodegradable. Alternativamente, los principios activos pueden ser formulados como parche transdérmico para la liberación continua del principio(s) activo. En la técnica son bien conocidos los métodos para fabricar implantes y parches [Remington's Pharmaceutical Sciences 18ª edición (1990), E. W. Martin ed., Mack Publishing Co., Pa; y Kydonieus ed. (1992), Treatise on controlled drug delivery, Marcel Dekker, NY].

## ES 2 310 258 T3

Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran adicionalmente la presente invención. Todas las referencias citadas aquí están, por este medio, incorporadas como referencia.

### 5 Ejemplo 1

*Modelo animal, tratamiento del SPI con un antagonista de los receptores A<sub>2A</sub>*

10 El Compuesto A, un nuevo y potente antagonista de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina, ha demostrado ser eficaz para mejorar los síntomas parkinsonianos en modelos animales y en estudios Fase II temprana en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. La capacidad del Compuesto A para interactuar con los sistemas dopaminérgico y GABAérgico del cerebro medio proporciona una base para tratar el SPI.

15 Se informa de que las lesiones bilaterales por 6-OHDA en el núcleo AII provocaron un comportamiento conductual que tiene correlación similar a estados clínicos del SPI, esto es, aumentaron el número promedio de episodios permanentes y aumentó el tiempo de duración total [Ondo y col., *Mov. Dis.*, 15, 154-158 (2000)]. Señaladamente, el tratamiento de los animales lesionados con un agonista de la dopamina, el pramipexol, produjo con posterioridad menos episodios permanentes y menos tiempo de duración total. Estos descubrimientos son coherentes con lo que se esperaba en un modelo animal de SPI.

20 Para determinar la eficacia de los antagonistas A<sub>2A</sub> en el sistema del modelo animal del SPI, se utiliza el método según Ondo y col. (2000). Ratas anestesiadas fueron inyectadas estereotáxicamente, con aproximadamente 8 µg de 6-OHDA disuelta en salino tamponado con fosfato (PBS) conteniendo 0'01-0'05% p/v de ácido ascórbico, en ambos núcleos AII izquierdo y derecho. Las ratas de control fueron inyectadas, de manera similar, con vehículo sin 6-OHDA.

25 Dos a doce semanas después de la inyección con 6-OHDA o vehículo, los animales son observados durante 30-120 minutos y se puntúan sus comportamientos en términos del número de veces permaneciendo sobre dos piernas y la cantidad total de tiempo sobre las dos piernas. También se puede medir la duración del tiempo de sueño total. La introducción de la electroencefalografía o electromiografía ayuda adicionalmente a aclarar las características del comportamiento de los animales, lesionados o no. Posteriormente, se valoran los efectos de la manipulación farmacológica en los animales lesionados. La administración de antagonistas de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina contrarresta los comportamientos alterados observados en los animales lesionados. Los animales lesionados tratados con vehículo o pramipexol sirven como control negativo o positivo, respectivamente.

35 Después de la terminación de los ensayos conductuales y del tratamiento con fármaco o de control, se sacrifican las ratas y se extraen sus cerebros enteros. Las secciones coronales de las regiones diencefálicas conteniendo grupos AII son cortadas en un criostato, y las secciones obtenidas son posteriormente procesadas mediante tirosina hidroxilasa. Inmunohistoquímica (TH). Las secciones teñidas son observadas bajo el microscopio óptico para confirmar la lesión peculiar de los núcleos AII. Los resultados de controles comparados con el antagonista A<sub>2A</sub> son comparados en vista de los resultados de las lesiones.

### Ejemplo 2

45 *Ensayo clínico humano, tratamiento del SPI con un antagonista A<sub>2A</sub>*

50 Este estudio evalúa la eficacia del Compuesto A en el SPI. Un total de 45 pacientes diagnosticados con SPI idiopático moderado a severo y PLMS son distribuidos en 3 grupos. Para este estudio no son elegibles los pacientes que hayan fracasado en responder a un tratamiento sólo o combinado. Los síntomas de base del SPI y PLMS son evaluados mediante una escala analógica visual, la escala de impresión clínica global (CGI), y el polisomnógrafo. Los pacientes en el primer grupo reciben 5 mg de Compuesto A, el segundo grupo 20 mg, y el tercer grupo 80 mg, una vez al día durante 8 semanas. Semanalmente, se conduce una valoración durante el periodo de tratamiento. Los valores de la valoración en la semana 8 son comparados con los valores de la línea de base con análisis estadístico.

