



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

(21) **PI0617415-9 A2**

(22) Data de Depósito: 11/10/2006
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 45/06 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSISTINDO DE ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2A} E USO DOS REFERIDOS ANTAGONISTAS**

(30) Prioridade Unionista: 13/10/2005 US 1/249,796

(73) Titular(es): Schering Corporation

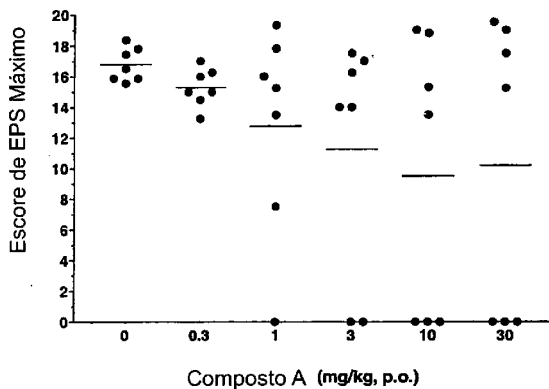
(72) Inventor(es): Annamarie Pond, Geoffrey Varty, John Hunter, Michael Grzelak

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006039689 de 11/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/047293 de 26/04/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSISTINDO DE ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2A} E USO DOS REFERIDOS ANTAGONISTAS A presente invenção descreve um método para o tratamento ou prevenção de síndrome extra-piramidal (EPS), distonia, síndrome das pernas inquietas (RLS) ou movimento periódico da perna durante o sono (PLMS) compreendendo a administração do antagonista de receptor de adenosina A_{2a}, sozinho ou em combinação com outros agentes úteis para o tratamento de EPS, distonia, RLS ou PLMS; Composições farmacêuticas consistindo em antagonista de receptor de adenosina A_{2a} em combinação com um agente antipsicótico, um agente anticonvulsivante, lítio ou um opióide.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSISTINDO DE ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2A} E USO DOS REFERIDOS ANTAGONISTAS**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se ao emprego de antagonistas de receptor de adenosina A_{2a} para o tratamento de uma variedade de síndromes neurológicas que envolvem o sistema motor extrapiramidal (isto é Síndrome Extrapiramidal) que ocorrem em seguida ao uso agudo e crônico de quase todos os fármacos antipsicóticos. A invenção também se refere ao

10 emprego de antagonistas de receptor de adenosina A_{2a} para o tratamento de outros distúrbios do movimento anormais tais como síndrome das pernas inquietas (RLS) e movimento periódico dos membros durante o sono (PLMS). A invenção também se refere a composições farmacêuticas que consistem em um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} e um agente

15 antipsicótico para tratamento de EPS, e à composições farmacêuticas que consistem em um antagonista de receptor de A_{2a} e outro agente útil para tratamento de outros distúrbios do movimento anormais tais como RLS ou PLMS.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

20 Síndrome Extrapiramidal (EPS) é um termo coletivo para uma série de reações neurológicas adversas associadas com o uso de fármacos antipsicóticos. Há seis categorias diferentes de síndromes neurológicas relacionadas com EPS das quais quatro, distonia, acatisia, pseudoparkinsonismo (síndrome parkinsoniana), e discinesia tardia, são particularmente preva-

25 lecentes em pacientes que tomam medicamento antipsicótico. A distonia é um espasmo doloroso dos grupos de músculos, em particular, do pescoço, maxilar, costas, faringe, e laringe. Ela é muito comum em homens jovens que são tratados com fármacos antipsicóticos, mas também pode estar associada com o uso de cocaína, antidepressivos tricíclicos, lítio e anticonvulsivantes tais como fenitoína e carbamazepina. O pseudoparkinsonismo manifesta-se como acinesia (rigidez, dureza e movimento voluntário lento, caminhar curvado, arrastando os pés) e tremedeira e estes sintomas desenvolvem-se

30

em semanas ou meses depois do início da terapia. Acatisia manifesta-se como sentimentos internos fortes, subjetivos de angústia ou desconforto caracterizados por inquietação motora. Frequentemente tomada por agitação ou ansiedade, esta síndrome comum é frequentemente subdiagnosticada e é a menos responsiva a tratamento. Discinesia tardia é uma síndrome de aparecimento tardio associada com uso crônico de fármacos neurolépticos. Ela ocorre mais frequentemente em pacientes mais velhos e é caracterizada por movimentos coreiformes rápidos, involuntários, repetitivos, estereotípicos da face, pálpebras, boca, língua, mãos e pés e tronco.

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

Acatisia também é uma característica de RLS e PLMS, assim como PLMD (distúrbio do movimento periódico das pernas (ou membros)). RLS é um distúrbio comum que faz com que os pacientes tenham um desejo irresistível e desagradável de mover suas pernas; ela normalmente manifesta-se durante períodos de inatividade e/ou à noite, e pode perturbar o sono.

Pacientes que não têm os sintomas de RLS típicos, mas que exibem movimentos periódicos de pernas que adversamente causam impacto no sono, são diagnosticados com PLMS. Tratamentos para RLS e PLMS incluíram levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, agonistas de dopamina tais como pramipexol e ropinerol, benzodiazepinas, opióides, anticonvulsivantes e ferro (sulfato ferroso). RLS e PLMS foram descritos extensivamente na literatura, por exemplo por Saletu e outros, Neuropsychobiology, 41, 4 (2000), pág. 190-9.

O nucleotídeo de purina, adenosina, é conhecido por ser um modulador endógeno de várias funções fisiológicas nos sistemas nervosos central (CNS) e periférico.

A adenosina exerce suas ações biológicas através de uma classe de receptores específicos de membrana que pertencem à super-família

de receptores acoplados com proteínas G. Estudos bioquímicos e farmacológicos, juntamente com avanços na biologia molecular, permitiram a identificação de pelo menos quatro subtipos de receptores de adenosina: A₁, A_{2a}, A_{2b} e A₃. Análogos de adenosina capazes de interagir como antagonistas com os receptores de A₁, A_{2a}, A_{2b} e A₃ também foram identificados.

No CNS, os dados mostraram que receptores de A_{2a} estão presentes em alta densidade nos gânglios basais, que se sabe serem importantes no controle do movimento motor fino. Além disso, antagonistas seletivos para o receptor de A_{2a} são de interesse farmacológico por causa de sua eficácia demonstrada na redução do comprometimento motor desse modo melhorando a função em doenças neurodegenerativas tais como doença de Parkinson e distúrbios do movimento relacionados (por exemplo Doença de Huntington). Antagonistas de A_{2a} parecem demonstrar um risco reduzido de efeitos colaterais (por exemplo nenhuma discinesia) comparados às terapias dopaminérgicas atuais resultando em um índice terapêutico melhorado. Os antagonistas de A_{2a} também podem ter propriedades antidepressivas e estimular as funções cognitivas. Foi descoberto que alguns compostos relacionados com xantina são antagonistas seletivos de receptor de A₁, e foi constatado que compostos de xantina e de não-xantina têm alta afinidade quanto à A_{2a} com graus variados de seletividade quanto à A_{2a} vs. A₁. Os antagonistas de receptor de adenosina A_{2a} foram descritos anteriormente, por exemplo em WO 95/01356 e US 6.630.475.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a um método para o tratamento ou prevenção de Síndrome Extrapiramidal (por exemplo, distonia, acatisia, pseudoparkinsonismo e discinesia tardia) compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} a um paciente com necessidade deste. 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 antagonista de receptor de adenosina A_{2a} pode ser administrado depois que os sintomas de EPS tenham se manifestado, ou um antagonista de receptor de adenosina

A_{2a} pode ser administrado no início da administração de um agente antipsicótico a fim de impedir EPS de ocorrer. A invenção, por esse motivo, também inclui um método de tratamento ou prevenção de EPS induzida por um agente antipsicótico compreendendo administrar uma combinação de um agente antipsicótico e um antagonista de adenosina A_{2a} a um paciente com necessidade desta. Mais particularmente, a invenção refere-se ao método de emprego de certos antagonistas de adenosina A_{2a} para a monoterapia ou a terapia combinada.

A invenção também se refere ao tratamento de distúrbios do movimento anormais, idiopáticos e induzidos por fármacos. Mais especificamente, a invenção refere-se ao tratamento de distúrbios do movimento anormais, idiopáticos e induzidos por fármacos em que o movimento hipoe/ou hiperkinético é uma característica primária da condição. Por exemplo, no tratamento de distonia primária (idiopática), e para o tratamento ou prevenção de distonia em pacientes que exibem distonia como resultado de tratamento com um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivante, ou que usaram cocaína, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} a um paciente com necessidade deste. Quando a distonia é causada por tratamento com um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivante, o antagonista de receptor de adenosina A_{2a} pode ser administrado depois que os sintomas de distonia manifestaram-se, ou um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} pode ser administrado no início da administração de um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivante a fim de impedir a distonia de ocorrer.

A invenção, por esse motivo, também inclui um método de tratamento ou prevenção de distonia induzida por um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivante compreendendo administrar uma combinação de um antagonista de adenosina A_{2a} e um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivante a um paciente com necessidade desta.

A invenção também se refere ao tratamento de RLS ou PLMS, compreendendo administrar a um paciente com necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz de um antagonista de receptor de ade-

nosina A_{2a} . A invenção também compreende um método de tratamento de RLS ou PLMS compreendendo administrar uma combinação de um antagonista de adenosina A_{2a} 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 anticonvulsivante ou ferro, a um paciente com necessidade desta.

Em outro aspecto, esta invenção refere-se a um *kit* compreendendo, em recipientes separados em uma única embalagem, composições farmacêuticas para uso em combinação para tratar ou prevenir EPS causada por tratamento com agente antipsicótico, em que um recipiente compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} em um veículo farmacêuticamente aceitável, e em que um recipiente separado compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um agente antipsicótico.

Em outro aspecto, esta invenção refere-se a um *kit* compreendendo, em recipientes separados em uma única embalagem, composições farmacêuticas para uso em combinação para tratar ou prevenir distonia causada por tratamento com um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivante, em que um recipiente compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} em um veículo farmacêuticamente aceitável, e em que um recipiente separado compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um antidepressivo tricíclico, lítio ou um anticonvulsivante.

Em outro aspecto, esta invenção refere-se a um *kit* compreendendo, em recipientes separados em uma única embalagem, composições farmacêuticas para uso em combinação para tratar RLS ou PLMS, em que um recipiente compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} em um veículo farmacêuticamente aceitável, e em que um recipiente separado compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantida-

de eficaz de levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, um agonista de dopamina, uma benzodiazepina, um opióide, um anticonvulsivante ou ferro.

Contudo em outro aspecto, esta invenção refere-se a uma composição farmacêutica de dose fixa para tratamento ou prevenção de EPS que consiste em uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} e um agente antipsicótico e um veículo farmacêuticamente aceitável. Além disso, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica de dose fixa para tratamento ou prevenção de distonia causada por tratamento com lítio ou um anticonvulsivante que consiste em uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} e lítio ou um anticonvulsivante e um veículo farmacêuticamente aceitável. A invenção também se refere a uma composição farmacêutica de dose fixa para tratamento de RLS ou PLMS que consiste em uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} e um opióide, um anticonvulsivante ou ferro e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção também se refere ao emprego de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} para a preparação de um medicamento para tratamento ou prevenção de EPS, distonia, RLS ou PLMS, sozinho ou em combinação com os outros agentes discutidos acima.

