



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0616264-9 A2**

(22) Data de Depósito: 21/09/2006
(43) Data da Publicação: 14/06/2011
(RPI 2110)



(51) Int.Cl.:
C07D 487/14 2006.01
A61K 31/519 2006.01
A61P 25/14 2006.01
A61P 25/16 2006.01

(54) Título: **7-[2-[4-(6-FLÚOR-3-METIL-1,2-BENZISSOXAZOL-5-IL)-1-PIPERAZINIL]ETIL]-2-(1-PROPINIL)-7H-PIRAZOL-[4,3-e]-[1,2,4]-TRIAZOL-[1,5-c]-PIRIMIDIN-5-AMINA**

(30) Prioridade Unionista: 23/09/2005 US 60/720,027

(73) Titular(es): Schering Corporation

(72) Inventor(es): Craig D. Boyle, Jean E. Lachowicz, Samuel Chackalamannil, Unmesh G. Shah

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006037003 de 21/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/038284 de 05/04/2007

(57) Resumo: 7-[2-[4-(6-FLÚOR-3-M ETI L-1 ,2-BENZISSOXAZOL-5-IL)-1-PIPERAZINIL]ETIL]-2-(1 -PROPINIL)-7H-PIRAZOL-[4,3-e]-[1 ,2,4]-TRIAZOL-[1 ,5-c]-PIRIMIDIN-5-AMINA. A presente invenção refere-se a composto que tem a fórmula estrutural I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é descrito, bem como seu uso no tratamento de doenças do sistema nervoso central, em particular mal de parkinson, Síndrome Extra- Piramidal, síndrome das pernas inquietas e distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, composições farmacêuticas compreendendo-os e combinações com outros agentes.



PI0616264-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "7-[2-[4-(6-
FLÚOR-3-METIL-1,2-BENZISSOXAZOL-5-IL)-1-PIPERAZINIL]ETIL]-2-(1-
PROPINIL)-7H-PIRAZOL-[4,3-e]-[1,2,4]-TRIAZOL-[1,5-c]-PIRIMIDIN-5-
AMINA".

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a 7-[2-[4-(6-fluor-3-metil-1,2-
benzissoxazol-5-il)-1-piperazinil]etil]-2-(1-propinil)-7H-pirazol-[4,3-e]-[1,2,4]-
10 triazol[1,5-c]pirimidin-5-amina, um antagonista de receptor de adenosina A_{2a},
o uso do dito composto no tratamento de distúrbios do sistema nervoso cen-
tral incluindo distúrbios de movimento, por exemplo, Mal de parkinson, Sínd-
rome extrapiramidal, síndrome das pernas inquietas, tremor essencial e
Doença de Huntington; distúrbios de atenção, por exemplo, distúrbio de hi-
peratividade com déficit de atenção, dano cognitivo e sintomas negativos de
15 depressão, acidente vascular cerebral e psicoses. A invenção refere-se tam-
bém a composições farmacêuticas compreendendo o dito composto.

Antecedentes

A adenosina é conhecida ser um modulador endógeno de várias
funções fisiológicas. No nível de sistema cardiovascular, a adenosina é um
20 vasodilatador forte e um depressor cardíaco. No sistema nervoso central, a
adenosina induz efeitos sedativo, ansiolítico e antiepilético. No sistema respi-
ratório, a adenosina induz broncodilatação. No sistema renal, ela exerce
uma ação bifásica, induzindo vasoconstrição em baixas concentrações e
vasodilatação em doses altas. A adenosina age como um inibidor de lipólise
25 em células de gordura e como um antiagregante em plaquetas.

A ação da adenosina é mediada pela interação com receptores
específicos de membrana diferentes que pertencem à família de receptores
acoplados com proteínas G. Estudos bioquímicos e farmacológicos, junto
com avanços em biologia molecular, permitiram a identificação de pelo me-
30 nos quatro subtipos de receptores de adenosina: A₁, A_{2a}, A_{2b} e A₃. Os recep-
tores A₁ e A₃ inibem, enquanto os receptores A_{2a} e A_{2b} estimulam a atividade
da enzima adenilato ciclase. Análogos de adenosina capazes de interagir

como antagonistas com os receptores A_1 , A_{2a} , A_{2b} e A_3 foram também identificados.

Antagonistas seletivos para o receptor A_{2a} são de interesse farmacêutico por causa de sua probabilidade reduzida de potencialização de efeitos colaterais. No sistema nervoso central, antagonistas de A_{2a} podem ter propriedades antidepressivas e estimular funções cognitivas. Além disso, dados mostram que receptores A_{2a} estão presentes em alta densidade nos gânglios basais, conhecidos ser importantes no controle de movimento. Então, antagonistas de A_{2a} podem melhorar o dano motor devido a doenças neurodegenerativas tal como mal de parkinson, demência senil como em doença de Alzheimer e psicoses.

Os antagonistas do receptor A_{2a} de adenosina foram descritos como sendo úteis no tratamento e prevenção de Síndrome extrapiramidal (EPS), distonia, síndrome das pernas inquietas (RLS) ou movimento periódico do membro durante o sono (PLMS) no WO 05/044245 e foram descritos como sendo úteis no tratamento de distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção (ADHS) no WO 02/055083.

EPS é um termo coletivo para uma série de reações neurológicas adversas associadas com o uso de fármacos antipsicóticos. Existem seis categorias diferentes de síndromes neurológicas relacionadas com EPS das quais quatro, distonia, acatisia, pseudoparkinsonismo (síndrome parkinsoniana) e discinesia tardia, são particularmente prevalentes em pacientes tomando medicação antipsicótica. A distonia é um espasmo doloroso dos grupos musculares do, em particular, pescoço, maxilar, costas, faringe e laringe. Ela é mais comum em homens jovens sendo tratados com fármacos antipsicóticos, mas pode ser também associada com o uso de cocaína, antidepressivos tricíclicos, lítio e anticonvulsivos tal como fenitoína e carbamazepina. Pseudoparkinsonismo se manifesta como acinesia (rigidez, inflexibilidade e movimento voluntário lento, andar arrastado, recurvado) e tremor e esses sintomas se manifestam dentro de semanas ou meses após início da terapia. Acatisia se manifesta como sensações internas subjetivas, fortes, de agonia ou desconforto caracterizadas por inquietação motora. Frequentemente-

mente tomada por engano como agitação e ansiedade, esta síndrome comum é frequentemente subdiagnosticada e é a menos responsiva a tratamento. Discinesia tardia e uma síndrome de aparecimento tardio associada com uso crônico de fármacos neurolépticos. Ela acontece mais frequentemente em pacientes mais velhos e é caracterizada por movimentos coreiformes estereotípicos, repetitivos, involuntários, rápidos da face, pálpebras, boca, língua, extremidades e tronco.

