



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 856**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06804036 .9**

96 Fecha de presentación : **21.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1937687**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54

Título: **7-[2-[4-(6-fluoro-3-metil-1,2-benzisoxazol-5-il)-1-piperazinil]etil]2-(1-propinil)-7H-pirazolo-[4,3-e]-[1,2,4]-triazolo-[1,5-c]-pirimidin-5 amina.**

30

Prioridad: **23.09.2005 US 720027 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2011

73

Titular/es: **SCHERING CORPORATION**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033, US

72

Inventor/es: **Boyle, Craig, D.;**
Chackalamanni, Samuel;
Shah, Unmesh, G. y
Lachowicz, Jean, E.

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 856 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

7-[2-[4-(6-Fluoro-3-metil-1,2-benzisoxazol-5-il)-1-piperazinil]etil]-2-(1-propinil)-7H-pirazolo-[4,3-e]-[1,2,4]-triazolo-[1,5-c]-pirimidin-5 amina

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a 7-[2-[4-(6-fluoro-3-metil-1,2-benzisoxazol-5-il)-1-piperazinil]etil]-2-(1-propinil)-7H-pirazolo-[4,3-e]-[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-5-amina, un antagonista del receptor de adenosina A_{2a}, compuesto que es útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central incluyendo trastornos del movimiento, por ejemplo enfermedad de Parkinson, síndrome extra-piramidal, síndrome de piernas inquietas, temblor básico y enfermedad de Huntington; trastornos de la atención, por ejemplo trastorno de hiperactividad con déficit de atención, deterioro cognitivo y síntomas negativos de esquizofrenia; y a otras enfermedades del sistema nervioso central tales como depresión, ictus y psicosis. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto.

Antecedentes

- 15 Se sabe que la adenosina es un modulador endógeno de numerosas funciones fisiológicas. Al nivel del sistema cardiovascular, la adenosina es un vasodilatador fuerte y un depresor cardíaco. En el sistema nervioso central, la adenosina induce efectos sedantes ansiolíticos y antiepilépticos. En el sistema respiratorio, la adenosina induce la broncoconstricción. En el sistema renal, ejerce una acción bifásica, induciendo vasoconstricción a bajas concentraciones y vasodilatación a altas dosis. La adenosina actúa como un inhibidor de la lipólisis en células grasas y como un antiagregante en plaquetas.

- 20 La acción de la adenosina está mediada por la interacción con diferentes receptores específicos de membrana que pertenecen a la familia de los receptores acoplados con las proteínas G. Los estudios bioquímicos y farmacológicos, junto con los avances en la biología molecular, han permitido la identificación de al menos cuatro subtipos de receptores de adenosina: A₁, A_{2a}, A_{2b} y A₃. Los receptores A₁ y A₃ inhiben, mientras que los receptores A_{2a} y A_{2b} estimulan, la actividad de la enzima adenilato ciclasa. Los análogos de adenosina capaces de interactuar como agonistas con los receptores A₁, A_{2a}, A_{2b} y A₃ también se han identificado.

- Los antagonistas selectivos para el receptor A_{2a} son de interés farmacológico debido a su reducida probabilidad de potenciar efectos secundarios. En el sistema nervioso central, los antagonistas de A_{2a} pueden tener propiedades antidepressivas y estimular las funciones cognitivas. Además, los datos han demostrado que los receptores A_{2a} están presentes a alta densidad en los ganglios basales, que se sabe que es importante en el control del movimiento. De esta manera, los antagonistas de A_{2a} pueden mejorar las deficiencias motoras debidas a enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Parkinson, demencia senil como en la enfermedad de Alzheimer y psicosis.

- 35 Los antagonistas del receptor de adenosina A_{2a} se han desvelado como útiles en el tratamiento o prevención del síndrome extra-piramidal (EPS), distonía, síndrome de piernas inquietas (RLS) o movimiento periódico de miembros durante el sueño (PLMS) en el documento WO 05/044245 y se han desvelado como útiles en el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) en el documento WO 02/055083.

- EPS es un término colectivo para una serie de reacciones neurológicas adversas asociadas con el uso de fármacos antipsicóticos. Hay seis categorías diferentes de síndromes neurológicos relacionados con EPS de las cuales cuatro, distonía, acatisia, pseudoparkinsonismo (síndrome parkinsoniano) y discinesia tardía, están particularmente extendidas en pacientes que toman medicación antipsicótica. La distonía es un espasmo doloroso de los grupos musculares, en particular, del cuello, mandíbula, espalda, faringe y laringe. Es más común en hombres jóvenes que son tratados con fármacos antipsicóticos, aunque puede asociarse también con el uso de cocaína, antidepressivos tricíclicos, litio y anticonvulsivos tales como fenitoína y carbamazepina. El pseudoparkinsonismo se manifiesta por sí mismo como aquinesia (rigidez, agarrotamiento y movimiento voluntario lento, caminar arrastrando los pies, encorvado) y temblor y estos síntomas se desarrollan en semanas o meses después del inicio de la terapia. La acatisia se manifiesta por sí misma como sentimientos internos subjetivos fuertes de incomodidad o dolor, caracterizados por una agitación motora. A menudo confundido con agitación o ansiedad, este síndrome habitual frecuentemente se subdiagnostica y es el menos sensible a tratamiento. La discinesia tardía es un síndrome de aparición tardía asociado con el uso crónico de fármacos neurolepticos. Ocurre más frecuentemente en pacientes más ancianos y está caracterizado por movimientos estereotípicos repetitivos involuntarios coreiformes rápidos de la cara, párpados, boca, lengua, extremidades y tronco.