DESCRIÇÃO DETALHADA DOS DESENHOS

Um entendimento mais completo da invenção pode ser obtido através da leitura da descrição seguinte em conjunção com as figuras anexadas referentes à EPS induzida por haloperidol em macacos *Cebus apella*.

Figura 1A ilustra o efeito do Composto A (1 a 30 mg/kg, p.o.) em escore de EPS máximo.

Figura 1B representa o retardamento médio no início da EPS para cada grupo de tratamento empregando o Composto A comparado a um grupo de controle de veículo.

Figura 2A ilustra o efeito de B Composto (3 a 100 mg/kg, p.o.) em escore de EPS máximo.

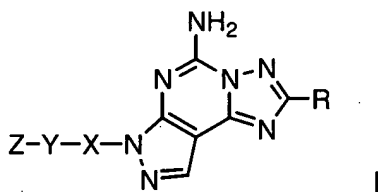
Figura 2B representa o retardamento médio no início da EPS

para cada grupo de tratamento empregando o Composto B comparado a um grupo de controle de veículo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Qualquer antagonista de receptor de adenosina A_{2a} é contemplado para emprego no método desta invenção. Adequados antagonistas de receptor de adenosina A_{2a} úteis no método da invenção podem ser identifi-
cados pelo ensaio de ligação descrito abaixo. Exemplos específicos de adequados antagonistas de adenosina A_{2a} incluem os compostos descritos em várias patentes e pedidos de patentes, por exemplo WO 95/01356; US
5.565.460; US 6.630.475 B2; US 5.935.964; US 6.653.315; US 6.916.811;
US 2003/0212080; US 6.875.772; e US 6.787.541 B1. Especificamente, estas patentes e pedidos descrevem os seguintes compostos.

US 6.630.475 B2 descreve compostos tendo a fórmula estrutural I

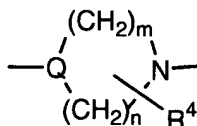


ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que

R é R¹-furanila, R¹-tienila, R¹-piridila, N-óxido de R¹-piridila, R¹-oxazolila, R¹⁰-fenila, R¹-pirrolila ou C₄-C₆ cicloalquenila;

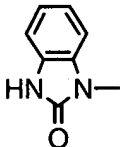
X é C₂-C₆ alquilenos ou -C(O)CH₂-;

Y é -N(R²)CH₂CH₂N(R³)-, -OCH₂CH₂N(R²)-, -O-, -S-, -CH₂S-, -(CH₂)₂-NH-, ou



20 e

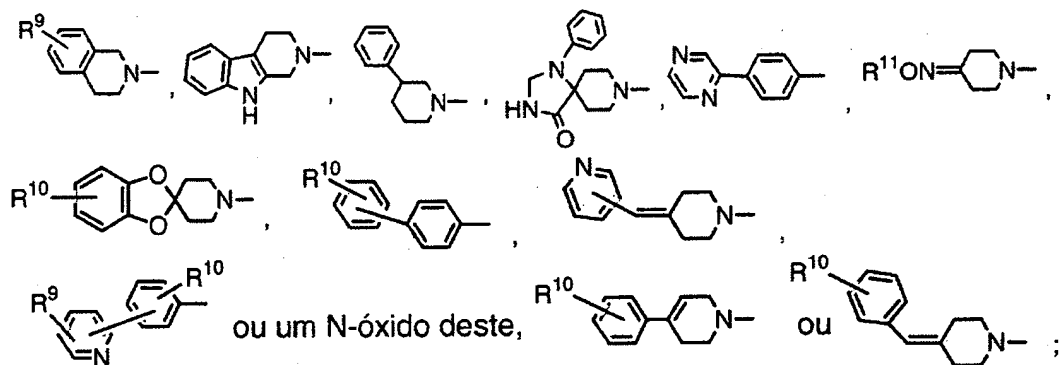
Z é R⁵-fenila, R⁵-fenil(C₁-C₆)alquila, R⁵-heteroarila, difenilmetila,

R⁶-C(O)-, R⁶-SO₂-, R⁶-OC(O)-, R⁷-N(R⁸)-C(O)-, R⁷-N(R⁸)-C(S)-, , ,

fenil-CH(OH)-, ou fenil-C(=NOR²)-; ou quando Q é $\begin{array}{c} | \\ -C- \\ | \\ H \end{array}$, Z também é fenilamino ou piridilamino;

ou

Z e Y juntos são



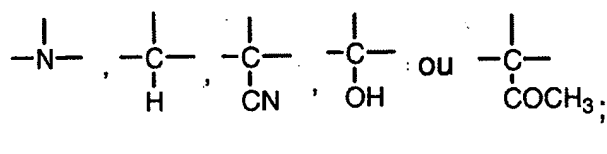
5

R¹ é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de hidrogênio, C₁-C₆-alquila, -CF₃, halogênio, -NO₂, -NR¹²R¹³, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfonila, e C₁-C₆ alquilsulfonila;

R² e R³ são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e C₁-C₆ alquila;

m e n são independentemente 2 a 3;

Q é

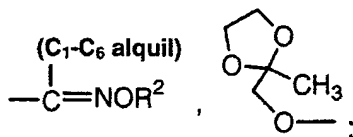


R⁴ é 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e C₁-C₆ alquila, ou dois substituintes R⁴ no mesmo carbono podem formar =O;

R⁵ é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, -CN, di-((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃, acetila, -NO₂, hidróxi(C₁-C₆) alcóxi, (C₁-C₆)-alcóxi(C₁-C₆)alcóxi, di-((C₁-C₆)-alcóxi)(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)-alcóxi(C₁-C₆)alcóxi-(C₁-C₆)-alcóxi, carbóxi(C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alcoxicarbonil(C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₆)alcóxi, di-((C₁-C₆)alquil)amino(C₁-C₆) alcóxi, morfolinila, (C₁-C₆)alquil-SO₂-, (C₁-C₆)alquil-SO-(C₁-C₆)alcóxi, tetrai-

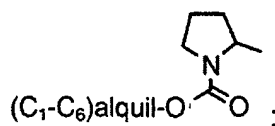
20

dropiranilóxi, (C₁-C₆)alquilcarbonil(C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, (C₁-C₆)alquilcarbonilóxi(C₁-C₆)-alcóxi, -SO₂NH₂, fenóxi,



- ou substituintes R⁵ adjacentes juntos são -O-CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, -O-CF₂-O- ou -O-CF₂CF₂-O- e formam um anel com os átomos de carbono aos
5 quais eles estão ligados;

R⁶ é (C₁-C₆)alquila, R⁵-fenila, R⁵-fenil(C₁-C₆)alquila, tienila, piridila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₆)alquil-OC(O)-NH-(C₁-C₆)alquil-, di-((C₁-C₆)alquil)aminometila, ou



- R⁷ é (C₁-C₆)alquila, R⁵-fenila ou R⁵-fenil(C₁-C₆)alquila;
10 R⁸ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila; ou R⁷ e R⁸ juntos são -(CH₂)_p-A-(CH₂)_q, em que p e q são independentemente 2 ou 3 e A é uma ligação, -CH₂-, -S- ou -O-, e formam um anel com o nitrogênio ao qual eles estão ligados;

- R⁹ é 1 a 2 grupos independentemente selecionados de hidrogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, halogênio, -CF₃ e (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alcóxi;
15

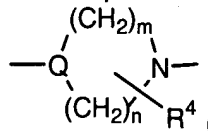
- R¹⁰ é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, -CN, -NH₂, C₁-C₆alquilamino, di-((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃ e
20 -S(O)₀₋₂(C₁-C₆)alquila;

R¹¹ é H, C₁-C₆ alquila, fenila, benzila, C₂-C₆ alquenila, C₁-C₆ alcóxi (C₁-C₆)alquila, di-((C₁-C₆)alquil)amino(C₁-C₆)alquila, pirrolidinil(C₁-C₆)alquila ou piperidino(C₁-C₆)alquila;

- R¹² é H ou C₁-C₆ alquila; e
25 R¹³ é (C₁-C₆)alquil-C(O)- ou (C₁-C₆)alquil-SO₂-.

Compostos preferidos de fórmula I são aqueles em que R é R¹

-furanila, R¹-tienila, R¹-pirrolila ou R¹⁰-fenila, mais preferivelmente R¹-furanila. R¹ é de preferência hidrogênio ou halogênio. Outro grupo de compostos preferidos é aquele em que X é alquilenos, de preferência etileno. Y é

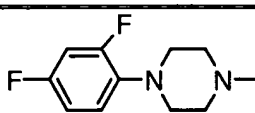
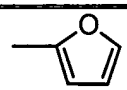
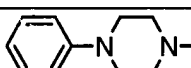
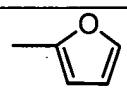
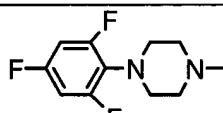
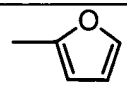
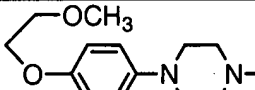
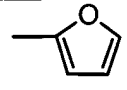
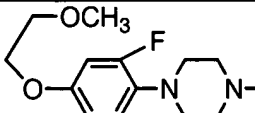
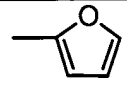
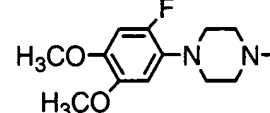
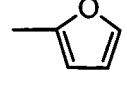
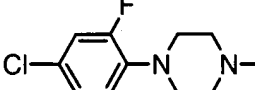
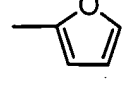
de preferência  em que Q é  ou , com Q sendo de

- 5 preferência nitrogênio. De preferência, m e n são cada qual 2, e R⁴ é H. Uma definição preferida para Z é R⁵-fenila, R⁵-heteroarila, R⁶-C(O)- ou R⁶-SO₂-. R⁵ é de preferência H, halogênio, alquila, alcóxi, hidroxialcóxi ou alcoxialcóxi. R⁶ é de preferência R⁵-fenila.

10 Compostos específicos preferidos de fórmula I são aqueles da fórmula IA

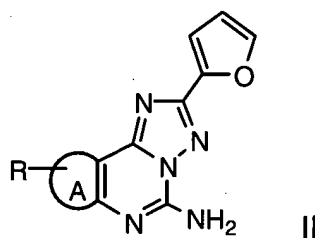


em que R e Z-Y são tais como definidos na seguinte tabela:

Z-Y-	R
	
	
	
	
	
	
	

Z-Y-	R

Outros antagonistas de receptor de adenosina A_{2a} úteis incluem aqueles descritos em WO 95/01356 como compostos que têm a fórmula estrutural II



5 em que:

A é pirazol, imidazol ou um anel de triazol;

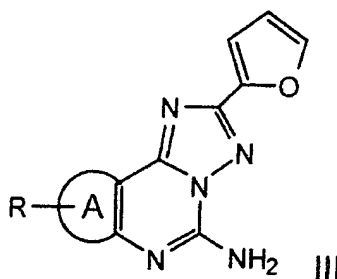
R é hidrogênio; C₁-C₈ alquila; C₃-C₇ alquenila; C₃-C₇ alquinila; C₃-C₇ cicloalquila; C₁-C₅ alquila substituída com um ou mais átomos de halogênio, grupos hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquila, grupos de fórmula -NR₁R₂,
 10 -CONR₁R₂; arila opcionalmente substituída com átomos de halogênio, grupos C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquila, nitro, amino, ciano, C₁-C₄ haloalquila, C₁-C₄ haloalcóxi, carbóxi, carboxiamido; C₇-C₁₀ aralquila na qual a porção de arila pode ser substituída com um ou mais dos substituintes indicados acima para o grupo arila; um grupo de fórmula -(CH₂)_m-Het, em que Het é um anel hetero-
 15 cíclico aromático ou não aromático de 5 a 6 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados de N, O, S e m é um número inteiro de 1 a 5;

R₁, R₂, os quais são iguais ou diferentes, são hidrogênio, C₁-C₅

alquila, C₇-C₁₀ aralquila, fenila, ou considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de azetidina ou um anel heterocíclico de 5 a 6 membros contendo um ou mais heteroátomos tais como N, O, S e n é um número inteiro de 2 a 5.