EPS é mais prevalente com o uso de agentes antipsicóticos típicos, mas foi também descrita com o uso de agentes atípicos. Antipsicóticos típicos incluem loxapina, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina e tiotixeno. Antipsicóticos atípicos incluem clozapina, olanzapina, loxapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona e aripiprazol.

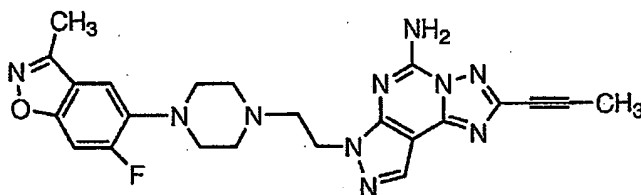
A acatisia é também uma característica de RLS e PLMS, bem como PLMD (distúrbio do movimento periódico da perna (ou membro)). RLS é um distúrbio comum que faz com que os pacientes tenham um desejo irresistível e desagradável de mover suas pernas; ele geralmente se manifesta durante períodos de inatividade e/ou à noite, e pode perturbar o sono. Os pacientes que não têm os sintomas de RLS típicos, mas que exibem movimentos de perna periódicos que impactam adversamente o sono, são diagnosticados com PLMS. Tratamentos para RLS e PLMS têm incluído levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, agonistas de dopamina tal como pramipexol e ropinerol, benzodiazepinas, opióides, anticonvulsivos e ferro (sulfato ferroso). RLS e PLMS têm sido extensivamente descritos na literatura, por exemplo, por Saletu e outros, *Neuropsychobiology*, **41**, 4 (2000), p. 190-9.

Alguns compostos relacionados com xantina foram verificados ser antagonistas seletivos de receptor A_1 , e compostos xantina e não-xantina foram verificados ter afinidade para A_{2a} alta com graus variáveis de seletividade para A_{2a} vs. A_1 . Antagonistas de receptor de triazol-pirimidina adenosina A_{2a} foram revelados anteriormente, por exemplo, no 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 e PCT/US05/013454 depositado em 19 de abril de 2005.

A presente invenção é uma invenção de seleção sobre a US 6.897.217.

Sumário da Invenção

5 A presente invenção refere-se ao composto tendo a fórmula estrutural I



ou um sal farmacologicamente aceitável dele.

Outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de fórmula I em um veículo farmacologicamente aceitável.

10 Ainda outro aspecto da invenção é um método de tratamento de distúrbios do sistema nervoso central incluindo distúrbios do movimento, por exemplo, Mal de parkinson, Síndrome extrapiramidal, síndrome das pernas inquietas, tremor essencial, Doença de Huntington, distonia, movimento periódico do membro durante o sono; distúrbios de atenção, por exemplo, distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, dano cognitivo e sintomas

15 negativos de esquizofrenia; e para outras doenças do sistema nervoso central tal como depressão, acidente vascular cerebral e psicoses, compreendendo administrar o composto de fórmula I a um mamífero com necessidade de tal tratamento.

20 Em particular, a invenção refere-se ao método de tratamento de distúrbios do movimento tal como mal de parkinson, tremor essencial ou Doença de Huntington compreendendo administrar o composto de Fórmula I a um mamífero com necessidade de tal tratamento.

25 Ainda outro aspecto da invenção é um método de tratamento de mal de parkinson com uma combinação do composto de fórmula I e um ou mais agentes úteis no tratamento de mal de parkinson, por exemplo, dopamina; L-DOPA; um agonista dopaminérgico; um inibidor de monoamina oxidase, tipo B (MAO-B); um inibidor de DOPA descarboxilase (DCI); ou um

inibidor de catecol-O-metiltransferase (COMT). Também reivindicada é uma composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula I e um ou mais agentes conhecidos ser úteis no tratamento de mal de parkinson em um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 A invenção refere-se também ao tratamento ou prevenção de EPS (por exemplo, distonia, acatisia, pseudoparkinsonismo e discinesia tardia) compreendendo administrar o composto de fórmula I a um mamífero com necessidade de tal tratamento. Em particular, este método é para o tratamento ou prevenção de EPS em pacientes tratados com um agente antipsicótico que tem o efeito colateral de indução de EPS. O composto de fórmula I pode ser administrado após os sintomas de EPS terem se manifestado, ou o composto de fórmula I pode ser administrado no início de administração de um agente antipsicótico a fim de prevenir EPS de acontecer. Então, a invenção também inclui um método de tratamento ou prevenção de EPS induzida por um agente antipsicótico compreendendo administrar uma combinação de um agente antipsicótico e o composto de fórmula I a uma paciente com necessidade dele.

15 A invenção refere-se também ao tratamento de distonia primária (idiopática) e ao tratamento ou prevenção de distonia em pacientes que exibam distonia como um resultado de tratamento com um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivo, ou que tenham usado cocaína, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de fórmula I a um paciente com necessidade dele. Quando distonia é causada por tratamento com um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivo, o composto de fórmula I pode ser administrado após os sintomas de distonia terem se manifestado, ou o composto de fórmula I pode ser administrado no início da administração de um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivo a fim de prevenir distonia de acontecer. A invenção, então, também inclui um método de tratamento ou prevenção de distonia induzida por um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivo compreendendo administrar uma combinação do composto de fórmula I e um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivo a um paciente com necessidade dele.

A invenção refere-se ainda a tratamento de distúrbios de movimento anormais tal como RLS ou PLMS, compreendendo administrar a um paciente com necessidade dele uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula I. A invenção compreende também um método de tratamento de RLS ou PLMS compreendendo administrar uma combinação do composto de fórmula I com outro agente útil no tratamento de RLS ou PLMS, tal como levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, um agonista de dopamina, uma benzodiazepina, um opióide, um anticonvulsivo ou ferro, a um paciente com necessidade dele.