### 55 Ejemplo 3

*Ensayo clínico humano, tratamiento del SPI con un antagonista A<sub>2A</sub>*

60 Para valorar la eficacia de un antagonista A<sub>2A</sub> representativo en tratar el SPI, se inició un ensayo clínico y se condujo conforme a procedimientos patrón. Brevemente, se midieron la puntuación total de los pacientes en la Escala de Evaluación Internacional del SPI (IRLSRS) y el índice de PLMS (polisomnografía; el índice de PLMS representa el número de movimientos periódicos de los miembros por hora de sueño) para evaluar la eficacia del Compuesto A en el SPI [Understanding and Diagnosing Restless Legs Syndrome (2003), Restless Legs Syndrome Foundation, 819 Second Street, SW Rochester, MN 55902].

La puntuación para la IRLSRS fue hecha conforme a las Instrucciones para el Examinador siguientes (la Máxima puntuación total IRLSRS es 40).

## ES 2 310 258 T3

El Examinador fue instruido para tuviese el índice de síntomas del paciente mediante las siguientes diez preguntas. El paciente, y no el examinador, hizo los índices, pero el examinador estuvo disponible para aclarar cualquier malentendido que el paciente pudiese haber tenido acerca de las preguntas. El examinador o el paciente marcaron las contestaciones en el formulario. En las preguntas 1, 2, 4, 5, 6, 9 y 10, se utilizó la puntuación siguiente: (4) muy  
5 severo; (3) severo; (2) moderado; (1) suave; y (0) ninguno.

1. Globalmente, ¿cómo valoraría la incomodidad del SPI en sus piernas o brazos?

2. Globalmente, ¿cómo valoraría la necesidad de moverse de acá para allá?

10

3. Globalmente, ¿cuanto alivio de su incomodidad de brazos o piernas por el SPI obtiene por moverse de allá para  
acá?

(4) Sin alivio

15

(3) Alivio leve

(2) Alivio moderado

20

(1) Alivio completo o casi completo

(0) Sin síntomas de SPI y, por lo tanto, no se aplica la pregunta

4. Globalmente, ¿cómo de severa es su alteración del sueño por los síntomas de SPI?

25

5. ¿Cómo de severo es su cansancio o somnolencia por sus síntomas del SPI?

6. Globalmente, ¿cómo de severo es su SPI en su conjunto?

30

7. ¿Con qué frecuencia tiene síntomas de SPI?

(4) Muy severa (esto significa 6 a 7 días por semana)

35

(3) Severa (esto significa 4 a 5 días por semana)

(2) Moderada (esto significa 2 a 3 días por semana)

(1) Suave (esto significa 1 día por semana o menos)

40

(0) Ninguna

8. Cuando tiene síntomas de SPI, ¿cómo son de severos en un día corriente?

(4) Muy severos (esto significa 8 horas o más por día de 24 horas)

45

(3) Severos (esto significa 3 a 8 horas por día de 24 horas)

(2) Moderados (esto significa 1 a 3 horas por día de 24 horas)

50

(1) Suaves (esto significa menos de 1 hora por día de 24 horas)

(0) Ninguno

9. Globalmente, ¿cómo de severo es el impacto de sus síntomas de SPI en su capacidad para realizar sus asuntos  
55 diarios, por ejemplo llevando a cabo una satisfactoria vida familiar, en el hogar, social, en la escuela o laboral?

10. Globalmente, ¿cómo de severa es su alteración del estado de ánimo por los síntomas de su SPI, por ejemplo  
enfadado, deprimido, triste, ansioso, o irritable?