- 5 De preferência, compostos de fórmula II são aqueles em que R é hidrogênio, C₁-C₈ alquila, arila ou C₇-C₁₀ aralquila opcionalmente substituída, de preferência com átomos de halogênio.

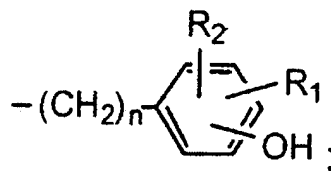
US 5.935.964 descreve compostos de antagonista de receptor de adenosina A_{2a} úteis tendo a fórmula estrutural III



- 10 em que

A é pirazol, imidazol ou anel de triazol;

R é

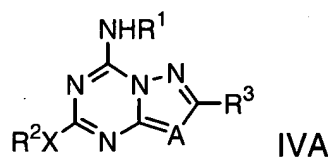


- 15 R₁ e R₂, que são iguais ou diferentes, são H, OH, halogênio, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquila, nitro, amino, ciano, C₁-C₄ haloalquila, C₁-C₄ haloalcóxi, carbóxi ou carboxamido; ou o grupo OH, junto com um dentre R₁ ou R₂, ou R₁ e R₂, podem formar um grupo metilenodióxi -O-CH₂-O-; e

n é um número inteiro de 0 a 4.

Compostos preferidos de fórmula III são aqueles em que A é pirazolo[4,3-e] ou 1,2,3-triazolo[5,4-e].

- 20 US 5.565.460 descreve compostos de antagonista de receptor de adenosina A_{2a} úteis tendo as fórmulas estruturais IVA e IVB, em que a fórmula IVA é



em que

R¹ representa hidrogênio, alquila inferior substituída ou não-substituída, ou alcanoíla inferior substituída ou não-substituída;

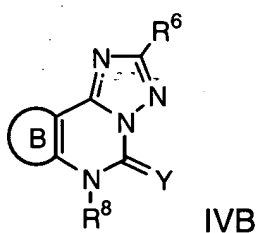
R² representa hidrogênio, alquila inferior substituída ou não-substituída, alquenila inferior substituída ou não-substituída, cicloalquila substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída, aralquila substituída ou não-substituída, ou um grupo heterocíclico substituído ou não-substituído;

R³ representa um grupo heterocíclico substituído ou não-substituído;

X representa uma ligação única, O, S, S(O), S(O)₂, ou NR⁴ (em que R⁴ representa hidrogênio, ou alquila inferior substituída ou não-substituída; ou R² e NR⁴ são combinados para formar um grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 membros substituído ou não-substituído); e

A representa N ou CR⁵ (em que R⁵ representa hidrogênio, ou uma alquila inferior substituída ou não-substituída); e

em que a fórmula IVB é



em que R⁶ representa arila substituída ou não-substituída, ou um grupo heterocíclico substituído ou não-substituído;

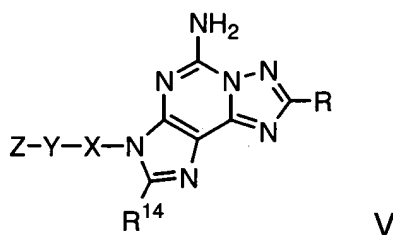
Y representa O, S, ou NR⁷ (em que R⁷ representa alquila inferior substituída ou não-substituída, cicloalquila substituída ou não-substituída, ou arila substituída ou não-substituída);

R⁸ representa hidrogênio, alquila inferior substituída ou não-substituída, alquenila inferior substituída ou não-substituída, alquinila inferior substituída ou não-substituída, cicloalquila substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída, aralquila substituída ou não-substituída, ou

um grupo heterocíclico substituído ou não-substituído; e

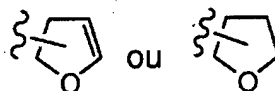
B e os dois átomos de carbono adjacentes são combinados para formar um grupo carbocíclico ou heterocíclico, monocíclico ou bicíclico, parcialmente saturado ou não-saturado, substituído ou não-substituído.

- 5 US 6.653.315 descreve compostos de antagonista de receptor de adenosina A_{2a} úteis tendo a fórmula estrutural V



- ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que

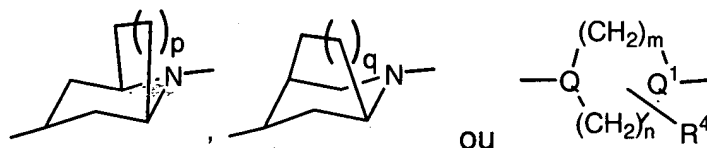
R é R¹-heteroarila, R¹⁰-fenila, C₄-C₆ cicloalquenila, -C(=CH₂)CH₃,



- 10 -C(C-CH₃), -C(C-CH₂-OR²), -CH=C(CH₃)₂,

X é C₁-C₆ alquilenos, -C(O)CH₂- ou -C(O)N(R²)CH₂-;

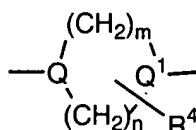
Y é -N(R²)CH₂CH₂N(R³)-, -OCH₂CH₂N(R²)-, -O-, -S-, -CH₂S-,
-(CH₂)₂₋₃-N(R²)-, R⁵-heteroarila divalente,



- 15 e

Z é R⁵-fenila, R⁵-fenil(C₁-C₆)alquila, R⁵-heteroarila, R⁵-heteroarila bicíclica, R⁵-heteroarila benzofundida, difenilmetila ou R⁶-C(O)-;

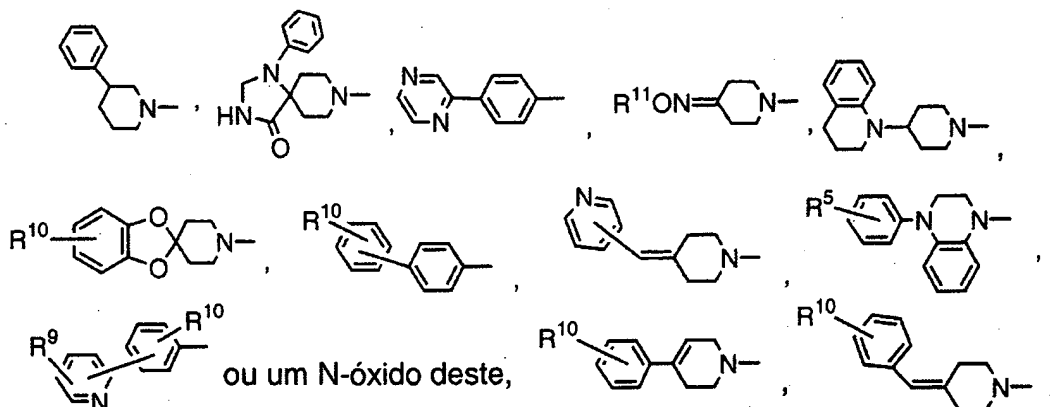
ou quando Y é



- 20 Z também é R⁶-SO₂-, R⁷-N(R⁸)-C(O)-, R⁷-N(R⁸)-C(S)- ou R⁶OC

(O)-; ou quando Q é $\begin{array}{c} | \\ -CH- \end{array}$ Z também é fenilamino ou piridilamino;

ou Z e Y juntos são



ou Y e Z juntos formam um anel de piperidinila ou pirrolidinila fundido a uma arila monocíclica ou bicíclica ou um anel de heteroarila monocíclico ou bicíclico em que X é ligado ao átomo de N do anel de piperidinila ou pirrolidinila;

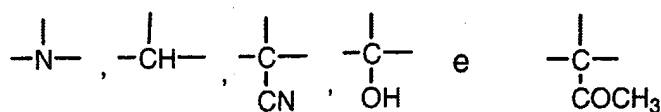
R¹ é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de
5 hidrogênio, C₁-C₆-alquila, -CF₃, halogênio, -NO₂, -NR¹²R¹³, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfonila, C₁-C₆ alquilsulfonila, -COOR⁷ ou -C(O)NR²R³;

R₂ e R₃ são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e C₁-C₆ alquila;

m e n são independentemente 2 a 3;

10 p e q são independentemente 0 a 2;

Q e Q₁ são independentemente selecionados do grupo que consiste em

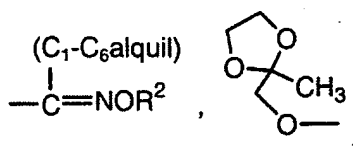


com a condição de que pelo menos um dentre Q e Q¹ seja —N— ou —CH— ,

15 R⁴ é 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquila, R¹-arila e R¹-heteroarila, ou dois substituintes R⁴ no mesmo carbono podem formar =O;

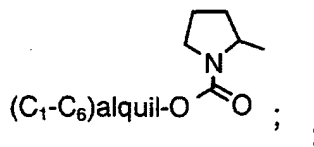
20 R⁵ é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, -CN, di-((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃, acetila, -NO₂, hidróxi(C₁-C₆) alcóxi, (C₁-C₆)-alcóxi(C₁-C₆)alcóxi, di-((C₁-C₆)-alcóxi)(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)-alcóxi(C₁-C₆)alcóxi-(C₁-C₆)alcóxi, carbóxi(C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alcoxicarbonil(C₁-C₆)

alcóxi, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₆)alcóxi, di-((C₁-C₆)alquil)amino(C₁-C₆)alcóxi, morfolinila, (C₁-C₆)alquil-SO₂-, (C₁-C₆)alquil-SO₂-(C₁-C₆)alcóxi, tetraidropirani-
nilóxi, (C₁-C₆)alquilcarbonil(C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, (C₁-C₆)
alquilcarbonilóxi(C₁-C₆)-alcóxi, -SO₂NH₂, fenóxi,



- 5 (R²O)₂-P(O)-CH₂-O- e (R²O)₂-P(O)-; ou substituintes R⁵ adjacentes juntos são -O-CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, -O-CF₂-O- ou -O-CF₂CF₂-O- e formam um anel com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados;

R⁶ é (C₁-C₆)alquila, R⁵-fenila, R⁵-fenil(C₁-C₆)alquila, tienila, piridila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₆)alquil-OC(O)-NH-(C₁-C₆)alquil-, di-((C₁-C₆)
10 alquil) aminometila, ou



R⁷ é (C₁-C₆)alquila, R⁵-fenila ou R⁵-fenil(C₁-C₆)alquila;

- R⁸ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila; ou R⁷ e R⁸ juntos são -(CH₂)_p-
A-(CH₂)_q, em que p e q são independentemente 2 ou 3 e A é uma ligação,
-CH₂-, -S- ou -O-, e formam um anel com o nitrogênio ao qual eles estão li-
15 gados;