10 A invenção refere-se também ao tratamento de distúrbios relacionados com atenção tal como distúrbio do déficit de atenção (ADD) e ADHD, bem como dano cognitivo e sintomas negativos de esquizofrenia, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula I.

15 Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a um estojo compreendendo, em recipientes separados em uma embalagem única, composições farmacêuticas para uso em combinação para tratar Mal de parkinson, onde um recipiente compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz do composto de fórmula I em um veículo farmacêuticamente aceitável, e onde um recipiente separado compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um agente útil no tratamento de mal de parkinson.

20 Em outro aspecto, a invenção refere-se a um estojo compreendendo, em recipientes separados em uma embalagem única, composições farmacêuticas para uso em combinação para tratar ou prevenir EPS causada por tratamento com agente antipsicótico, onde um recipiente compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz do composto de fórmula I em um veículo farmacêuticamente aceitável, e onde um recipiente separado compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um agente antipsicótico.

30 Em outro aspecto, a invenção refere-se a um estojo compreendendo, em recipientes separados em uma embalagem única, composições

farmacêuticas para uso em combinação para tratar ou prevenir distonia causada por tratamento com um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivo, onde um recipiente compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz do composto de fórmula I em um veículo farmacologicamente aceitável, e onde um recipiente separado compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivo.

Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a um estojo compreendendo, em recipientes separados em uma embalagem única, composições farmacêuticas para uso em combinação para tratar RLS ou PLMS, onde um recipiente compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz do composto de fórmula I em um veículo farmacologicamente aceitável, e onde um recipiente separado compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, um agonista de dopamina, uma benzodiazepina, um opióide, um anticonvulsivo ou ferro.

A invenção refere-se também ao uso do composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para tratamento ou prevenção de Mal de parkinson, EPS, distonia, RLS, PLMS, tremor essencial, Doença de Huntington, dano cognitivo ou sintomas negativos de esquizofrenia, sozinho ou em combinação com outros agentes discutidos acima.

Descrição Detalhada

Conforme aqui usado, o termo "composição" pretende compreender um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, de combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

Pró-fármacos e solvatos do composto da invenção são também compreendidos aqui. O termo "pró-fármaco", conforme empregado aqui, significa um composto que é um precursor de fármaco que, quando da administração a um indivíduo, sofre conversão química através de processos químicos ou metabólicos para dar um composto de fórmula I ou um sal e/ou solva-

to dele. Uma discussão de pró-fármacos é provida em T. Higuchi e V. Stella, *Prodrugs as a Novel Delivery Systems* (1987) Volume 14 do A.C.S. Symposium Series e em *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987) Edward B. Roche, Ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, ambos aqui incorporados a título de referência.

"Solvato" significa uma associação física de um composto da presente invenção com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física envolve graus variáveis de ligações iônica e covalente, incluindo ligação de hidrogênio. Em certos casos o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas ao látice cristalino do sólido cristalino. "Solvato" compreende ambos solvatos de fase solúvel e isoláveis. Exemplos não-limitantes de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos e similares. "Hidrato" é um solvato onde a molécula de solvente é H₂O.

Formas polimórficas do composto de fórmula I, e dos sais, solvatos e pró-fármacos do composto de fórmula I, pretendem ser incluídas na presente invenção.

"Quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" pretende descrever uma quantidade de composto ou uma composição da presente invenção eficaz como um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} e então produzindo o efeito terapêutico desejado em um paciente adequado.

"Paciente" inclui ambos seres humanos e animais.

"Mamífero" significa seres humanos e outros animais mamíferos.

O composto de fórmula I forma sais que estão também dentro do escopo da presente invenção. Referência ao composto de fórmula I aqui é compreendida incluir referência a seus sais, a menos que de outro modo indicado. O termo "sal(is)", conforme empregado aqui, significa sais ácidos formados com ácidos inorgânicos e/ou orgânicos, bem como sais básicos formados com bases inorgânicas e/ou orgânicas. Ainda, quando o composto de fórmula I contém ambos uma porção básica, tal como, mas não limitado a, uma piridina ou imidazol, e uma porção ácida, tal como, mas não limitado a, ácido carboxílico, zwitteríons ("sais internos") podem ser formados e estão

incluídos no termo "sal(is)" conforme aqui usado. Sais farmacêuticamente aceitáveis (isto é, não-tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos, embora outros sais sejam também úteis. Sais dos compostos de fórmula I podem ser formados, por exemplo, reagindo o composto de fórmula I com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como um onde o sal precipita ou em um meio aquoso seguido por liofilização.

Sais de adição ácidos exemplares incluem acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canfosulfonatos, ciclopentano-propionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanossulfonatos, fumaratos, glucoeptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, cloridratos, bromidratos, iodratos, 2-hidroxietanossulfonatos, lactatos, maleatos, metanossulfonatos, 2-naftalenossulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tal como aqueles mencionados aqui), tartratos, tiocianatos, toluenossulfonatos (também conhecidos como tosilatos), undecanoatos e similares. Adicionalmente, ácidos que são geralmente considerados adequados para a formação de sais farmacêuticamente úteis a partir de compostos farmacêuticos básicos são conhecidos.

Sais básicos exemplares incluem sais de amônio, sais de metal alcalino tal como sais de sódio, lítio e potássio, sais de metal alcalino-terroso tal como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tal como benzatienos, dicitloexilaminas, hidrabraminas (formadas com N,N-bis(desidroabietil)etilenodiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glutamidas, t-butil aminas e sais com aminoácidos tal como arginina, lisina e similar. Grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com agentes tal como haletos de alquila inferior (por exemplo, cloretos de metila, etila, propila e butila, brometos e iodetos), sulfatos de dialquila (por exemplo, sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila), haletos de cadeia longa (por exemplo, cloretos de decila, laurila, miristila e estearila), hale-

tos de araquila (por exemplo, brometos de benzila e fenetila) e outros.

Todos tais sais ácidos e sais de base pretendem ser sais farmacologicamente aceitáveis dentro do escopo da invenção e todos os sais ácidos e de base são considerados equivalentes às formas livres dos compostos correspondentes para propósitos da invenção.