60 A los pacientes diagnosticados con SPI idiopático se les ocultó la medicación desde el momento del escrutinio hasta el fin del tratamiento. Después de disminuir todas las medicaciones del SPI, los pacientes fueron escrutados por su elegibilidad. En la Semana 2, los pacientes ingresaron en la clínica, en la noche precedente al día de visita, para que se adaptasen al entorno de sueño del laboratorio. Después del escrutinio, en el Día 1 se midieron la puntuación total IRLSRS y el índice de PLMS de los pacientes para establecer una línea de base y valorar el intervalo de fluctuación del SPI. En el estudio solamente se inscribieron los pacientes con SPI moderado a severo (puntuaciones IRLSRS de 15  
65 y más). Y los pacientes que mostraron más del 35% de fluctuación en la IRLSRS y/o polisomnografía entre la visita de la Semana 1 y la visita del Día 1 (línea de base) no fueron sometidos al estudio adicional.

## ES 2 310 258 T3

El tratamiento con Compuesto A (80 mg, una vez al día) empezó en el día siguiente a la visita del Día 1 y continuó durante las siguientes 6 semanas. La última dosis de Compuesto A fue tomada en el la visita de la Semana 6. En la Semana 8, los pacientes recibieron evaluaciones del SPI (puntuación total IRLSRS e índice de PLMS). El índice de inhibición para cada puntuación fue calculado mediante la ecuación siguiente.

$$\text{Índice de Inhibición (\%)} = \frac{\{(Puntuación \text{ en el Día-1}) - (Puntuación \text{ en la Semana 8})\}}{(Puntuación \text{ en el Día -1})} \times 100$$

Los resultados se muestran en la Tabla 1 abajo.

TABLA 1

	<b>Media de la Línea de base (Día-1) (DE)</b>	<b>Media de la Semana 8 (DE)</b>	<b>Índice de Inhibición (%)</b>
<b>Puntuación total IRLSRS</b>	32'5 (4'39)	23 (8'04)	29'2
<b>Índice de PLMS total</b>	45 (15'41)	24'67 (23'89)	45'2
<b>N = 4</b>			

Como se muestra en la Tabla 1, la puntuación IRLSRS total y el índice de PLMS total disminuyen en la Semana 8, a partir de sus respectivas líneas de base. Esto es, 80 mg de Compuesto A, una vez al día durante 6 semanas, produjeron alivio de los síntomas del SPI y una mejora en pacientes con SPI moderado a severo. Estos resultados demuestran por primera vez que el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es eficaz en el tratamiento del SPI.

En los siguientes ejemplos se describen ciertas formas de realización de la presente invención.

### Ejemplo 1

#### *Comprimidos*

De una manera convencional, se preparan comprimidos teniendo la composición siguiente.

El Compuesto A (40 g) se mezcla con 286'8 g de lactosa y 60 g de almidón de patata, seguido por la adición de 120 g de una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa. La mezcla resultante es amasada, granulada, y después secada mediante un método convencional. Los gránulos son refinados para dar gránulos utilizados para fabricar comprimidos. Después de mezclar los gránulos con 1'2 g de estearato magnésico, la mezcla se forma en comprimidos conteniendo cada uno 20 mg de principio activo, utilizando una comprimidora (Modelo RT-15, Kikusui) teniendo punzones de 8 mm de diámetro.

En la Tabla 2 se muestra la receta.

TABLA 2

<b>Compuesto A</b>	<b>20 mg</b>
<b>Lactosa</b>	<b>143'4 mg</b>
<b>Almidón de patata</b>	<b>30 mg</b>
<b>Hidroxipropilcelulosa</b>	<b>6 mg</b>
<b>Estearato magnésico</b>	<b>0'6 mg</b>
	<b>200 mg</b>

## ES 2 310 258 T3

### Ejemplo 2

#### Cápsulas

5 De una manera convencional, se preparan cápsulas teniendo la composición siguiente.

El Compuesto A (200 g) se mezcla con 995 g de Avicel y 5 g de estearato magnésico. Se pone la mezcla en cápsulas duras del n° 4, cada una teniendo una capacidad de 120 mg, utilizando una llenadora de cápsulas (Modelo LZ-64, Zanasi) para dar cápsulas conteniendo cada una 20 mg de principio activo.

10

En la Tabla 3 se muestra la receta.