R⁹ é 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, halo-
gênio, -CF₃ e (C₁-C₆)alcóxi-(C₁-C₆)alcóxi;

- R¹⁰ é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do
20 grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, -CN, -NH₂, C₁-C₆alquilamino, di-((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃, -S(O)₀₋₂
(C₁-C₆)alquila e -CH₂-SO₂-fenila;

- R¹¹ é H, C₁-C₆ alquila, fenila, benzila, C₂-C₆ alquenila, C₁-C₆ al-
cóxi (C₁-C₆)alquila, di-((C₁-C₆)alquil)amino(C₁-C₆)alquila, pirrolidinil(C₁-C₆)
25 alquila ou piperidino(C₁-C₆)alquila;

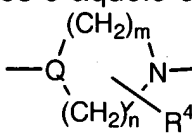
R¹² é H ou C₁-C₆ alquila;

R^{13} é H, (C_1-C_6) alquil-C(O)- ou (C_1-C_6) alquil-SO₂-;

R^{14} é H, halogênio, C_1-C_6 alquila, hidróxi (C_1-C_6) alquila, C_1-C_6 alcóxi (C_1-C_6) alquila, tio (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquiltio (C_1-C_6) alquila ou NR^2R^3 -(C_1-C_6)alquila; e

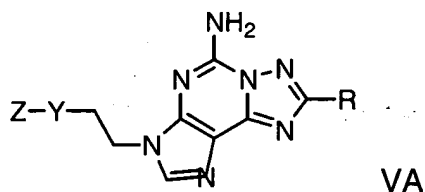
5 R^{15} é H, halogênio, C_1-C_6 alquila ou C_1-C_6 alcóxi.

Compostos preferidos de fórmula V são aqueles em que R é R¹-furanila, R¹-tienila, R¹-pirrolila, R¹-piridila ou R¹⁰-fenila, mais preferivelmente R¹-furanila ou R¹⁰-fenila. R¹ é de preferência hidrogênio ou halogênio. R¹⁰ é de preferência hidrogênio, halogênio, alquila ou -CF₃. Outro grupo de com-
10 postos preferidos é aquele em que X é alquilenos, de preferência etileno. Y é

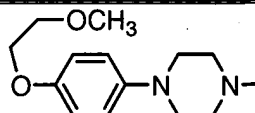
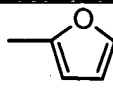
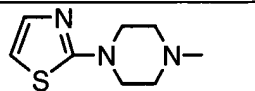
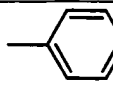
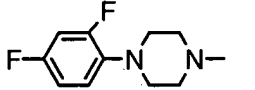
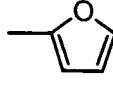
de preferência  em que Q é,  ou , com Q sendo de preferência nitrogênio. De preferência, m e n são cada qual 2, e R⁴ é H. Uma definição preferida para Z é R⁵-fenila ou R⁵-heteroarila. R⁵ é de preferência H, halogênio, alquila, alcóxi, hidroxialcóxi ou alcoxialcóxi. R⁶ é de preferência

15 R⁵-fenila.

Compostos específicos preferidos de fórmula V são aqueles da fórmula VA

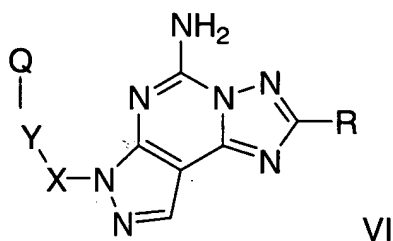


em que R e Z-Y são tais como definidos na seguinte tabela:

Z-Y-	R
	
	
	

Z-Y-	R

US 6.916.811 descreve compostos de antagonista de receptor de adenosina A_{2a} úteis tendo a fórmula estrutural VI



ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do referido composto, em que:

- 5 R é selecionado do grupo que consiste em R¹-furanila-, R¹-tienila-, R¹-piridila-, R¹-oxazolila-, R¹-pirrolila- e R²-arila-;

X é -(CH₂)_n-;

Y é um grupo piperidinila, pirrolidinila ou azepanila com uma porção de arila ou heteroarila fundida a dois átomos de carbono adjacentes em

- 10 Y, em que X é ligado ao átomo de N do grupo piperidinila, pirrolidinila ou azepanila;

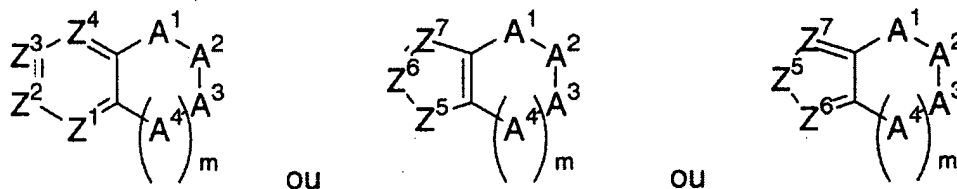
Q é 1 a 4 substituintes, que podem ser iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cicloalquila, cicloeteroalquila, amino, arila, aralquila, heteroarila, alquila, CF₃, CN, halogênio, NO₂, alcóxi, alcoxialcóxi, cicloalquilalcóxi, acilóxi, alquilamino, acilamino, alquilsulfonamino, alquilaminossulfonila, dialquilaminossulfonila, NH₂SO₂-, e hidróxi;

n é 1 a 4;

R¹ é 1 a 3 substituintes, que podem ser iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, CF₃, halogênio e NO₂; e

R² é 1 a 3 substituintes, que podem ser iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, CF₃, halogênio, NO₂, alcóxi, acilóxi, alquilamino, acilamino, alquilsulfonamido, alquilaminossulfonila, dialquilaminossulfonila, aminossulfonila, e hidroxila.

Em uma modalidade preferida dos compostos de fórmula VI, Y é



em que A¹ é N-X, e A² e A³ cada qual são CR⁴R⁵, ou

A¹ e A³ cada são CR⁴R⁵, e A² é N-X, ou

A¹ e A² cada são CR⁴R⁵, e A³ é N-X;

A⁴ é CR⁴R⁵;

Z¹, Z², Z³ e Z⁴, que podem ser iguais ou diferentes, são cada qual independentemente selecionados do grupo que consiste em N e CR³, com a condição de que 0 a 2 de Z¹, Z², Z³ ou Z⁴ sejam N e os restantes sejam CR³;

Z⁵ é NR⁵, O, S ou CR⁴R⁵;

Z⁶ é N ou CR³;

Z⁷ é N ou CR³;

m é um número inteiro de 0 a 2;

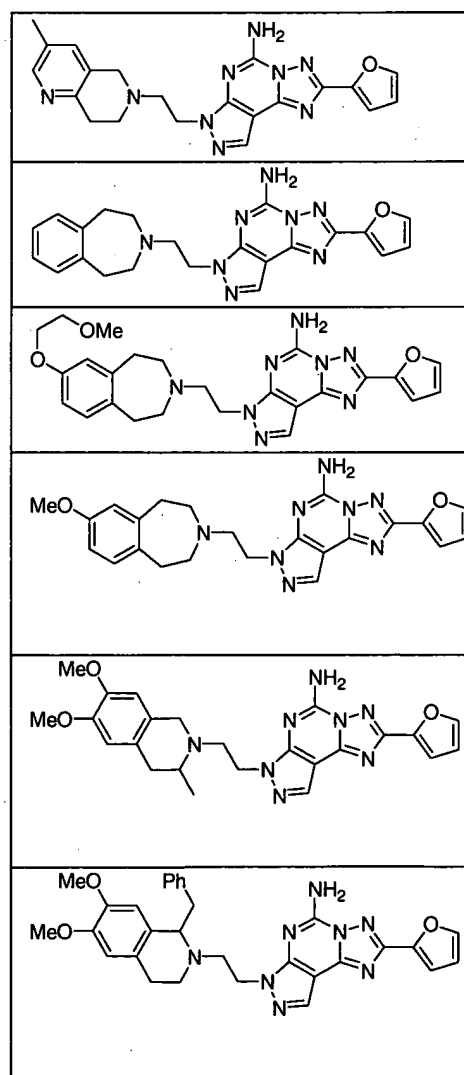
R^3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, cicloalquila, amino, arila, heteroarila, C_1 - C_6 -alquila, CF_3 , CN, halogênio, NO_2 , C_1 - C_6 -alcóxi, C_1 - C_6 -acilóxi, C_1 - C_6 -alquilamino, C_1 - C_6 -acilamino, C_1 - C_6 -alquilsulfonamino, C_1 - C_6 -alquilaminossulfonila, C_1 - C_6 -dialquilaminossulfonila, NH_2-SO_2 -, e

5 hidróxi;

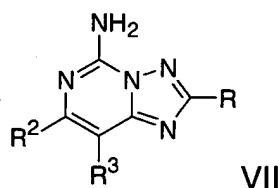
R^4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxi-alquila, arila, aralquila, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, CF_3 , CN, halogênio, hidróxi, e NO_2 ; e

R^5 é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila.

10 Exemplos específicos preferidos de compostos de fórmula VI incluem compostos da fórmula:

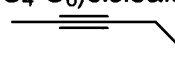


US2003/0212080 descreve compostos de antagonista de receptor de adenosina A_{2a} úteis tendo a fórmula estrutural VII



ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável destes; em que:

R é selecionado do grupo que consiste em R⁴-heteroarila, R⁵-

fenila, (C₄-C₆)cicloalquenila, -C(=CH₂)CH₃, -C≡C-CH₃, , , -CH=C
 5 (CH₃)₂, OH, e -CH=CH-CH₃;

R² é selecionado do grupo que consiste em -W-X, -NR¹⁹(CH₂)_m-W-X, e -NR¹⁹CH(CH₃)-W-X, ou

R² é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquenila e -NR¹⁸R¹⁹, em que a referida alquila, alquenila ou -NR¹⁸R¹⁹ é opcionalmente
 10 substituído por -W-X;

R³ é selecionado do grupo que consiste em H, halo, alquila, tri-fluorometila, alcóxi, alcoxialquila, hidroxialquila, alquilamino, alquilaminoalquila, dialquilamino, dialquilaminoalquila, aminoalquila, arila, heteroarila, e CN;

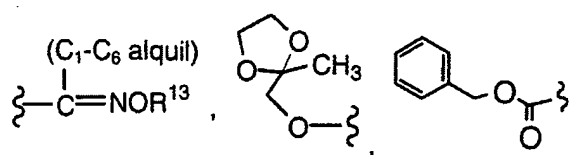
15 R⁴ é 1 a 3 substituintes, que podem ser iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, (C₁-C₆) -alquila, -CF₃, halogênio, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, (C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alquiltio, (C₁-C₆) alquilsulfonila, (C₁-C₆)alquilsulfonila, -COOR¹⁷ e -C(O)NR⁶R⁷;

20 R⁵ é 1 a 5 substituintes, que podem ser iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)alquila, hidróxi, (C₁-C₆)alcóxi, -CN, -NH₂, (C₁-C₆)alquilamino, di-((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃, -S(O)₀₋₂(C₁-C₆)alquila e -CH₂-SO₂-fenila;

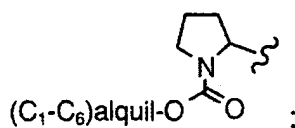
25 R⁶ e R⁷, que podem ser iguais ou diferentes, são cada qual independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e (C₁-C₆) alquila;