- EPS está más extendido con el uso de agentes antipsicóticos típicos aunque también se ha informado con el uso de agentes atípicos. Los antipsicóticos típicos incluyen loxapina, haloperidol, clorpromazina, proclorperacina y tiotixeno. Los antipsicóticos atípicos incluyen clozapina, olanzapina, loxapina, quetiapina, ciprasidona, risperidona y aripiprazol.

La acatisia también es característica de RLS y PLMS, así como PLMD (trastorno de movimiento periódico de piernas (o miembros)). RLS es un trastorno común que provoca que los pacientes tengan un deseo irresistible y

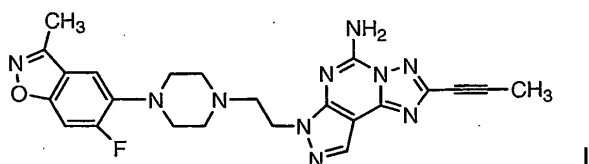
desagradable de mover sus piernas; normalmente se manifiesta durante periodos de inactividad y/o por la noche, y puede alterar el sueño. Los pacientes que no tienen los síntomas de RLS típicos, pero que presentan movimientos de la pierna periódicos que afectan negativamente al sueño, se diagnostican con PLMS. Los tratamientos para RLS y PLMS han incluido levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, agonistas de dopamina tales como pramipexol y ropinerol, benzodiazepinas, opioides, anticonvulsivos y hierro (sulfato ferroso). RLS y PLMS se han descrito extensivamente en la bibliografía, por ejemplo por Saletu y col., *Neuropsychobiology*, 41, 4 (2000), pág 190-9.

Se ha descubierto que algunos compuestos relacionados con xantina son antagonistas selectivos del receptor de A₁ y se ha descubierto que la xantina y los compuestos distintos de xantina tienen alta afinidad por A_{2a} con grados variables de selectividad para A_{2a} frente a A₁. Los antagonistas del receptor de adenosina A_{2a} de triazolopirimidina se han desvelado previamente, por ejemplo en los documentos WO 95/01356; US 5.565.460; WO 97/05138; WO 98/52568, US 6.630.475, US 6.653.315, US 6.897.217 y PCT/US05/013454, presentado el 19 de abril de 2005.

La presente invención es una selección de la invención respecto al documento US 6.897.217.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al compuesto que tiene la fórmula estructural I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la divulgación es un procedimiento de tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, incluyendo trastornos del movimiento, por ejemplo enfermedad de Parkinson, síndrome extra-piramidal, síndrome de piernas inquietas, temblor básico, enfermedad de Huntington, distonía, movimiento periódico de miembros durante el sueño; trastornos de la atención, por ejemplo trastorno de hiperactividad con déficit de atención, deficiencias cognitivas y síntomas negativos de esquizofrenia; y de otras enfermedades del sistema nervioso central, tales como depresión, ictus y psicosis, que comprenden administrar el compuesto de fórmula I a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

En particular, la divulgación se dirige al procedimiento de tratamiento de trastornos del movimiento, tales como enfermedad de Parkinson, temblor básico o enfermedad de Huntington, que comprende administrar el compuesto de fórmula I a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

Otro aspecto más de la divulgación es un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Parkinson con una combinación del compuesto de fórmula I y uno o más agentes útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo dopamina, L-DOPA; un agonista dopaminérgico; un inhibidor de monoamina oxidasa, tipo B (MAO-B); un inhibidor de descarboxilasa DOPA (DCI); o un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (COMT). También se reivindica una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y uno o más agentes que se sabe que son útiles en el tratamiento del Parkinson, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La divulgación se refiere también al tratamiento o prevención de EPS (por ejemplo distonía, acatisia, pseudoparkinsonismo y discinesia tardía) que comprende administrar el compuesto de fórmula I a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento. En particular, este procedimiento es para el tratamiento o prevención de EPS en pacientes tratados con un agente antipsicótico, que tiene el efecto secundario de inducir EPS. El compuesto de fórmula I puede administrarse después de que los síntomas de EPS se hayan manifestado o el compuesto de fórmula I puede administrarse al comienzo de la administración de un agente antipsicótico, para evitar que ocurra EPS. De esta manera, la divulgación incluye también un procedimiento de tratamiento o prevención de EPS inducido por un agente antipsicótico, que comprende administrar una combinación de un agente antipsicótico y el compuesto de fórmula I a un paciente que lo necesite.

La divulgación se refiere también al tratamiento de distonía primaria (idiopática) y al tratamiento o prevención de distonía en pacientes que presentan distonía como resultado del tratamiento con un antidepresivo tricíclico, litio o un anticonvulsivo, o que han usado cocaína, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I a un paciente que lo necesite. Cuando la distonía está provocada por el tratamiento con un antidepresivo tricíclico, litio o un anticonvulsivo, el compuesto de fórmula I puede administrarse después de que los síntomas de la distonía se hayan manifestado o el compuesto de fórmula I puede administrarse al comienzo de la administración de un antidepresivo tricíclico, litio o un anticonvulsivo, para evitar que ocurra la distonía. La divulgación, por lo tanto, incluye también un procedimiento de tratamiento o prevención de la distonía inducida por

un antidepresivo tricíclico, litio o un anticonvulsivo, que comprende administrar una combinación del compuesto de fórmula I y un antidepresivo tricíclico, litio o un anticonvulsivo a un paciente que lo necesite.