Compostos de fórmula I, e sais, solvatos e pró-fármacos deles, podem existir em sua forma tautomérica (por exemplo, como um amido ou imino éter). Todas tais formas tautoméricas são compreendidas aqui como parte da presente invenção.

Todos os estereoisômeros (por exemplo, isômeros geométricos, isômeros ópticos e similar) do presente composto (incluindo aqueles dos sais, solvatos e pró-fármacos do composto bem como os sais e solvatos dos pró-fármacos), tal como aqueles que podem existir devido a carbonos assimétricos em vários substituintes, incluindo formas enantioméricas (que podem existir mesmo na ausência de carbonos assimétricos), formas rotaméricas, atropisômeros, e formas diastereoméricas, são compreendidos dentro do escopo da presente invenção. Estereoisômeros individuais dos compostos da invenção podem, por exemplo, ser substancialmente livres de outros isômeros, ou podem ser misturados, por exemplo, como racematos ou com todos os outros, ou outros selecionados, estereoisômeros. Os centros quirais da presente invenção podem ter a configuração S ou R conforme definido pelas Recomendações da IUPAC 1974. O uso dos termos "sal", "solvato", "pró-fármaco" e similares pretende igualmente se aplicar ao sal, solvato e pró-fármaco de enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, racematos ou pró-fármacos dos compostos da invenção.

Os outros agentes conhecidos ser úteis no tratamento de mal de parkinson que podem ser administrados em combinação com os compostos de fórmula I incluem: L-DOPA; agonistas dopaminérgicos tal como quinpirol, ropinirol, pramipexol, pergolida e bromocriptina; inibidores de MAO-B tal como deprenila e selegilina; inibidores de DOPA descarboxilase tal como carbidopa e benserazida; e inibidores de COMT tal como tolcapona e entacapona.

Agentes antipsicóticos que causam a EPS tratada por antagonistas de receptor de adenosina A_{2a} e para uso em combinação com antagonistas de receptor de adenosina A_{2a} incluem agentes antipsicóticos típicos e atípicos. Antipsicóticos típicos incluem loxapina, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina e tiotixeno. Antipsicóticos atípicos incluem clozapina, olanzapina, loxapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona e aripipirazol.

Antidepressivos tricíclicos que causam distonia tratada por antagonistas de receptor de adenosina A_{2a} incluem perfenazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, trimipramina e protriptilina. Anticonvulsivos que podem causar distonia, mas que também podem ser úteis no tratamento de ERLS e PLMS, incluem fenitoína, carbamazepina e gabapentin.

Agonistas de dopamina úteis em tratamento de RLS e PLMS incluem pergolida, pramipexol, ropinerol, fenoldopam e carbegolina.

Opióides úteis no tratamento de PRLS e PLMS incluem codeína, hidrocodona, oxicodona, propoxifeno e tramadol.

Benzodiazepinas úteis em tratamento de PRLS e PLMS incluem clonazepam, triazolam e temazepam.

Os antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivos, agonistas de dopamina, opióides e benzodiazepinas estão comercialmente disponíveis e são descritos na literatura, por exemplo, no *The Physicians' Desk Reference* (Montvale: Medical Economics Co., Inc., 2001).

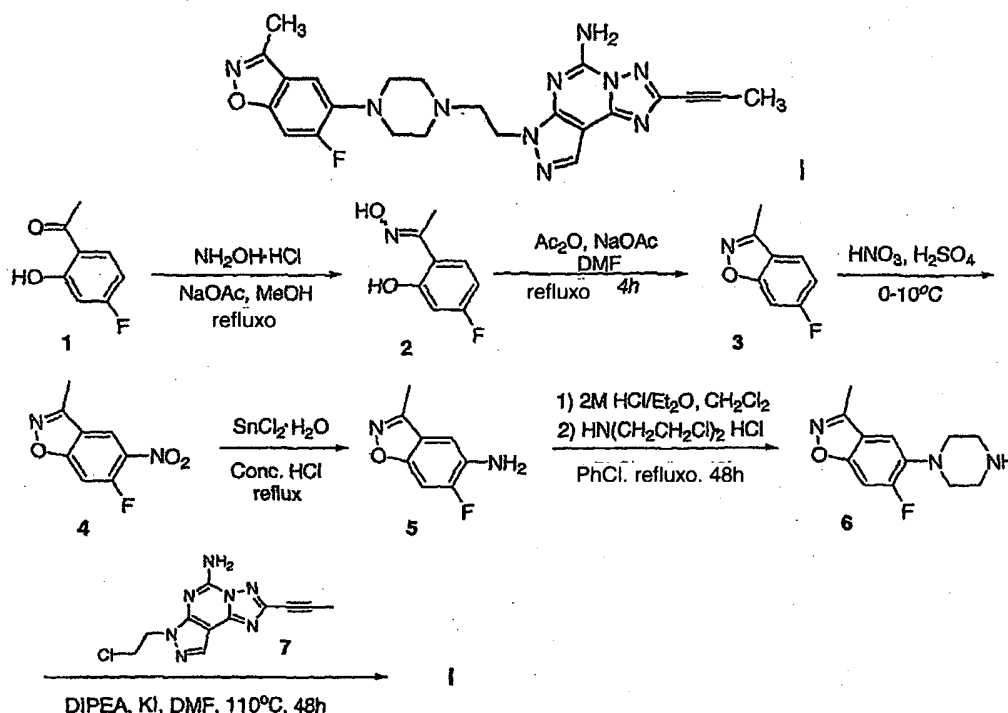
É compreendido que o composto de fórmula I poderia ser administrado em combinação com um ou mais outros agentes (por exemplo, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivos, agonistas de dopamina, opióides ou benzodiazepinas), embora administração do composto de fórmula I em combinação com outro agente seja preferida para cada uma das indicações. Embora administração de formas de dosagem separadas do composto de fórmula I e do(s) outro(s) agente(s) seja preferida, é também compreendido que o(s) outro(s) agente(s) poderia(m) ser combinado(s) em uma forma de dosagem única com o composto de fórmula I para o tratamento ou prevenção de mal de parkinson, EPS, distonia, RLS ou PLMS. É também compreendido que o composto de fórmula I poderia ser administrado

em combinação com outro antagonista de adenosina A_{2a}.

Compostos de fórmula I podem ser preparados através de métodos conhecidos a partir de materiais de partida ou conhecidos na técnica ou preparados através de métodos conhecidos na técnica; vide, por exemplo, US 6.897.217.