R⁸ é 1 a 5 substituintes, que podem ser iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio,

- halogênio, (C₁-C₆)alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, -CN, amino, di-((C₁-C₆)alquil) amino, -CF₃, -OCF₃, acetila, -NO₂, hidróxi(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)-alcóxi(C₁-C₆) alcóxi, di-((C₁-C₆)-alcóxi)(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)-alcóxi(C₁-C₆)alcóxi-(C₁-C₆)-alcóxi, carbóxi(C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alcoxycarbonil(C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₆) ciclo-
- 5 alquil(C₁-C₆)alcóxi, di-((C₁-C₆)alquil)amino(C₁-C₆)alcóxi, morfolinila, (C₁-C₆) alquil-SO₂-, (C₁-C₆)alquil-SO₂-(C₁-C₆)alcóxi, tetraidropiranilóxi, (C₁-C₆)alquil-carbonil(C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alcoxycarbonila, (C₁-C₆)alquilcarbonilóxi(C₁-C₆)-alcóxi, -SO₂NH₂, fenóxi,



- 10¹¹ -O-CH₂-P(O)(OR⁶)₂-, e -P(O)(OR⁶)₂; ou
 substituintes R⁸ adjacentes juntos são -O-CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-
 O-, -O-CF₂-O- ou
 -O-CF₂CF₂-O- e formam um anel com os átomos de carbono
 aos quais eles estão ligados;
- 15 R⁹ é selecionado do grupo que consiste em (C₁-C₆)alquila, R⁸-
 arila-, R⁸-aril(C₁-C₆)alquil-, tienila, piridila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₆)alquil-
 OC(O)-NH-(C₁-C₆)alquil-, di-((C₁-C₆)alquil)aminometila, cicloeteroalquil(C₁-C₆)
 alquila, arilóxi(C₁-C₆)alquila, alcóxi(C₁-C₆)alquila e



- 20 R¹⁰ é 1 a 2 substituintes, que podem ser iguais ou diferentes, e
 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio,
 (C₁-C₆)alquila, R⁵-arila e R⁴-heteroarila, ou dois substituintes R¹⁰ no mesmo
 carbono podem formar =O;

- R¹¹ é hidrogênio ou (C₁-C₆)alquila; -C(O)alquila, ou R¹⁷ e R¹¹
 25 considerados juntos são -(CH₂)_p-A-(CH₂)_q, em que p e q são cada qual inde-
 pendentemente 2 ou 3 e A é selecionado do grupo que consiste em uma
 ligação, -CH₂-, -S- e -O-, e formam um anel com o nitrogênio ao qual eles
 estão ligados;

R^{12} é 1 a 2 substituintes, que podem ser iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, hidróxi, (C_1-C_6) alcóxi, halogênio, e $-CF_3$;

R^{13} é selecionado do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquila, fenila, benzila, (C_2-C_6) alquenila, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquila, di- $((C_1-C_6)$ alquil) amino (C_1-C_6) alquila, pirrolidinil (C_1-C_6) alquila e piperidino (C_1-C_6) alquila;

R^{14} é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, (C_1-C_6) alquila ou (C_1-C_6) alcóxi;

R^{15} é selecionado do grupo que consiste em H e (C_1-C_6) alquila;

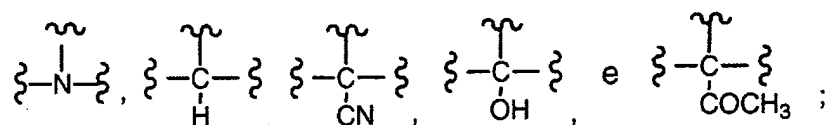
R^{16} é selecionado do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquil- $C(O)-$ e (C_1-C_6) alquil- SO_2- ;

R^{17} é selecionado do grupo que consiste em (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) hidroxialquila, (C_3-C_6) cicloalquila, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alcóxi, (C_1-C_6) alcóxi, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquila, alila, propargila, R^8 -heteroarila-, R^8 -arila- e R^8 -aril (C_1-C_6) alquil-;

R^{18} é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_n-$, $-(CH_2)_n-$, e $-O(CH_2)_n-$,

R^{19} é selecionado do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquil (C_1-C_6) cicloalquila, (C_1-C_6) cicloalquil (C_1-C_6) alquila e (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquila;

Q e Q^1 podem ser iguais ou diferentes e são cada qual independentemente selecionados do grupo que consiste em



m e n são cada qual independentemente 1 a 3;

p e q são cada qual independentemente 0 a 2;

s é 0 a 4;

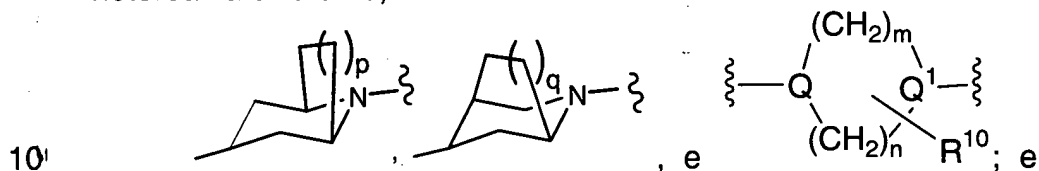
W é arila ou heteroarila tendo 1 a 3 heteroátomos que podem ser iguais ou diferentes, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em N, O e S, e onde a referida arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes, que podem ser iguais ou diferen-

tes, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila, arila, alquilocicloalquila, halo, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alquilalcóxi, alcóxi, -NR⁶R⁷, (C₂-C₆)alqueno, e -CN, ou

5 X é selecionado do grupo que consiste em H, NH₂, -N(R⁶)(CH₂)_s-arila, -N(R⁶)(CH₂)_s-heteroarila, -N(R⁶)(CH₂)_{m+1}-OH, e -N(CH₃)₂, ou

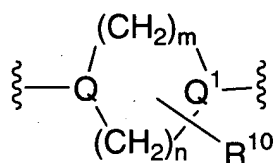
X é -R¹⁸-Y-Z;

Y é selecionado do grupo que consiste em -N(R⁶)CH₂CH₂N(R⁷)-, -N(R⁶)(CH₂)_narila, -OCH₂CH₂N(R⁶)-, -O-, -S-, -CH₂S-, -(CH₂)₂₋₃-N(R⁶)-, R⁸-heteroarila divalente,

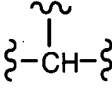


Z é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alcocicloalquila, R⁸-arila-, R⁸-aril(C₁-C₆)alquil-, R⁸-heteroarila-, R⁸-alquila bicíclica-, aminoalquila, alquilamino, NH₂, -N(R⁶)(CH₂)_s-arila, -N(R⁶)(CH₂)_s-heteroarila, -N(R⁶)C(O)OR¹⁷, alquilocicloeteroalquila, cicloeteroalquila, cicloeteroalquilalquila, 15 alcocicloeteroalquila, heteroarila; R⁸-heteroarila benzofundida-, difenilmetila e R⁹-C(O)-; ou

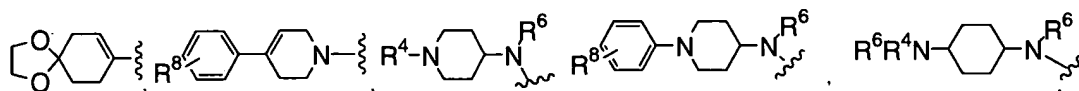
quando Y é

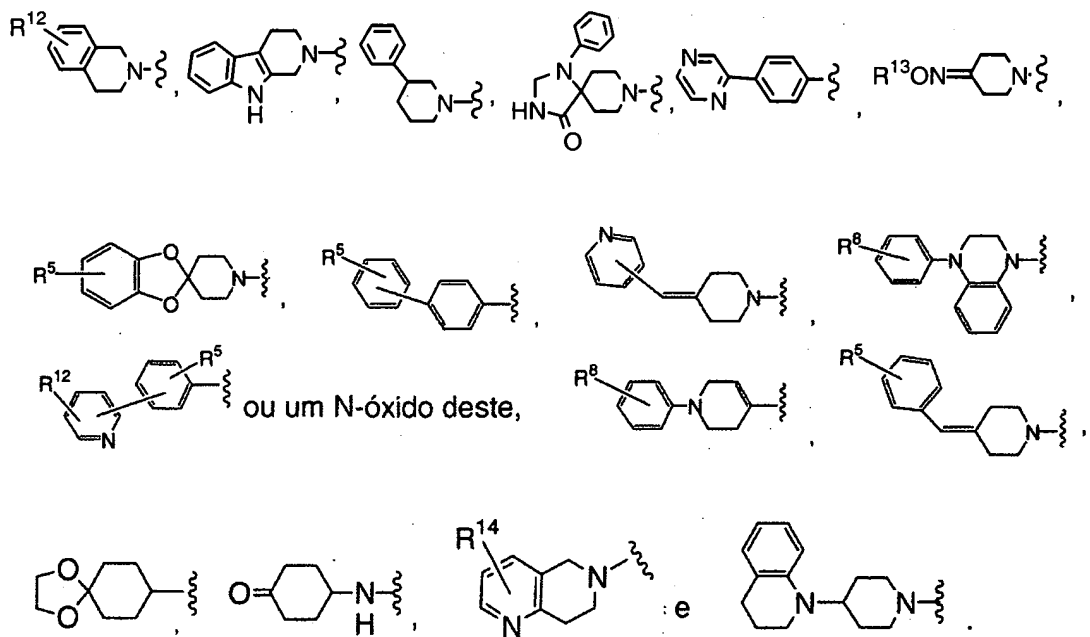


Z também pode ser -OH, R⁹-SO₂-, R¹⁷-N(R¹¹)(CH₂)_s-C(O)-, R¹⁷-OC(O)-, R¹⁷-O(CH₂)_nC(O)-, heteroarila benzofundida(CH₂)_nC(O)-, heteroarila benzofundida(CH₂)_n- ou R¹⁷-N(R¹¹)-C(S)-; ou