La divulgación se refiere adicionalmente al tratamiento de trastornos del movimiento anormales, tales como RLS o PLMS, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I. La invención comprende también un procedimiento de tratamiento de RLS o PLMS que comprende administrar una combinación del compuesto de fórmula I con otro agente útil en el tratamiento de RLS o PLMS, tal como levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida o un agonista de dopamina, una benzodiazepina, un opioide, un anticonvulsivo o hierro, a un paciente que lo necesite.

La divulgación se refiere también al tratamiento de trastornos relacionados con la atención, tales como un trastorno con déficit de atención (ADD) y ADHD, así como deterioro cognitivo y síntomas negativos de esquizofrenia, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende, en recipientes diferentes en un solo envase, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar la enfermedad de Parkinson, en el que un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en el que un recipiente diferente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un agente útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende, en recipientes diferentes en un solo envase, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar o prevenir EPS provocado por el tratamiento con un agente antipsicótico, en el que un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en el que un recipiente diferente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un agente antipsicótico.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende, en recipientes diferentes en un solo envase, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar o prevenir la distonía provocada por el tratamiento con un antidepresivo tricíclico, litio o un anticonvulsivo, en el que un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en el que un recipiente diferente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un antidepresivo tricíclico, litio o un anticonvulsivo.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende, en recipientes diferentes en un solo envase, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar RLS o PLMS, en el que un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en el que un recipiente diferente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, un agonista de dopamina, una benzodiazepina, un opioide o, un anticonvulsivo o hierro.

La divulgación se refiere también al uso del compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson, EPS, distonía, RLS, PLMS, temblor básico, enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo o síntomas negativos de esquizofrenia, solo o en combinación con los otros agentes analizados anteriormente.

Descripción detallada

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los profármacos y solvatos del compuesto de la invención se contemplan también en el presente documento. El término "profármaco", como se emplea en el presente documento, denota un compuesto que es un precursor de un fármaco que, tras la administración a un sujeto, experimenta conversión química por procedimientos metabólicos o químicos para producir un compuesto de fórmula I, o una sal y/o solvato de los mismos. Se proporciona un análisis de los profármacos en T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems (1987) Volumen 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

"Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de los solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

Las formas polimórficas del compuesto de fórmula I y de las sales, solvatos y profármacos del compuesto de fórmula I, pretenden estar incluidas en la presente invención.

“Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz como un antagonista del receptor de adenosina A_{2a} y, de esta manera, producir el efecto terapéutico deseado en un paciente adecuado.

“Paciente” incluye tanto seres humanos como animales.

“Mamífero” significa seres humanos y otros animales mamíferos.

El compuesto de fórmula I forma sales que están también dentro del alcance de la presente invención. La referencia al compuesto de fórmula I en el presente documento se entiende que incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término “sal o sales”, como se emplea en el presente documento, denota sales ácidas formadas con ácidos orgánicos y/o inorgánicos, así como sales básicas formadas con bases orgánicas y/o inorgánicas. Además, cuando el compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como, aunque sin limitación, una piridina o un imidazol, y un resto ácido, tal como, aunque sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones (“sales internas”) y están incluidos dentro del término “sal o sales” como se usa en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) se prefieren, aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de fórmula I pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente en un medio tal como uno en el que la sal precipita, o en un medio acuoso, seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácido ejemplares incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (conocidos también como tosilatos), undecanoatos y similares. Adicionalmente, se conocen los ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalinotérreo, tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitlohexilaminas, hidrabaminas (formadas con *N,N*-bis(deshidroabietil)etilendiamina), *N*-metil-D-glucaminas, *N*-metil-D-glucamidas, *t*-butil aminas y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas estas sales de ácidos y sales de bases se pretende que sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención, y todas las sales de ácidos y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

Los compuestos de fórmula I y las sales, solvatos y profármacos de los mismos pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o un imino éter). Todas estas formas tautoméricas están contempladas en el presente documento como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) del presente compuesto (incluyendo aquellos de las sales, solvatos y profármacos del compuesto, así como las sales y solvatos de los profármacos), tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos sobre diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diaestereoméricas, se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención, por ejemplo pueden estar sustancialmente libres de otros isómeros o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o entre sí, o con otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R, como se define mediante las recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos “sal”, “solvato”, “profármaco” y similares, se pretende que se aplique igualmente a la sal, solvato y profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos inventivos.

Los otros agentes que se sabe que son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que pueden administrarse en combinación con los compuestos de fórmula I, incluyen: L-DOPA; agonistas dopaminérgicos tales como quinpirol, ropinirol, pramipexol, pergolida y bromocriptina; inhibidores de MAO-B, tales como deprenilo y selegilina; inhibidores de DOPA descarboxilasa, tales como carbidopa y benserazida; e inhibidores de COMT, tales como tolcapona y entacapona.