Abreviações usadas no relatório são como segue: Ac (acetila); Me (metila); Et (etila); Ph (fenila); DMF (dimetilformamida); DIPEA (diisopropiletilamina); RT (temperatura ambiente).

Exemplo 1



10 **Etapa 1:** uma mistura de 4-flúor-2-hidroxiacetofenona **1** (50 g, 324 mmols),
 cloridrato de hidroxilamina (45 g, 648 mmols) e acetato de sódio (40 g, 488
 mmols) em MeOH anidro (1L) foi refluxada por 2 horas. Após esfriar para
 RT, a mistura de reação foi lentamente vertida em gelo e agitada por 30 mi-
 15 nutos. O precipitado branco então obtido foi filtrado através de sucção e en-
 tão dissolvido em CH_2Cl_2 , seco (MgSO_4), filtrado e concentrado para dar **2**
 como um sólido branco (50 g, 91% de rendimento) que foi usado sem purifi-
 cação adicional para a etapa seguinte.

Etapa 2: A uma solução da oxima **2** (50 g, 296 mmols) em DMF (800 ml) foi

adicionado acetato de sódio (55 g, 670 mmols) seguido por anidrido acético (65 ml, 689 mmols). A mistura de reação foi refluxada por 3-4 horas, estágio no qual todo o material de partida foi consumido conforme indicado através de TLC (EtOAc a 10% em hexanos). Após esfriar para RT, a mistura de reação foi vertida em água e extraída várias vezes com éter. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas para dar **3** como um sólido amarronzado (42 g, 94% de rendimento).

Etapa 3: A uma solução gelada de **3** (42 g, 278 mmols) em H_2SO_4 concentrado (300 ml) foi adicionado em gotas HNO_3 concentrado (70 ml) através de um funil de adição. Após a adição estar completa, a mistura de reação foi aquecida para RT e agitada por 2-3 horas. Após o material de partida ter sido consumido conforme indicado através de TLC (EtOAc a 10% em hexanos), a mistura de reação foi lentamente vertida em gelo com agitação constante. O sólido resultante foi filtrado, dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com solução de NaHCO_3 aquosa saturada e salmoura. As frações orgânicas combinadas foram secas em MgSO_4 , filtradas e concentradas para dar 47 g (86% de rendimento) de **4** como um sólido amarelo.

Etapa 4: Uma solução de **4** (47 g, 240 mmols) em AcOH (800 ml) foi aquecida para 40° C e a esta solução aquecida foi adicionada uma solução de $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (150 g, 665 mmols) em HCl concentrado (400 ml). A mistura de reação foi refluxada por 2 horas e então esfriada para RT. O pH foi cuidadosamente ajustado para 5-6 com NaOH aquoso para precipitar a maior parte dos sais de estanho e então éter foi adicionado à mistura com agitação constante. Após decantação do líquido, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída por esgotamento (*back extracted*) várias vezes com éter. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas para dar um óleo marrom. Purificação através de cromatografia de coluna (EtOAc a 10-20% em hexanos) deu 22 g (55% de rendimento) de **5** como um sólido amarelo.

Etapa 5: Uma solução de **5** (3,2 g, 19 mmols) em CH_2Cl_2 (100 ml) foi tratada com HC a 2M/éter (9,6 ml, 19 mmols) e o solvente foi removido sob pressão

reduzida. O sólido branco foi tomado em clorobenzeno (80 ml) e tratado com bis(cloroetil)-amina (3,8 g, 21 mmols). A mistura de reação foi refluxada por 48 h, estágio que a maioria do material de partida foi consumida. A maior parte do solvente foi removida sob pressão reduzida e o resíduo foi tomado em MeOH quente (200 ml). O resíduo insolúvel preto foi filtrado e o filtrado foi purificado através de cromatografia de coluna (2-5% de NH₃-MeOH a 7N em CH₂Cl₂) para dar 2,6 g (57% de rendimento) de **6**.

Etapa 6: Uma mistura de **6** (2,6 g, 11 mmols), **7** (3,2 g, 12 mmols), KI (2,0 g, 12 mmols) e DIPEA (2,3 ml, 13,3 mmols) em DMF (30 ml) foi aquecida a 110° C por 48 h. Após esfriar para RT, água foi adicionada e o sólido resultante foi filtrado. O resíduo sólido foi dissolvido em MeOH a 10%-CH₂Cl₂, carregado seco em uma coluna de sílica-gel e purificado (MeOH a 2% em CH₂Cl₂) dando 2,7 g (52% de rendimento) do composto título. LCMS: 475 (M+H), pureza = 100%.

Por causa de sua atividade antagonista de receptor de adenosina A_{2a}, o composto da presente invenção é útil no tratamento de doenças do sistema nervoso central tal como Mal de parkinson, Síndrome extrapiramidal, síndrome das pernas inquietas, tremor essencial, Doença de Huntington; distúrbios de atenção, por exemplo, distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, dano cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, depressão, acidente vascular cerebral e psicose. Em particular, o composto da presente invenção pode melhorar o dano motor devido a doenças neurodegenerativas tal como mal de parkinson.

A atividade farmacológica do composto da invenção foi determinada através dos ensaios *in vitro* e *in vivo* que seguem para medir atividade de receptor A_{2a}.

Protocolo de Ensaio de Ligação de Competição de Receptores de Adenosina A_{2a} e A₁ Humano

Fontes de membrana:

A_{2a}: Membranas de Receptor de Adenosina A_{2a} Humano, No. de Catálogo RBHA2AM, Perkin Elmer Life Science, Shelton CT. Diluir 17 µg /100 µl em tampão de diluição de membrana (vide abaixo).

Tampões de ensaio:

Tampão de diluição de membrana: Solução Salina Tamponada de Fosfato da Dulbecco (Gibco/BRL) + $MgCl_2$ a 10 mM.

5 Tampão de Diluição de Composto: Solução Salina Tamponada de Fosfato da Dulbecco (Gibco/BRL) + $MgCl_2$ a 10 mM suplementado com 1,6 mg/ml de metil celulose e DMSO a 16%.

Preparado fresco diariamente.