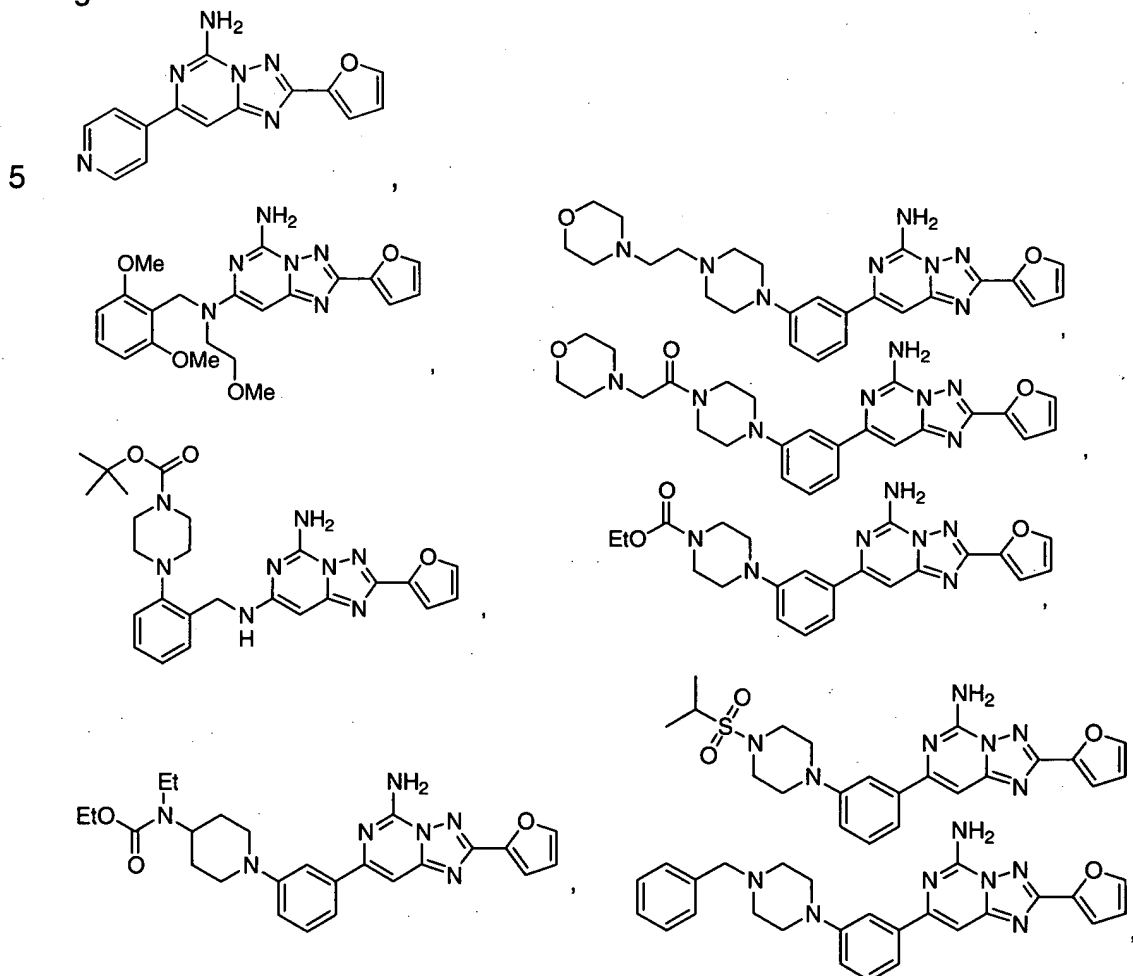
quando Q é , Z também pode ser R¹⁷R¹¹N-, fenilamino ou piridilamino; ou

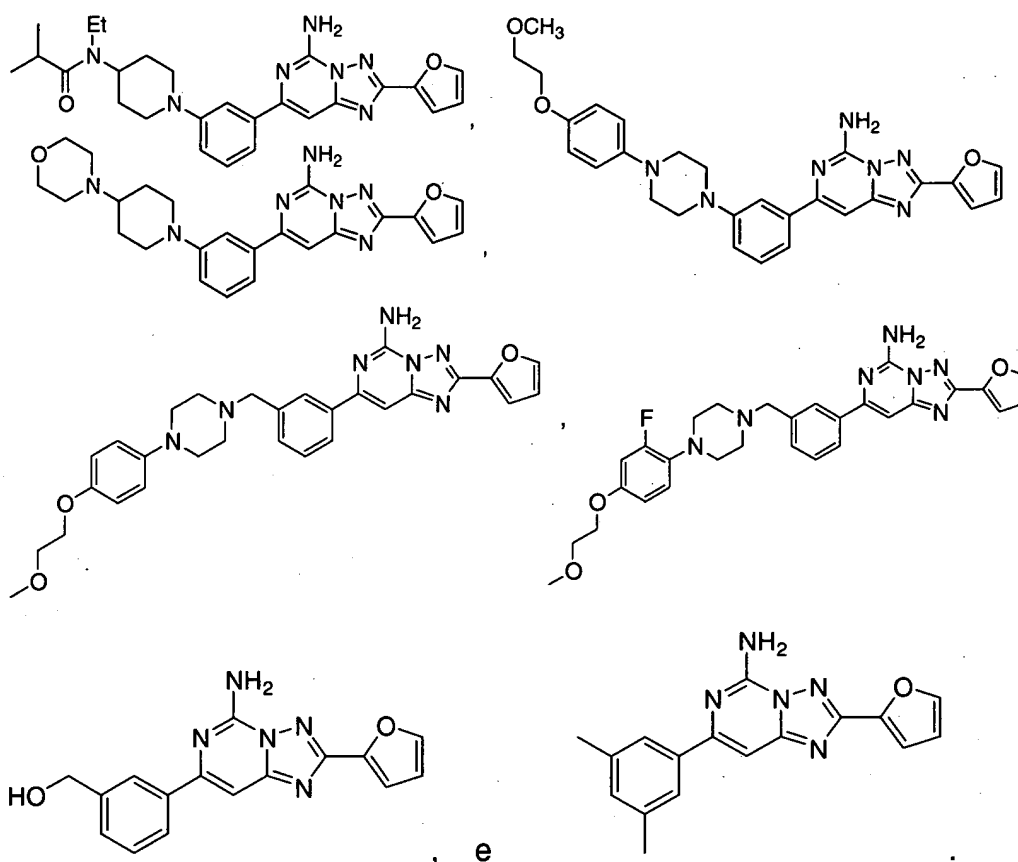
25 Z e Y considerados juntos são selecionados do grupo que consiste em



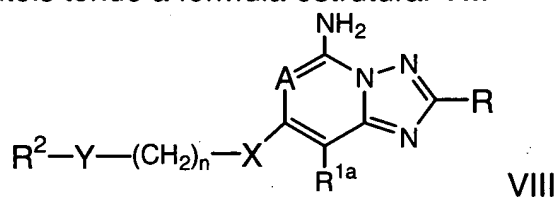


Compostos preferidos de fórmula VII são aqueles tendo as seguintes estruturas:





US 6.875.772 descreve compostos de antagonista de receptor de adenosina A_{2a} úteis tendo a fórmula estrutural VIII

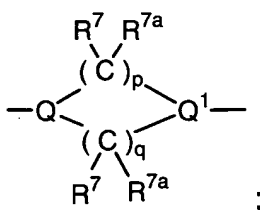


ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que:

A é $C(R^1)$ ou N ;

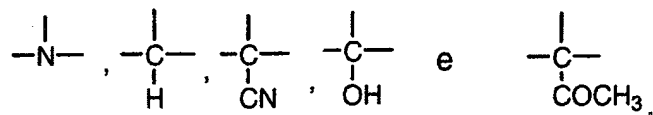
R^1 e R^{1a} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H , (C_1-C_6) -alquila, halo, CN e $-CF_3$;

Y é $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, R^5 -heteroarildila, R^5 -arileno ou



p e q são independentemente 2 a 3;

Q e Q¹ são independentemente selecionados do grupo que consiste em



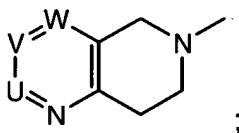
com a condição de que pelo menos um dentre Q e Q¹ seja $\begin{array}{c} | \\ -N- \\ | \end{array}$;

R é R⁵-arila, R⁵-heteroarila, R⁶-(C₂-C₆)alquenila ou R⁶-(C₂-C₆)

5 alquinila;

R² é R⁵-arila, R⁵-heteroarila, R⁵-aril(C₁-C₆)alquila ou R⁵-hetero-
aril (C₁-C₆)alquila;

ou R²-Y é

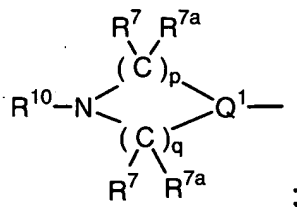


10 U, V, e W são independentemente selecionados do grupo que consiste em N e CR¹, com a condição de que pelo menos um dentre U, V e W seja CR¹;

n é 1, 2 ou 3; e

(a) A é C(R¹) e X é -C(R³)(R^{3a})-, -C(O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-,
15 R⁴-arileno, R⁴-heteroarildiila, ou -N(R⁹)-; ou A é C(R¹), Y é uma ligação, e X
é -C(R³)(R^{3a})-, -C(O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, R⁴-arileno, -N(R⁹)- ou R⁴-hetero-
arildiila, com a condição de que quando X for -N(R⁹)- ou R⁴-heteroarildiila, R²
não seja fenila ou fenil-(C₁-C₆)alquila; ou

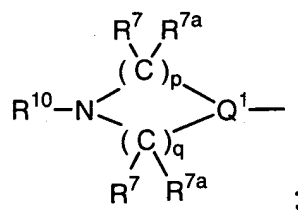
(b) A é N, X é -N(R⁹)-, Y é R⁵-arileno e R² é



20 ou n é 2 ou 3; e

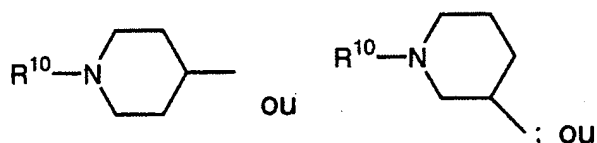
(c) A é N e X é -C(R³)(R^{3a})-, -C(O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁹)-,
R⁴-arileno ou R⁴-heteroarildiila; ou A é N, Y é uma ligação e X é -C(O)-,
-N(R⁹)-, R⁴-arileno ou R⁴-heteroarildiila; ou A é N, Y é -N(R^{9a})-, -C(O)N(R^{9a})-
ou -O-(CH₂)₂-N(R^{9a})-, e X é -N(R⁹)-; ou A é N, X é -N(R⁹)-, e Y e R² juntos

são



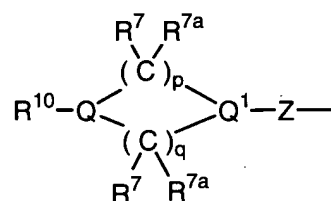
ou n é 0; e

(d) A é N, Y é uma ligação, X é -N(R⁹)-, e R² é



5

(e) A é N, X é -N(R⁹)- e Y e R² juntos são



em que Z é -C(O)-CH₂-, -C(O)-CH(C₁-C₆ alquil)-, -CH₂-CH(C₁-C₆ alquil)-, ou CH-(C₁-C₆ alquil)-CH₂-;

R³ e R^{3a} são independentemente selecionados do grupo que
consiste em H, -OH, C₁-C₆ alquila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)
10 alquila, amino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquila e di(C₁-C₆)alquila-
mino(C₁-C₆)alquila;

R⁴ é 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em
H, (C₁-C₆)alquila, -OH, (C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alcóxi, halo, -CF₃, e
15 -CN;

R⁵ é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do
grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila, -OH, (C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆) alcó-
xi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)-alcóxi, halo, -CF₃, -CN, -NH₂, (C₁-C₆) al-
quilamino, di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)alquilamino
20 (C₁-C₆)alquila, di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcanoil-amino, (C₁-C₆)
alcanossulfonilamino, (C₁-C₆)alquiltio, (C₁-C₆)alquiltio(C₁-C₆)alquila, R⁶-(C₂-C₆)
alquenila, R⁶-(C₂-C₆)alquinila, hidróxi(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi-C(O)-amino,
ou heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila;

R^6 é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, -OH, (C_1-C_6) alcóxi e halo;

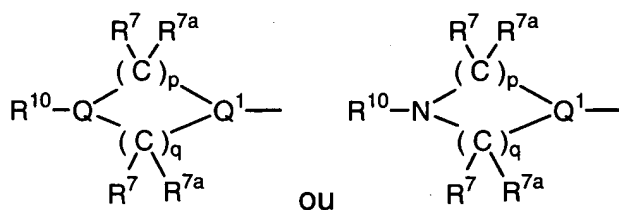
R^7 e R^{7a} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquila, R^8 -arila e R^8 -heteroarila, ou um substituinte R^7 e um R^{7a} no mesmo carbono podem formar =O;

R^8 é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de H, (C_1-C_6) alquila, -OH, (C_1-C_6) alcóxi, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alcóxi, halo, -CF₃, e -CN;

R^9 e R^{9a} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquila, hidróxi (C_2-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi (C_2-C_6) alquila, amino (C_2-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquilamino (C_2-C_6) alquila, di (C_1-C_6) alquilamino (C_2-C_6) alquila, halo- (C_3-C_6) alquenila, CF₃- (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_6) alquenila, (C_3-C_6) cicloalquila e (C_3-C_6) cicloalquil- (C_1-C_6) alquila; e

R^{10} é H, -C(O)-O- (C_1-C_6) alquila, R^5 -arila, -C(O)- (C_1-C_6) alquila, -C(O)-(R⁵-arila) ou R⁵-aril- (C_1-C_6) alquila.