Los agentes antipsicóticos que provocan el EPS tratado con antagonistas del receptor de adenosina A_{2a} y para su uso en combinación con antagonistas del receptor de adenosina A_{2a} incluyen agentes antipsicóticos típicos y atípicos. Los antipsicóticos típicos incluyen loxapina, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina y tiotixeno. Los antipsicóticos atípicos incluyen clozapina, olanzapina, loxapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona y aripiprazol.

- 5 Los antidepresivos tricíclicos que provocan distonía tratados con antagonistas del receptor de adenosina A_{2a} incluyen perfenazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, trimipramina y protriptilina. Los anticonvulsivos que pueden provocar distonía, pero que también pueden ser útiles en el tratamiento de ERLS o PLMS, incluyen fenitoína, carbamazepina y gabapentina.

- 10 Los antagonistas de dopamina útiles en el tratamiento de RLS y PLMS incluyen pergolida, pramipexol, ropinerol, fenoldopam y cabergolina.

Los opioides útiles en el tratamiento de PRLS y PLMS incluyen codeína, hidroxodona, oxicodona, propoxifeno y tramadol.

Las benzodiazepinas útiles en el tratamiento de PRLS y PLMS incluyen clonacepan, triazolam y temazepan.

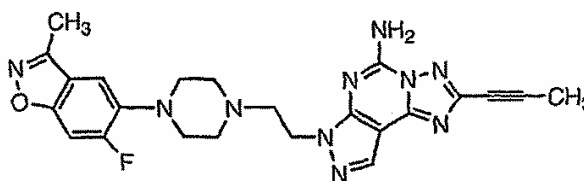
- 15 Los antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, agonistas de dopamina, opioides y benzodiazepinas están disponibles en el mercado y se describen en la bibliografía, por ejemplo en *The Physicians' Desk Reference* (Montvale: Medical Economics Co., Inc., 2001).

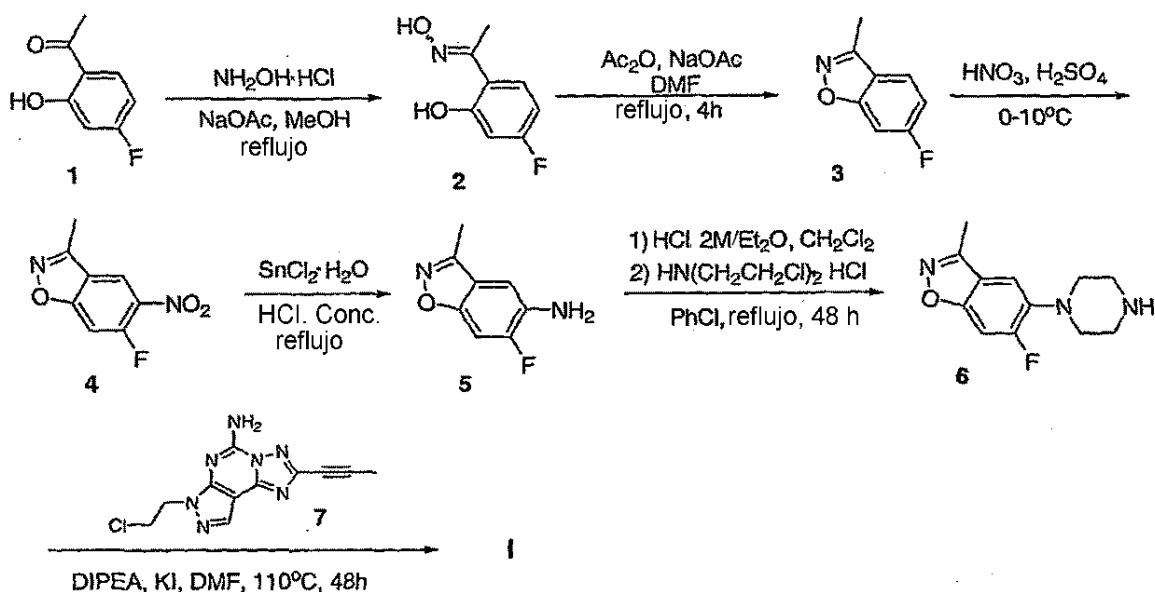
- 20 Se contempla que el compuesto de fórmula I podría administrarse en combinación con uno o más agentes distintos (por ejemplo, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, agonistas de dopamina, opioides o benzodiazepinas), aunque se prefiere la administración del compuesto de fórmula I, en combinación con otro agente, para cada una de las indicaciones. Aunque se prefiere la administración de formas de dosificación diferentes del compuesto de fórmula I y el otro u otros agentes, se contempla también que el otro u otros agentes puedan combinarse en una sola forma de dosificación con el compuesto de fórmula I para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson, EPS, distonía, RLS o PLMS. Se contempla también que el compuesto de fórmula I podría administrarse en combinación con otro antagonista de adenosina A_{2a} .

- 25 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por procedimientos conocidos a partir de materiales de partida conocidos en la técnica o preparados por procedimientos conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, el documento US 6.897.217.

Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva son las siguientes: Ac (acetilo); Me (metilo); Et (etilo); Ph (fenilo); DMF (dimetilformamida); DIPEA (diisopropiletilamina); TA (temperatura ambiente).