15 TABLA 3

Compuesto A	20 mg
Avicel	99'5 mg
Estearato magnésico	0'5 mg
<hr/>	
	120 mg

25

### Ejemplo 3

#### Inyecciones

30

De una manera convencional, se preparan inyecciones teniendo la composición siguiente.

El Compuesto A (1 g) se disuelve en 100 g de aceite de soja purificado, seguido por la adición de 12 g de lecitina de yema de huevo purificada y 25 g de glicerina para inyección. La mezcla resultante se rellena hasta 1.000 ml con agua destilada para inyección, se mezcla a fondo, y se emulsifica mediante un método convencional. La dispersión resultante es sometida a filtración aséptica utilizando filtros de membrana desechable de 0'2  $\mu\text{m}$ , y después puesta asépticamente en viales de vidrio en porciones de 2 ml para dar inyecciones conteniendo 2 mg de principio activo por vial.

35

40

En la Tabla 4 se muestra la receta.

45 TABLA 4

Compuesto A	2 mg
Aceite de soja purificado	200 mg
Lecitina de yema de huevo	24 mg
Glicerina para inyección	50 mg
Agua destilada para inyección	1'72 ml
<hr/>	
	2'00 ml

55

60

65

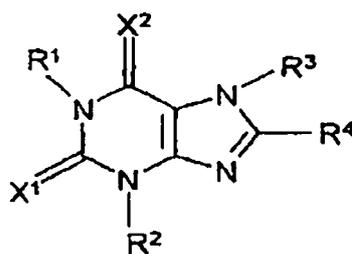
REIVINDICACIONES

1. Empleo de un antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> para la fabricación de un agente terapéutico para tratar el síndrome de piernas inquietas.

2. Empleo de un antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> para la fabricación de un agente terapéutico para tratar el mioclono nocturno.

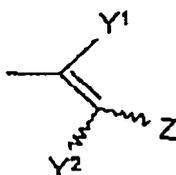
3. El empleo conforme a la reivindicación 1 ó 2, en donde el antagonista de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> es un derivado de xantina o una sal del mismo farmacéuticamente admisible.

4. El empleo conforme a la reivindicación 3, en donde el derivado de xantina está representado por la siguiente fórmula (I):

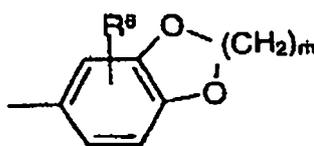


(I)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, o alquilo inferior; R<sup>4</sup> representa cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup> (en el que R<sup>5</sup> representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y n es un número entero de 0 a 4) o

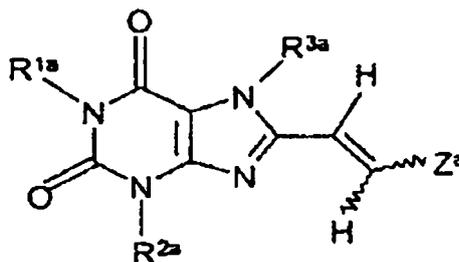


{en la que Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> representan, independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo sustituido o no sustituido, o



(en la que R<sup>6</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m representa un número entero de 1 a 3)); y X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representan, independientemente, O o S.

5. El empleo conforme a la reivindicación 3, en donde el derivado de xantina está representado por la siguiente fórmula (I-A):

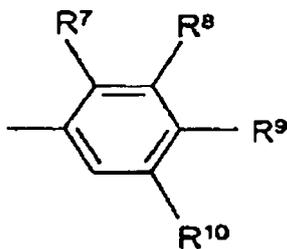


(I-A)

# ES 2 310 258 T3

en donde  $R^{1a}$  y  $R^{2a}$  representan, independientemente, metilo o etilo;  $R^{3a}$  representa hidrógeno o alquilo inferior; y  $Z^a$  representa

5

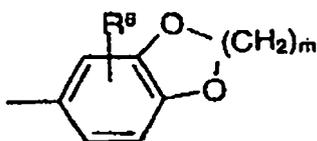


10

(en la que al menos uno de  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno;  $R^{10}$  representa hidrógeno o alquilo inferior) o

15

20



(en la que  $R^6$  y  $m$  tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente).

25

6. El empleo conforme a la reivindicación 3, en donde el derivado de xantina es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

30

35

40

45

50

55

60

65