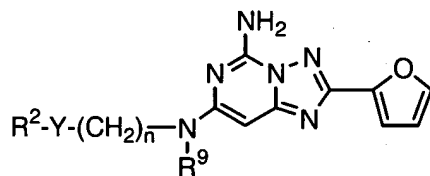
Compostos preferidos de fórmula VIII são aqueles em que A é N. R é de preferência furila. R^{1a} é de preferência hidrogênio. Outro grupo de compostos preferidos é aquele em que X é -O-, -S-, -N(R⁹)- ou R⁴-arileno, com os compostos em que X é -N(R⁹)- sendo mais preferidos. R^9 é de preferência C_1-C_6 alquila. Definições preferidas para Y são uma ligação ou piperazinila. R^2 é de preferência R⁵-arila. Quando Y e/ou R^2 é



Q é de preferência N, Q¹ é de preferência N, p e q são cada qual de preferência 2, cada R^7 e R^{7a} são de preferência hidrogênio, e R^{10} é de preferência -C(O)-O- (C_1-C_6) alquila, -C(O)- (C_1-C_6) alquila ou -C(O)-(R⁵-arila). R^5 é de preferência 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alcóxi, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alcóxi, halo e -CF₃. R^4 é de preferência H, halo ou (C_1-C_6) alquila. R^3 e R^{3a} são de preferência indepen-

dentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila. R^{9a} é de preferência H ou (C₁-C₆)alquila. R⁶ é de preferência hidrogênio.

Exemplos específicos preferidos de compostos de fórmula VIII incluem compostos da fórmula

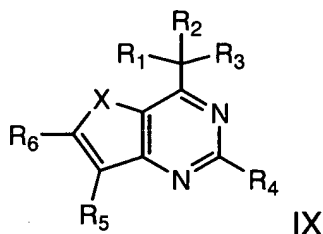


5

em que R²-Y-(CH₂)_n-N(R⁹)- é tal como definido na tabela:

R ² -Y-(CH ₂) _n -N(R ⁹)-

US 6.787.541 descreve compostos de antagonista de receptor de adenosina A_{2a} úteis tendo a fórmula estrutural IX



em que

5 X é O ou S;

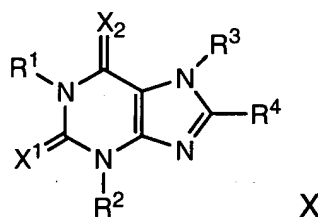
R¹ e R² são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, arila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, ciano, nitro, CO₂R₇, COR₇, OCOR₇, CONR₇R₈, CONR₇NR₈R₉, OCONR₇R₈, NR₇R₈, NR₇COR₈, NR₇CONR₈R₉, NR₇CO₂R₈, NR₇SO₂R₈, NR₇CONR₈NR₉R₁₀, NR₇NR₈CO₂R₉, NR₇NR₈CONR₉R₁₀, NR₇SO₂NR₈R₉, SO₂R₇, SOR₇, SR₇ e SO₂NR₇R₈, ou R₁ e R₂ juntos formam um grupo carbonila (C=O), um grupo oxima (C=NOR₁₁), um grupo imina (C=NR₁₁) ou um grupo hidrazina (C=NNR₁₁R₁₂), ou R₁ e R₂ juntos formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5, 6 ou 7 membros;

R₃ é alquila ou arila;

15 R₄, R₅ e R₆ são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, arila, halogênio, hidróxi, nitro, ciano, alcóxi, arilóxi, CO₂R₇, COR₇, OCOR₇, SO₂R₇, SOR₇, SR₇, SO₂NR₇R₈, CONR₇R₈, CONR₇NR₈R₉, OCONR₇R₈, NR₇R₈, NR₇COR₈, NR₇CONR₈R₉, NR₇CO₂R₈, NR₇SO₂R₈, CR₇=NOR₈, NR₇CONR₈NR₉R₁₀, NR₇NR₈CO₂R₉, NR₇NR₈CONR₉R₁₀, SO₂NR₇NR₈R₉, NR₇SO₂NR₈R₉, NR₇NR₈SO₂R₉, NR₇NR₈CO₂R₉, NR₇NR₈R₉ e NR₇CSNR₈R₉, ou R₅ e R₆ juntos formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5, 6 ou 7 membros; e

25 R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila e arila, ou um sal ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável destes.

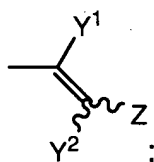
US 5.484.920 descreve compostos de antagonista de receptor de adenosina A_{2a} úteis tendo a fórmula estrutural X



ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que

R^1 , R^2 e R^3 são independentemente H, alquila inferior, alquenila inferior ou alquinila inferior;

R^4 é cicloalquila, $-(CH_2)_n-R^5$ ou



5
h

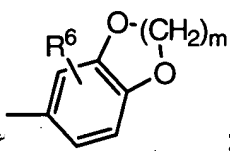
n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R^5 é arila opcionalmente substituída ou heterocíclico opcionalmente substituído;

Y^1 e Y^2 são independentemente H, halogênio ou alquila inferior;

10

Z é arila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído ou



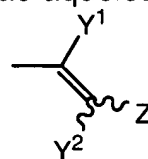
R^6 é H, OH, alquila inferior, alcóxi inferior, halogênio, nitro ou amino;

15

m é 1, 2, ou 3; e

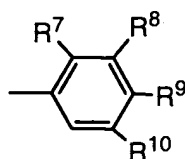
X^1 e X^2 são independentemente O ou S.

Compostos preferidos de fórmula X são aqueles em que R^1 e R^2

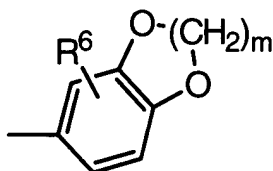


são metila ou etila; R^3 é H ou alquila inferior; R^4 é ; Y^1 e Y^2 são cada qual H; X^1 e X^2 são cada qual O; e Z é arila opcionalmente substituída da

20 fórmula

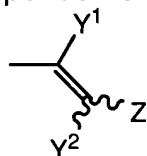


em que pelo menos um dentre R^7 , R^8 e R^9 é alquila inferior ou alcóxi inferior e os outros são H, e R^{10} é H ou alquila inferior, ou Z é

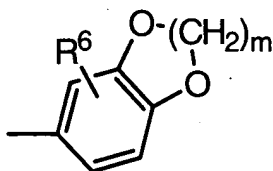


5 em que R^6 e m são tais como definidos acima.

Compostos também preferidos de fórmula X são aqueles em que R^1 e R^2 são independentemente H, propila, butila, alquenila inferior ou



alquinila inferior; R^4 é Y^2 ; X^1 e X^2 são cada qual O; Z é naftila opcionalmente substituída ou



10

em que R^6 , m, R^3 , Y^1 e Y^2 são tais como definidos acima.

Outros antagonistas de A_{2a} contemplados para emprego na invenção incluem:

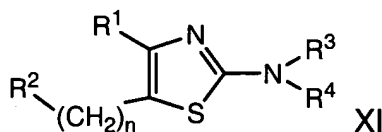
triazolo[1,5-c]pirimidinas substituídas por piperazina descritas em US 6.545.000;

15 triazolo[1,5-c]pirimidinas descritas em US 6.222.035;

derivados de xantina descritos em US 5.703.085;

derivados de xantina descritos em US 5.756.735;

derivados de tiazol descritos em WO 2005/063743 tendo a fórmula XI



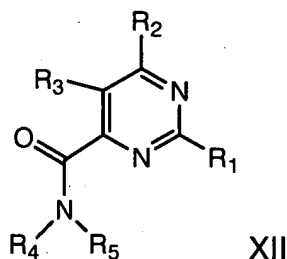
20 em que n é 0, 1, 2, ou 3;

R^1 é cicloalquila opcionalmente substituída, arila, heterocíclico alicíclico ou heteroarila;

R^2 inclui halogênio, alquila opcionalmente substituída, arila, heterocíclico alicíclico, heteroarila e $-\text{COR}^8$; e

R^3 e R^4 independentemente incluem H, alquila opcionalmente substituída, arquila opcionalmente substituída, e $-\text{COR}^{12}$;

- 5 derivados de 2-aminoquinazolina descritos em JP 2005154434;
 triazolo[1,5-c]pirimidinas descritas em EP 1544200;
 derivados de 2-aminoquinolina descritos em JP 2005132834;
 triazolo[1,5-c]pirimidinas descritas em WO 2003/068776;
 triazolo[1,5-a]pirimidinas descritas em WO 2003/020723;
 10 triazolo[1,5-a]pirimidinas descritas em WO 1999/43678;
 pirrolo[2,3-d]pirimidinas descritas em US 2004/0092537;
 tiemo- e furano-pirimidinas descritas em US 2004/0097524;
 triazolo-pirimidinas descritas em US 2004/0097526;
 derivados de purina descritos em US 2004/0102459;
 15 pirazolo[3,4-d]pirimidinas descritas em US 2004/0116447;
 compostos de pirimidina descritos em WO 2005/079800 que têm a fórmula XII



ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que:

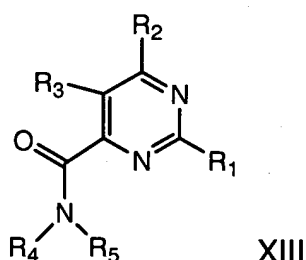
- 20 R_1 é alquila, alquenila ou alquinila opcionalmente substituída, ou $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{OR}_8$, $-\text{SR}_9$ ou halogênio;
 R_2 é arila ou heteroarila opcionalmente substituída ligada por meio de um átomo de carbono;
 R_3 é H; alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila opcionalmente
 25 substituída; halogênio; OH; ou $-\text{OR}_{10}$;
 R_4 é H; alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída;
 R_5 é H ou alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila opcional-

mente substituída; ou R₄ e R₅ juntos formam um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros;

R₆ é H ou alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila opcionalmente substituída;

- 5 R₇, R₈, R₉ e R₁₀ são alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila opcionalmente substituída; ou R₆ e R₇ juntos formam um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros;

compostos de pirimidina descritos em WO 2005/079801 tendo a fórmula XIII



- 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que:

R₁ é H ou -NH₂;

R₂ é arila ou heteroarila opcionalmente substituída ligada por meio de um átomo de carbono;