- 30 Ejemplo 1





Etapa 1: Una mezcla de 4-fluoro-2-hidroxiacetofenona 1 (50 g, 324 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (45 g, 648 mmol) y acetato sódico (40 g, 488 mmol) en MeOH anhidro (1 l) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre hielo y se agitó durante 30 minutos. El precipitado blanco obtenido de esta manera se filtró mediante succión y después se disolvió en CH_2Cl_2 , se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar 2 en forma de un sólido blanco (50 g, rendimiento del 91%), que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Etapa 2: A una solución de la oxima 2 (50 g, 296 mmol) en DMF (800 ml) se le añadió acetato sódico (55 g, 670 mmol) seguido de anhídrido acético (65 ml, 689 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3-4 h, fase en la que todo el material de partida se consumió como se indica por CCF (EtOAc al 10% en hexanos). Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo varias veces con éter. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar 3 en forma de un sólido parduzco (42 g, rendimiento del 94%).

Etapa 3: A una solución enfriada con hielo de 3 (42 g, 278 mmol) en H_2SO_4 conc. (300 ml), se le añadió gota a gota HNO_3 conc. (70 ml), mediante un embudo de adición. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2-3 h. Después de que el material de partida se consumiera, como se indica por CCF, (EtOAc al 10% en hexanos), la mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo con agitación constante. El sólido resultante se filtró, se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 47 g (rendimiento del 86%) de 4 en forma de un sólido amarillo.

Etapa 4: Una solución de 4 (47 g, 240 mmol) en AcOH (800 ml) se calentó a 40°C y a esta solución caliente se le añadió una solución de $\text{SnCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (150 g, 665 mmol) en HCl conc. (400 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y después se enfrió a TA. El pH se ajustó cuidadosamente a 5-6 con NaOH acuoso, para precipitar la mayor parte de las sales de estaño, y después se añadió éter a la mezcla con agitación constante. Después de decantar el líquido, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer varias veces con éter. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera; se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar un aceite pardo. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 10-20% en hexanos) dio 22 g (rendimiento del 55%) de 5 en forma de un sólido amarillo.

Etapa 5: Una solución de 5 (3,2 g, 19 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se trató con HCl 2 M/éter (9,6 ml, 19 mmol) y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido blanco se recogió en clorobenceno (80 ml) y se trató con bis(cloroetil)-amina (3,8 g, 21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h, fase en la cual la mayor parte del material de partida se había consumido. La mayor parte del disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en MeOH caliente (200 ml). El residuo insoluble negro se retiró por filtración y el filtrado se purificó por cromatografía en columna (NH_3 7 N al 2-5%- MeOH en CH_2Cl_2) dando 2,6 g (rendimiento del 57%) de 6.

Etapa 6: Una mezcla de 6 (2,6 g, 11 mmol), 7 (3,2 g, 12 mmol), KI (2,0 g, 12 mmol) y DIPEA (2,3 ml, 13,3 mmol) en DMF (30 ml) se calentó a 110°C durante 48 h. Después de enfriar a TA, se añadió agua y el sólido resultante se filtró. El residuo sólido se disolvió en MeOH al 10%- CH_2Cl_2 , se cargó en seco en una columna de gel de sílice y se purificó (MeOH al 2% en CH_2Cl_2) dando 2,7 g (rendimiento del 52%) del compuesto del título. CLEM: 475 (M+H), pureza = 100%.

Debido a su actividad antagonista del receptor de adenosina A_{2a} , el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Parkinson, síndrome extra-

piramidal, síndrome de piernas inquietas, temblor básico, enfermedad de Huntington, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, deterioro cognitivo, síntomas negativos de esquizofrenia, depresión, ictus o psicosis. En particular, el compuesto de la presente invención puede mejorar la deficiencia motora debida a enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson.

- 5 La actividad farmacológica del compuesto de la invención se determina mediante los siguientes ensayos *in vitro* e *in vivo* para medir la actividad del receptor A_{2a}.

Protocolo de Ensayo de unión Competitiva del Receptor de Adenosina A_{2a} y A₁ Humano

Fuentes de membrana:

- 10 A_{2a}: membranas del receptor de adenosina A_{2a} humano, N° de Catálogo RBHA2AM, Perkin Elmer Life Sciences, Shelton CT. Se diluyó a 17 µg/100 µl en tampón de dilución de membrana (véase más adelante).

Tampones de Ensayo:

Tampón de dilución de membrana: solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (Gibco/BRL) + MgCl₂ 10 mM.

Tampón de dilución de compuesto: solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (Gibco/BRL) + MgCl₂ 10 mM complementado con 1,6 mg/ml de metilcelulosa y DMSO al 16%. Preparado fresco diariamente.

- 15 Ligandos:

A_{2a}: [3H]-SCH 58261, síntesis habitual AmershamPharmacia Biotech, Piscataway, NJ. La solución madre se prepara a 1 nM en tampón de dilución de membrana. La concentración de ensayo final es 0,5 nM.

A₁: [3H]-DPCPX, AmershamPharmacia Biotech, Piscataway, NJ. La solución madre se prepara a 2 nM en tampón de dilución de membrana. La concentración de ensayo final es 1 nM. Unión no específica:

- 20 A_{2a}: Para determinar la unión no específica se añade CGS 100 nM 15923 (RBI, Natick, MA). La solución madre de trabajo se prepara a 400 nM en tampón de dilución de compuesto.