Ligantes:

10 A_{2a} : [3H]-SCH 58261, síntese comum, AmershamPharmacia Biotech, Piscataway, NJ. Estoque é preparado a 1 nM em tampão de diluição de membrana. A concentração no ensaio final é 0,5 nM.

A_1 : [3H]-DPCPX, AmershamPharmacia Biotech, Piscataway, NJ. Estoque é preparado a 2 nM em tampão de diluição de membrana. A concentração no ensaio final é 1 nM.

15 **Ligação não-específica:**

A_{2a} : Para determinar a ligação não-específica, adicionar CGS 15923 a 100 nM (RBI, Natick, MA). Estoque de trabalho é preparado a 400 nM em tampão de diluição de composto.

20 A_1 : Para determinar a ligação não-específica, adicionar 100 μ M de NECA (RBI, Natick, MA). Estoque de trabalho é preparado a 400 μ M em tampão de diluição de composto.

Diluição do Composto:

25 Preparar soluções de estoque a 1 mM de compostos em DMSO a 100%. Diluir em tampão de diluição de composto. Testar em 10 concentrações variando de 3 μ M a 30 pM. Preparar soluções de trabalho em concentração final 4X em tampão de diluição de composto.

Procedimento de ensaio:

30 Realizar ensaios em placas de 96 cavidades fundas. Volume de ensaio total é 200 μ l. Adicionar 50 μ l de tampão de diluição de composto (ligação de ligante total) ou 50 μ l de solução de trabalho CGS 15923 (ligação não-específica de A_{2a}) ou 50 μ l de solução de trabalho NECA (ligação não-específica de A_1) ou 50 μ l de solução de trabalho de fármaco. Adicionar 50

5 μ l de estoque de ligante ([³H]-SCH 58261 para A_{2a}, [³H]-DPCPX para A₁). Adicionar 100 μ l de membranas diluídas contendo o receptor apropriado. Misturar. Incubar em temperatura ambiente por 90 minutos. Coletar usando um coletor de célula Brandel em placas de filtro Packard GF/B. Adicionar 45 μ l de Microscint 20 (Packard) e contar usando o Packard TopCount Microscintillation Counter. Determinar valores IC₅₀ ajustando as curvas de deslocamento usando um programa de ajuste de curva iterativo (Excel). Determinar valores K_i usando a equação Cheng-Prusoff.

Catalepsia induzida por haloperidol no rato

10 Ratos Sprague-Dawley machos (Charles River, Calco, Itália) pesando 175-200 g são usados. O estado cataléptico é induzido através de administração subcutânea do antagonista de receptor de dopamina haloperidol (1 mg/kg, s.c.), 90 minutos antes de testar os animais no teste de grade vertical. Para este teste, os ratos são postos na cobertura de malha de arame de uma gaiola plexiglass de 25x43 posta em um ângulo de cerca de 70
 15 graus com a bancada. O rato é posto na grade com todas as quatro patas presas e estendido ("posição de sapo"). O uso de tal postura não-natural é essencial para a especificidade deste teste para catalepsia. O intervalo de tempo da colocação das patas até a primeira remoção completa de uma
 20 pata ("*descent latency*") é medido maximalmente por 120 segundos.

Os antagonistas de adenosina A_{2a} seletivos sob avaliação são administrados oralmente em doses variando entre 0,03 e 3 mg/kg, 1 e 4 h antes da classificação dos animais.

25 Em experimentos separados, os efeitos anticatalépticos do composto de referência, L-DOPA (25, 50 e 100 mg/kg, i.p.), foram determinados.

Lesão por 6-OHDA do Feixe do Cérebro Anterior Médio em Ratos

30 Ratos Sprague-Dawley machos (Charles River, Calco, Itália) pesando 275-300 g são usados em todos os experimentos. Os ratos são alojados em grupos de 4 por gaiola, com acesso livre à comida e água, sob temperatura controlada e 12 horas de ciclo de luz/escuro. No dia anterior à cirurgia os ratos foram deixados em jejum da noite para o dia com água *ad libitum*.

Lesão por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) unilateral do feixe cerebral anterior médio é realizada de acordo com o método descrito por Ungers-
tedt e outros (Brain Research, 1971, 6-OHDA and Cathecolamine Neurons, North Holland, Amsterdam, 101-127), com pequenas mudanças. Resumida-
5 mente, os animais são anestesiados com hidrato de cloral (400 mg/kg, i.p.) e tratados com desipramina (100 mpk, i.p.) 30 min antes da injeção de 6-OHDA a fim de bloquear a absorção da toxina pelos terminais noradrenérgicos. Então, os animais são postos em uma estrutura estereotáxica. A pele sobre o crânio é refletida e as coordenadas estereotáxicas (-2,2 posterior a
10 partir do bregma (AP), +1,5 lateral a partir do bregma (ML), 7,8 ventral a partir da dura (DV) são tomadas, de acordo com o atlas de Pellegrino e outros (Pellegrino L.J, Pellegrino A.S. e Cushman A.J., A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain, 1979, New York: Plenum Press). Um trepanação é então localiza-
da no crânio sobre o local da lesão e uma agulha, ligada a uma seringa Hamilton, é abaixada no MFB esquerdo. Então 8 µg de 6-OHDA-HCl são dis-
15 solvidos em 4 µl de solução salina com ácido ascórbico a 0,05% como antioxidante e infundidos na taxa constante de 1 µg/1 min usando uma bomba de infusão. A agulha é retirada após mais 5 minutos e o ferimento cirúrgico é fechado e os animais deixados se recuperar por 2 semanas.

20 Duas semanas após a lesão os ratos são administrados com L-DOPA (50 mg/kg, i.p.) mais Benserazida (25 mg/kg, i.p.) e selecionados com base no número de voltas contralaterais completas quantificadas no período de teste de 2 horas por rotâmetros automatizados (*teste de preparação*). Qualquer rato não mostrando pelo menos 20 voltas completas/2 h não é in-
25 cluído no estudo.

Ratos selecionados recebem o fármaco de teste 3 dias após o teste de preparação (supersensibilidade a receptor de dopamina máxima). O novo antagonista de receptor A_{2a} é administrado oralmente em níveis de dose variando entre 0,1 e 3 mg/kg em pontos de tempo diferentes (isto é, 1, 6,
30 12 h) antes da injeção de uma dose sublimiar de L-DOPA (4 mpk, i.p.) mais benserazida (4 mpk, i.p.) e a avaliação de comportamento giratório.