A₁: Para determinar la unión no específica se añade NECA 100 µM (RBI, Natick, MA). La solución madre de trabajo se prepara a 400 µM en tampón de dilución de compuesto.

Dilución de Compuesto:

- 25 Se preparan soluciones madre 1 mM de compuestos en DMSO al 100%. Se diluye en tampón de dilución de compuestos. Se ensaya a 10 concentraciones, que varían de 3 µM a 30 pM. Las soluciones de trabajo se preparan a una concentración final 4X en un tampón de dilución de compuesto.

Procedimiento de ensayo:

- 30 Los ensayos se realizan en placas de 96 pocillos, con pocillos profundos. El volumen de ensayo total es 200 µl. Se añaden 50 µl de tampón de dilución de compuesto (unión de ligando total) o 50 µl de solución de trabajo CGS 15923 (unión no específica a A_{2a}) o 50 µl de solución de trabajo NECA (unión no específica a A₁) o 50 µl de solución de trabajo de fármaco. Se añaden 50 µl de solución madre de ligando ([3H]-SCH 58261 para A_{2a}, [3H]-DPCPX para A₁). Se añaden 100 µl de membranas diluidas que contenían el receptor apropiado. Se mezcla. Se incuba a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se recoge usando un recolector de células Brandel sobre placas de filtro Packard GF/B. Se añaden 45 µl de Microscint 20 (Packard), y se cuentan usando un Contador de Microcentelleo Packard TopCount. Los valores de CI₅₀ se determinan mediante el ajuste de las curvas de desplazamiento usando un programa de ajuste de curva iterativa (Excel). Los valores de K_i se determinan usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Catalepsia inducida por haloperidol en ratas

- 40 Se usan ratas Sprague-Dawley Macho (Charles River, Calco, Italia) que pesaban 175-200 g. El estado cataléptico se induce mediante la administración subcutánea del agonista del receptor de dopamina haloperidol (1 mg/kg, sc), 90 min antes del ensayo los animales se llevan a una rejilla de ensayo vertical. Para este ensayo, las ratas se ponen sobre la cubierta de malla de alambre de una jaula de plexiglass de 25x43, situada a un ángulo de aproximadamente 70 grados respecto a la mesa de trabajo. La rata se pone sobre la rejilla, con las cuatro patas sujetadas y extendidas ("postura de rana"). El uso de dicha postura no natural es básico para la especificidad de este ensayo para catalepsia. El lapso temporal desde la colocación de las patas hasta la primera retirada completa de una pata (latencia descendente) se mide de forma máxima durante 120 s.

Los antagonistas selectivos de adenosina A_{2A} en evaluación se administran por vía oral a dosis que varían entre 0,03 y 3 mg/kg, 1 y 4 h antes de puntuar los animales.

En experimentos diferentes, se determinaron los efectos anticatalépticos del compuesto de referencia, L-DOPA (25, 50 y 100 mg/kg, ip).

Lesión con 6-OHDA del Haz Prosencefálico Medial en Ratas

5 Se usaron ratas Sprague-Dawley macho adultas (Charles River, Calco, Como, Italia) que pesaban 275-300 g, en todos los experimentos. Las ratas se alojaron en grupos de 4 por jaula, con acceso libre al alimento y al agua, a una temperatura controlada y con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. El día antes de la cirugía las ratas se dejaron en ayunas durante una noche con agua a discreción.

10 La lesión con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) unilateral del haz prosencefálico medial de acuerdo con el procedimiento descrito por Ungerstedt y col. (Brain. Research, 1971, 6-OHDA and Cathecolamine Neurons, North Holland, Amsterdam, 101-127), con cambios mínimos. Brevemente, los animales se anestesiaron con cloral hidrato (400 mg/kg, ip) y se trataron con desipramina (10 mpk, ip) 30 minutos antes de la inyección de 6-OHDA para bloquear la captación de la toxina por los terminales noradrenérgicos. Después, los animales se pusieron en un marco estereotáxico. La piel sobre el cráneo se refleja y se toman las coordenadas estereotáxicas (-2,2 posterior desde el bregma (AP), +1,5 lateral desde el bregma (ML), 7,8 ventral desde la dura (DV), de acuerdo con el atlas de Pellegrino y col. (Pellegrino L. J., Pellegrino A. S. and Cushman A. J., A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain, 1979, Nueva York: Plenum Press). Se realiza un orificio de trepanación en el cráneo sobre el sitio de lesión y una aguja, fijada a una jeringa Hamilton, se baja al MFB izquierdo. Después se disuelven 8 µg de 6-OHDA-HCl en 4 µl de solución salina con ácido ascórbico al 0,05% como antioxidante, y se infunden a un caudal constante de 1 µl/1 minuto, usando una bomba de infusión. La aguja se extrae después de 5 minutos adicionales y la herida quirúrgica se cierra y se deja que los animales se recuperen durante 2 semanas.

20 Dos semanas después de la lesión, se administra L-DOPA (50 mg/kg, ip) a las ratas, más benserazida (25 mg/kg, ip) y se seleccionan en base al número de giros contralaterales completos, cuantificados en el periodo de ensayo de 2 h, mediante rotámetros automatizados (*ensayo de sensibilización*). Cualquier rata que no muestre al menos 200 vueltas completas/2 h no se incluye en el estudio.