Ensaio EPS

O procedimento que segue descreve o uso de um antagonista de adenosina A_{2a} para atenuar Síndrome extrapiramidal (EPS) mostrada em macacos *Cebus apella* sensibilizados para o antagonista de receptor de dopamina D_2 , haloperidol.

5 Uma colônia de macacos *Cebus apella* previamente sensibilizados para os efeitos crônicos de haloperidol exibem EPS quando administrados com haloperidol agudamente (0,3 mg/kg, p.o.). Um composto de teste é administrado oralmente (p.o.) em uma dose variando de a partir de 0,3-30 mg/kg, em conjunto com haloperidol. Os estudos são conduzidos usando um
10 estudo de intervenção "*within-subject design*" de modo que cada macaco recebe todos os tratamentos (veículo e doses de composto de teste) em um esquema equilibrado, cruzado. A redução no *score* de EPS máximo, bem como o retardo dependente da dose no início de EPS são determinados.

Orientações clínicas para o tratamento de RLS e PLMS foram estabelecidas: vide A.L. Chesson e outros, Sleep, 22, 7 (1999), p. 961-8. Eficácia de antagonistas de adenosina A_{2a} no tratamento de RLS e PLMS pode ser determinada através de um método análogo ao método clínico descrito na literatura para pramipexol e ropinerol por Weimerskirch e outros, Annals of Pharmacotherapy, 35, 5 (2001), p. 627-30.

20 Usando os procedimentos de teste acima, os resultados que seguem foram obtidos para o composto da invenção.

Os resultados do ensaio de ligação no composto da invenção mostraram um valor K_i de A_{2a} de 0,43 nM.

A seletividade é determinada dividindo o k_i para o receptor A_1 pelo K_i para receptor A_{2a} . O composto da invenção tem uma seletividade maior do que 2500 vezes.

No teste de lesão por 6-OHDA, animais de teste administrados com uma combinação de um composto de fórmula I e uma quantidade sublimiar de L-DOPA demonstraram giro contralateral significativamente maior:

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

1 mpk: 360 ± 178 rotações

3 mpk: 403 ± 125 rotações

No ensaio de catalepsia induzida por haloperidol em ratos @ 4 h, a % de inibição foi como segue:

5 0,3 mpk: 28% de inibição de catalepsia

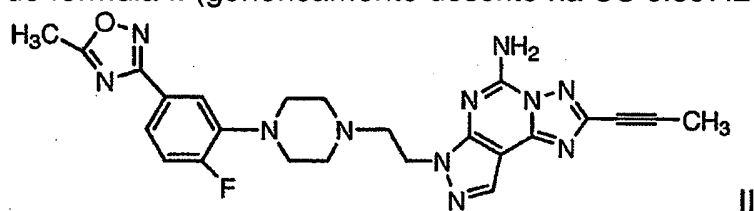
1 mpk: 47% de inibição de catalepsia

3 mpk: 53% de inibição de catalepsia

No ensaio de EPS, quatro macacos sensibilizados para haloperidol foram co-administrados com o composto de fórmula I (30 mg/kg) e haloperidol (0,3 mg/kg) em uma banana. Um sistema de "scoring" para classificar a severidade de cada sintoma foi empregado durante um período de observação de 6 horas. O composto de fórmula I bloqueou completamente EPS induzida por haloperidol em três indivíduos durante o período de observação de 6 horas e no quarto indivíduo, início retardado e severidade reduzida de EPS comparado com aqueles observados em macacos dosados com haloperidol sozinho.

Estudo de ligação *ex vivo* para mostrar duração de ocupação de receptor:

Ratos foram dosados com 1 mg/kg do composto de fórmula I e o composto de fórmula II (genericamente descrito na US 6.897.217)



20 para 4, 8, 12 e 16 horas antes do sacrifício e remoção de cérebros. O núcleo estriatal rico em receptor A_{2a} foi dissecado e homogeneizado em solução tampão. Homogenato estriatal foi incubado com o radioligante ^3H -SCH 58261 antagonista de A_{2a} (vide WO 96/38728) antes da separação de radioatividade ligada e livre através de filtragem. Radioligante ligado em filtros foi

25 seco, embebido com fluido de cintilação e contado. Homogenato de estriata de ratos tratados com veículo tratados com as mesmas condições experimentais definiram a quantidade de radioligante ligado na ausência de composto de teste.

Para ambos compostos, receptores são ocupados por compostos de teste em 4 horas, demonstrado pela diminuição (42 e 47%) em ligação de $^3\text{H-SCH 58261}$. No entanto, em homogenatos estriatais de ratos dosados com a fórmula II, ligação de radioligante é restaurada para níveis próximos dos tratados com veículo em 8 horas, indicando que o composto de teste não está mais competindo para receptores A_{2a} neste momento. O composto de fórmula I exibe deslocamento sustentado de radioligante durante 12 horas (40% de deslocamento de radiomarcador).

Para preparação de composições farmacêuticas a partir do composto da presente invenção, veículos farmacêuticamente aceitáveis, inertes, podem ser ou sólidos ou líquidos. Preparações em forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersáveis, cápsulas, "cachets" e supositórios. Os pós e comprimidos podem ser compreendidos de a partir de cerca de 5 a cerca de 70% de agente ativo. Veículos sólidos adequados são conhecidos na técnica, por exemplo, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose. Comprimidos, pós, "cachets" e cápsulas podem ser usados como formas de dosagem sólida adequadas para administração oral.

Para preparação de supositórios, uma cera de baixo derretimento tal como uma mistura de glicerídeos de ácido graxo ou manteiga de cacau é primeiro derretida, e o ingrediente ativo é disperso homogeneamente nela como através de agitação. A mistura homogênea derretida é então vertida em moldes dimensionados convenientes, deixada esfriar e então solidifica.

Preparações em forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Como um exemplo podem ser mencionadas soluções de água ou água-propileno glicol para injeção parenteral.

Preparações em forma líquida podem também incluir soluções para administração intranasal.

Preparações aerossol adequadas para inalação podem incluir soluções e sólidos em forma de pó, que podem estar em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, tal como um gás comprimido inerte.