25 Las ratas seleccionadas recibieron el fármaco de ensayo 3 días después del ensayo de sensibilización (super-sensibilidad máxima al receptor de dopamina). Los nuevos antagonistas del receptor A_{2A} se administran por vía oral a niveles de dosis que varían entre 0,1 y 3 mg/kg en puntos temporales diferentes, (es decir 1, 6, 12 h) antes de la inyección de una dosis sub-umbral de L-DOPA (4 mpk, ip) más benserazida (4 mpk, ip) y se realizó la evaluación del comportamiento de giro.

30 Ensayo de EPS

El siguiente procedimiento describe el uso de un antagonista de adenosina A_{2a} para atenuar el síndrome extra-piramidal (EPS) presentado en monos *cebus apella* sensibilizados al antagonista del receptor de dopamina D₂, haloperidol.

35 Una colonia de monos *Cebus apella* sensibilizados previamente a los efectos crónicos de haloperidol presenta EPS cuando se le administra haloperidol agudamente (0,3 mg/kg, p.o.). Un compuesto de ensayo se administra por vía oral (p.o.) a una dosis que varía de 0,3-30 mg/kg, junto con haloperidol. Los estudios se realizaron usando un diseño dentro de los sujetos, de manera que cada mono recibe todos los tratamientos (vehículo y dosis de compuesto de ensayo) en un diseño equilibrado y cruzado. Se determina la reducción en la puntuación EPS máxima, así como el retraso dependiente de la dosis en el comienzo de EPS.

40 Se han establecido directrices clínicas para el tratamiento de RLS y PLMS: véase A. L. Chesson y col., Sleep, 22, 7 (1999), pág. 961-8. La eficacia de los antagonistas de adenosina A_{2a} en el tratamiento de RLS y PLMS puede determinarse mediante un procedimiento análogo al procedimiento clínico descrito en la bibliografía para pramipexol y ropinerol por Weimerskirch y col., Annals of Pharmacotherapy, 35, 5 (2001), pág. 627-30.

45 Usando los procedimientos de ensayo anteriores, se obtuvieron los siguientes resultados para el compuesto de la invención.

Los resultados del ensayo unión sobre el compuesto de la invención mostraron un valor de K_i para A_{2a} de 0,43 nM.

La selectividad se determina dividiendo K_i para el receptor A₁ por K_i para el receptor A_{2a}. El compuesto de la invención tiene una selectividad mayor de 2500 veces.

50 En el ensayo de lesión con 6-OHDA, los animales de ensayo a los que se administró una combinación de un compuesto de fórmula I y una cantidad sub-umbral de L-DOPA, mostraron un giro contralateral significativamente mayor:

L-DOPA: 171 ± 47 rotaciones
0,1 mpk: 218 ± 142 rotaciones
0,3 mpk: 406 ± 167 rotaciones

1 mpk: 360 ± 178 rotaciones

3 mpk: 403 ± 125 rotaciones

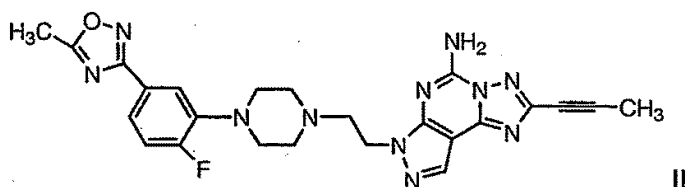
En el ensayo de catalepsia inducida por haloperidol en ratas a las 4 h, el % de inhibición era el siguiente:

- 5 0,3 mpk: 28% de inhibición de catalepsia
 1 mpk: 47% de inhibición de catalepsia
 3 mpk: 53% de inhibición de catalepsia

- 10 En el ensayo de EPS, a cuatro monos sensibilizados a haloperidol se les co-administró el compuesto de fórmula I (30 mg/kg) y haloperidol (0,3 mg/kg) en un plátano. Se empleó un sistema de puntuación para graduar la gravedad de cada síntoma durante un periodo de observación de 6 horas. El compuesto de fórmula I bloqueó completamente el EPS inducido por haloperidol en tres sujetos durante el periodo de observación de 6 h y, en el cuarto sujeto, se retrasó el comienzo y se redujo la gravedad de EPS, en comparación con el observado en monos dosificados con haloperidol solo.

Estudio de unión ex vivo para demostrar la duración de la ocupación del receptor:

- 15 Las ratas se dosificaron con 1 mg/kg del compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula II (desvelado de forma genérica en el documento US 6.897.217)



- 20 durante 4, 8, 12 y 16 horas antes de sacrificar y retirar los cerebros. El núcleo estriado rico en el receptor A_{2a} se diseccionó y homogeneizó en solución de tampón. El homogeneizado de estriado se incubó con el radioligando del antagonista de A_{2a} 3H -SCH 58261 (véase el documento WO 96/38728) antes de la separación de la reactividad unida y libre por filtración. El radioligando unido en los filtros se secó, se empapó con fluido de centelleo y se contó. Los homogeneizados del estriado de las ratas tratadas con vehículo con las mismas condiciones experimentales definieron la cantidad de radioligando unido en ausencia del compuesto de ensayo.

- 25 Para ambos compuestos, los receptores están ocupados por los compuestos de ensayo a las 4 horas, demostrado mediante la disminución (42 y 47%) de la unión a 3H -SCH 58261. Sin embargo, en homogeneizados estriados de ratas dosificadas con la fórmula II, la unión al radioligando se restaura casi hasta los niveles tratados con vehículo a las 8 horas, indicando que el compuesto de ensayo ya no compete más por los receptores A_{2a} en ese momento. El compuesto de fórmula I presenta desplazamiento sostenido del radioligando durante 12 horas (desplazamiento del 40% del radiomarcador).

- 30 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir del compuesto de la presente invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables, pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, pastillas y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden estar comprendidos por de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 70 por ciento de ingrediente activo. Los vehículos sólidos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa. Los comprimidos, polvos, pastillas y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

- 35 Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, se funde en primer lugar y el ingrediente activo se dispersa homogéneamente en su interior mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes del tamaño conveniente, se permite que se enfríe y después se solidifica.

- 40 Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo puede mencionarse agua o soluciones acuosas de propilenglicol para inyección parenteral.

Las preparaciones en forma líquida pueden incluir también soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte.

- 45 Se incluyen también preparaciones en forma sólida que se pretenden convertir, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. El compuesto de la invención puede suministrarse también por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones, y pueden

incluirse en un parche transdérmico de la matriz o ser de tipo depósito, como es convencional en la técnica para este fin.

Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral.

- 5 Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado.

La cantidad de compuesto activo de fórmula I en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a 300 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

- 10 La dosificación real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y la gravedad de la afección a tratar. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de las especialidades de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se aumenta con pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo, según las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y
15 administrarse en porciones durante el día, si se desea.

- La cantidad y frecuencia de administración del compuesto de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se regularán de acuerdo con el juicio del médico que atiende, considerando factores tales como la edad, estado y tamaño del paciente, así como la gravedad de los síntomas a tratar. Un régimen de dosificación recomendado típico para el compuesto de fórmula I es administración oral de 10 mg a 2000 mg/día, en dos a cuatro
20 dosis divididas, para proporcionar alivio de las enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Parkinson u otras enfermedades o afecciones indicadas anteriormente.

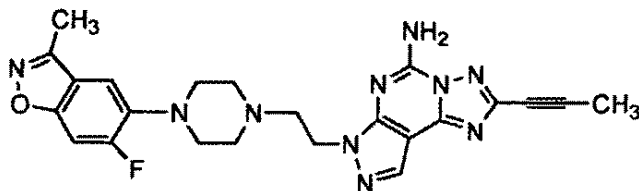
- Las dosis y el régimen de dosificación de los otros agentes usados en combinación con el compuesto de fórmula I, es decir, los agentes para la enfermedad de Parkinson, los antipsicóticos, antidepresivos, anticonvulsivos, agonistas de dopamina, benzodiazepinas, opioides, litio o hierro lo determinará el médico que atiende en vista de las dosis
25 aprobadas y el régimen de dosificación en el revestimiento del envase, teniendo en consideración la edad, sexo y estado del paciente y la gravedad de la enfermedad. Cuando se administran en combinación, el compuesto de fórmula I y el otro agente pueden administrarse simultánea o secuencialmente. Esto es particularmente útil cuando los componentes de la combinación se dan preferentemente en esquemas de dosificación diferentes, por ejemplo un componente se administra diariamente y el otro cada seis horas, o cuando las composiciones farmacéuticas preferidas son diferentes, por ejemplo una es preferentemente un comprimido y una es una cápsula. Por lo tanto, es
30 ventajoso proporcionar el compuesto de fórmula I y el otro agente en un kit que comprende, en recipientes diferentes en un solo envase, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson, EPS, distonía, RLS o PLMS, en el que un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en el
35 que un recipiente diferente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de otro agente apropiado para tratar la afección indicada.

Los expertos en la materia reconocerán que una forma de dosificación para uno de los componentes de la combinación puede modificarse para que contenga tanto el compuesto de fórmula I como otro agente, por ejemplo el compuesto de fórmula I y un antimicótico o el compuesto de fórmula I y un agonista de dopamina.

- 40 Aunque la presente invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas expuestas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y variaciones de la misma resultarán evidentes para los expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto de la reivindicación 1 para tratar enfermedades del sistema nervioso central.
4. Un compuesto de la reivindicación 1 para tratar la enfermedad de Parkinson, síndrome extra-piramidal, síndrome de piernas inquietas, temblor básico, enfermedad de Huntington, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, deterioro cognitivo, síntomas negativos de esquizofrenia, depresión, ictus o psicosis.
- 10 5. Un compuesto de la reivindicación 1 para tratar la enfermedad de Parkinson, síndrome extra-piramidal, síndrome de piernas inquietas o trastorno de hiperactividad con déficit de atención.
6. Una composición farmacéutica que comprende una combinación del compuesto de la reivindicación 1 y de 1 a 3 otros agentes, útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 7. Una composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que los otros agentes se seleccionan entre el grupo que consiste en L-DOPA, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de MAO-B, inhibidores de DOPA descarboxilasa e inhibidores de COMT.
8. Una composición farmacéutica de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, para tratar la enfermedad de Parkinson.