Também incluídas estão preparações em forma sólida que pre-

tendem ser convertidas, um pouco antes do uso, em preparações em forma líquida ou para administração oral ou parenteral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões.

5 O composto da invenção pode ser também aplicável transdermalmente. As composições transdermais podem tomar a forma de cremes, loções, aerossóis e/ou emulsões e podem ser incluídas em um emplastro transdérmico do tipo matriz ou reservatório como são convencionais na técnica para este propósito.

De preferência o composto é administrado oralmente.

10 De preferência a preparação farmacêutica está em forma de dosagem unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo, por exemplo, uma quantidade eficaz para atingir o propósito desejado.

15 A quantidade de composto ativo de fórmula I em uma dose unitária de preparação pode ser variada ou ajustada de a partir de cerca de 0,1 mg a 100 mg, com mais preferência de a partir de cerca de 1 mg a 300 mg, de acordo com a aplicação particular.

20 A dosagem real empregada pode ser variada dependendo das necessidades do paciente e da severidade da condição sendo tratada. Determinação da dosagem apropriada para uma situação particular está dentro do versado da técnica. Em geral, tratamento é iniciado com dosagens menores que são menos do que a dose ótima do composto. Em seguida, a dosagem é aumentada por aumentos pequenos até que o efeito ótimo sob as circunstâncias seja atingido. Para conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia se desejado.

25 A quantidade e a frequência de administração do composto da invenção e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis serão reguladas de acordo com o julgamento do médico acompanhante considerando fatores tal como idade, condição e tamanho do paciente bem como severidade dos sintomas sendo tratados. Um regime de dosagem recomendado típico para o composto de fórmula I é administração oral de a partir de 10 mg a 2000 mg/dia de preferência 10 a 1000 mg/dia, em duas a quatro doses divididas

para prover alívio das doenças do sistema nervoso central tal como mal de parkinson e as outras doenças ou condições listadas acima.

As doses e regime de dosagem dos outros agentes usados em combinação com o composto da fórmula I, isto é, os agentes de Mal de parkinson, os antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivos, agonistas de dopamina, benzodiazepinas, opióides, lítio ou ferro, serão determinados pelo médico atendente em vista das doses e regime de dosagem aprovados na bula, levando em consideração a idade, sexo e condição do paciente e a severidade da doença. Quando administrados em combinação, o composto de fórmula I e o outro agente podem ser administrados simultaneamente ou seqüencialmente. Isto é particularmente útil quando os componentes da combinação são de preferência dados em programas de dosagem diferentes, por exemplo, um componente é administrado diariamente e o outro a cada seis horas, ou quando as composições farmacêuticas preferidas são diferentes, por exemplo, uma é de preferência um comprimido e a outra é uma cápsula. É então vantajoso prover o composto de fórmula I e o outro agente em um estojo compreendendo, em recipientes separados em uma embalagem única, composições farmacêuticas para uso em combinação para tratar ou prevenir mal de parkinson, EPS, distonia, RLS ou PLMS, onde um recipiente compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I em um veículo farmacêuticamente aceitável, e onde um recipiente separado compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de outro agente apropriado para tratar a condição indicada.

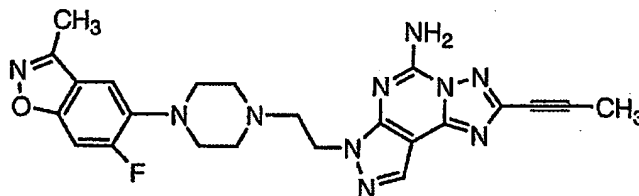
Aqueles versados na técnica vão reconhecer que uma forma de dosagem para um dos componentes da combinação pode ser modificada para conter ambos o composto de fórmula I e outro agente, por exemplo, o composto de fórmula I e um antipsicótico ou o composto de fórmula I e um agonista de dopamina.

Embora a presente invenção tenha sido descrita em conjunto com as modalidades específicas mostradas acima, muitas alternativas, modificações e variações dela estarão aparentes àqueles versados na técnica.

Todas tais alternativas, modificações e variações pretendem se encaixar no espírito e escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1, Composto tendo a fórmula estrutural



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade
5 terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1
em um veículo farmacêuticamente aceitável.

3. Método de tratamento de doenças do sistema nervoso central
compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto como
definido na reivindicação 1 a um mamífero com necessidade de tal tratamen-
10 to.

4. Método de acordo com a reivindicação 3 para tratamento de
Mal de parkinson, Síndrome extrapiramidal, síndrome das pernas irrequietas,
tremor essencial, Doença de Huntington, distúrbio de hiperatividade com
déficit de atenção, dano cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, de-
15 pressão, acidente vascular cerebral ou psicoses.

5. Método de acordo com a reivindicação 4 para tratar Mal de
parkinson, Síndrome extrapiramidal, síndrome das pernas inquietas ou dis-
túrbio de hiperatividade com déficit de atenção.

6. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade
20 terapeuticamente eficaz de uma combinação do composto como definido na
reivindicação 1, e 1 a 3 outros agentes úteis em tratamento de mal de par-
kinson em um veículo farmacêuticamente aceitável.

7. Método de tratamento de mal de parkinson compreendendo
administrar a um mamífero com necessidade de tal tratamento uma quanti-
25 dade eficaz de uma combinação do composto como definido na reivindica-
ção 1, e 1 a 3 outros agentes úteis no tratamento de mal de parkinson.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que os outros
agentes são selecionados do grupo consistindo em L-DOPA, agonistas do

paminérgicos, inibidores de MAO-B, inibidores de DOPA descarboxilase e inibidores de COMT.

PI 0616264-9

RESUMO

Patente de Invenção: "7-[2-[4-(6-FLÚOR-3-METIL-1,2-BENZISSOXAZOL-5-IL)-1-PIPERAZINIL]ETIL]-2-(1-PROPINIL)-7H-PIRAZOL-[4,3-e]-[1,2,4]-TRIAZOL-[1,5-c]-PIRIMIDIN-5-AMINA".

5 A presente invenção refere-se a composto que tem a fórmula estrutural I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é descrito, bem como seu uso no tratamento de doenças do sistema nervoso central, em particular mal de parkinson, Síndrome Extra- Piramidal, síndrome das pernas inquietas e distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, com-
10 posições farmacêuticas compreendendo-os e combinações com outros a-
gentes.