- R₃ é H; alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila opcionalmente substituída; halogênio; OH; ou -OR₁₀;

R₄ é H; alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída;

- R₅ é H ou alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila opcionalmente substituída; ou R₄ e R₅ juntos formam um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros;

R₁₀ é alquila opcionalmente substituída;

tiazolopiridinas descritas em US 2005/0065151;

derivados de 2-acilaminobenzotiazol descritos em US 6.872.833;

derivados de benzoxazol descritos em US 2004/0152702;

- 25 derivados de carboxamidobenzotiazol descritos em US 6.734.179;

derivados de amida de 7-fenil-benzo[b]tiofeno descritos em US 6.730.670;

derivados de 7-amino-carboxamidobenzotiazol descritos em US 6.713.499;

derivados de amida de benzotiazol substituída por 7-heterociclo descritos em

- US 6.727.247;
 derivados de 2-(arilamino substituído)-7-morfolinil-benzotiazol descritos em US 6.624.163;
 derivados de 2-aminoacil-7-morfolinil-benzotiazol descritos em US 6.596.718;
- 5 derivados de nicotin- e isonicotinamida de benzotiazol descritos em US 6.620.811;
 derivados de 2-(piridona-acilamino)-7-morfolinil-benzotiazol descritos em US 6.599.901;
 derivados de 5-metóxi-8-aril-triazolo[1,5-a]piridina descritos em US 6.693.116;
- 10 amidas de ácido 8-amino-triazolo[1,5-a]piridina-6-carboxílico descritas em US 6.689.790;
 derivados de 5-(fenil ou tiofenil)-triazolo[1,5-a]piridina descritos em US 6.514.989;
 derivados de 5-aminotriazolo[1,5-a]piridina 7-substituída descritos em US 6.506.772;
- 15 derivados de 2-(amino substituído)-benzotiazol descritos em US 6.521.754;
 pirimidinaminas e piridinaminas descritas em US 6.586.441;
 derivados de triazolo[1,5-a]piridina substituída por 5-amino descritos em US 6.355.653;
 2,6-bis-heteroaril-4-aminopirimidinas descritas em WO 2005/058883;
- 20 derivados em 4-pirrolopirimidinil-benzenossulfonamida descritos em WO 2003/082873;
 derivados de benzofurano descritos em WO2005/073210;
 derivados de benzofurano descritos em JP 2005126374;
 derivados de N-tiazolilbenzamida descritos em WO 2005/039572;
- 25 derivados de triazolopirazina descritos em WO 2004/092177;
 triazolotriazinas e derivados destas em WO 2004/092173;
 derivados de triazolo- e pirazolo-[1,5-c]pirimidina descritos em WO 2004/092172;
 derivados de triazolo- e pirazolo-[1,5-c]pirimidina descritos em WO 2004/092171;
 e
- 30 derivados de triazolotriazina e pirazolotriazina descritos em WO 2004/092179.

As patentes e pedidos dos Estados Unidos citados aqui estão incorporados aqui por referência. Os antagonistas de receptor adenosina A_{2a}

são preparados através de métodos conhecidos tais como descritos nas patentes e pedidos citados.

Tal como empregado aqui, "paciente" significa um mamífero, especialmente um ser humano.

- 5 Considera-se que mais de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} (por exemplo, 2 ou 3) podem ser administrados para tratar EPS, distonia, RLS ou PLMS; de preferência, um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} é administrado.

- 10 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, aripiprazol, sertindol e zotepina.

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

20 Agonistas de dopamina úteis no tratamento de RLS e PLMS incluem pergolida, pramipexol, ropinerol, fenoldopam e cabergolina.

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

- 25 Benzodiazepinas úteis no tratamento de PRLS e PLMS incluem clonazepam, triazolam e temazepam.

- Os antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, agonistas de dopamina, opióides e benzodiazepinas estão comercialmente disponíveis e estão descritos na literatura, por exemplo, em The Physicians' Desk Reference (Montvale: Medical Economics Co., Inc., 2001).

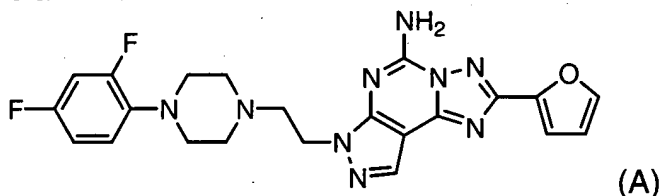
30 Considera-se que dois ou mais antagonistas de receptor de A_{2a} podem ser administrados em combinação com um ou mais outros de agen-

tes (por exemplo, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, agonistas de dopamina, opióides ou benzodiazepinas), embora a administração de um antagonista de A_{2a} em combinação com um outro agente seja preferida para cada uma das indicações.

- 5 A administração de formas de dosagem separadas do(s) antagonista(s) de A_{2a} e do(s) outro(s) agente(s) é uma modalidade preferida. Outra modalidade preferida são composições farmacêuticas de dose fixa, isto é, formas de dosagem única consistindo no(s) antagonista(s) de receptor de A_{2a} em combinação com o(s) outro(s) agente(s) para o tratamento ou prevenção de EPS, distonia, RLS ou PLMS e um veículo farmacêuticamente aceitável. Composições de dose fixa preferidas consistem em um antagonista de receptor de A_{2a} e um outro agente para tratamento ou prevenção de EPS, distonia, RLS ou PLMS e um veículo farmacêuticamente aceitável.

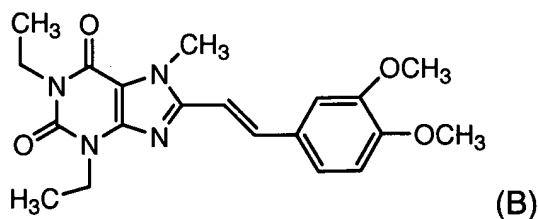
- 15 Antagonistas de adenosina A_{2a} preferidos são aqueles descritos em US 6.630.475.

Um composto particularmente preferido da invenção é o Composto A da fórmula



- 20 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável deste, descrito em US 6.630.475 e listado como o primeiro composto na tabela de compostos de estrutura I.

Outro composto preferido é o Composto B da fórmula



ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável deste, descrito em US 5.484.920 e conhecido como istradefilina.

- 25 Compostos úteis no método da invenção mostrarão utilidade

como antagonistas de receptor de adenosina A_{2a} nestes ensaios.

Protocolo de Ensaio de Ligação de Competição de Receptor de Adenosina A_{2a} e A₁ Humanas

5 Fontes de membrana: A_{2a}: membranas de Receptor de Adenosina A_{2a} Humana, Catálogo #RB-HA_{2a}, Receptor Biology, Inc., Beltsville, MD. Diluir a 17 µg/100 µl em tampão de diluição de membrana (veja abaixo).

Tampões de Ensaio: Tampão de diluição de membrana: Salina Tamponada por Fosfato de Dulbecco (Gibco/BRL) + MgCl₂ a 10 mM.

10 Tampão de Diluição de Composto: Salina Tamponada por Fosfato de Dulbecco (Gibco/BRL) + MgCl₂ a 10 mM suplementados com metilcelulose a 1,6 mg/ml e DMSO a 16%. Preparado fresco diariamente.

Ligandos: A_{2a}: [3H]-SCH 58261, síntese por encomenda, AmershamPharmacia Biotech, Piscataway, NJ. A matéria-prima é preparada a 1 nM em tampão de diluição de membrana. A concentração de ensaio final é
15 0,5 nM.

 A₁: [3H]-DPCPX, AmershamPharmacia Biotech, Piscataway, NJ. A matéria-prima é preparada a 2 nM em tampão de diluição de membrana. A concentração de ensaio final é 1 nM.

Ligação Não-Específica:

20 A_{2a}: Para determinar a ligação não-específica, adicione CGS 15923 a 100 nM (RBI, Natick, MA). A matéria-prima de trabalho é preparada a 400 nM em tampão de diluição de composto.

 A₁: Para determinar a ligação não-específica, adicionar NECA a 100 µM (RBI, Natick, MA). A matéria-prima de trabalho é preparada a 400
25 µM em tampão de diluição de composto.

Diluição de Composto:

 Preparar soluções de matéria-prima de compostos a 1 mM em DMSO a 100%. Diluir em tampão de diluição de composto. Testar em 10 concentrações variando de 3 µM a 30 pM. Preparar soluções de trabalho a
30 concentração final de 4X em tampão de diluição de composto.

Procedimento de Ensaio:

 Executar ensaios em placas de 96 cavidades de cavidades pro-

fundas. O volume de ensaio total é 200 µl. Adicionar 50 µl de tampão de diluição de composto (ligação de ligando total) ou 50 µl de solução de trabalho CGS 15923 (ligação não específica de A_{2a}) ou 50 µl solução de trabalho NECA (ligação não específica de A₁) ou 50 µl de solução de trabalho de fármaco. Adicionar 50 µl de matéria-prima de ligando ([³H]-SCH 58261 para A_{2a}, [³H]-DPCPX para A₁). Adicionar 100 µl de membranas diluídas contendo o receptor adequado. Misturar. Incubar a temperatura ambiente durante 90 minutos. Colher empregando uma colheitadeira de células Brandel sobre placas de filtragem Packard GF/B. Adicionar 45 µl de Microscint 20 (Packard), e contar empregando o Contador de Microcintilação Packard Top Count. Determinar os valores de IC₅₀ por ajustamento das curvas de deslocamento empregando um programa de ajustamento de curva iterativo (Excel). Determinar valores de K_i empregando a equação de Cheng-Prusoff.

Catalepsia induzida por haloperidol no rato

Ratos Sprague-Dawley machos (Charles River, Calco, Itália) pesando 175 a 200 g são empregados. O estado cataléptico é induzido pela administração subcutânea do antagonista de receptor dopamina haloperidol (1 mg/kg, sc), 90 minutos antes de testar os animais no teste da grade vertical. Para este teste, os ratos são colocados na cobertura de malha de arame de uma gaiola de plexiglas de 25x43 colocada em um ângulo de cerca de 70 graus com a plataforma de coluna. O rato é colocado sobre a grade com todas as quatro pernas seqüestradas e estendidas ("postura da rã"). O emprego de uma tal postura não-natural é essencial para a especificidade deste teste para catalepsia. O período de tempo de colocação das patas até a primeira remoção completa de uma pata (latência de descida) é medido no máximo durante 120 segundos.

Os antagonistas de adenosina A_{2a} seletivos sob avaliação são administrados oralmente em doses que variam entre 0,03 e 3 mg/kg, 1 e 4 horas antes de avaliar os animais.

Em experimentos separados, os efeitos anti-catalépticos são determinados para o composto de referência, L-DOPA (25, 50 e 100 mg/kg, ip).

O exemplo seguinte mostra o emprego de antagonistas de adenosina A_{2a} para atenuar a Síndrome Extrapiramidal (EPS) exibida em macacos *Cebus apella* sensibilizados ao antagonista de receptor de dopamina D_2 , haloperidol.

5 Exemplo

Uma colônia de sete macacos *Cebus apella* que foram previamente sensibilizados aos efeitos crônicos de haloperidol, exibiram EPS quando administrados com haloperidol intensamente (0,3 mg/kg, p.o.). O composto A foi administrado oralmente (p.o.) em doses de 0,3 a 30 mg/kg, em conjugação com haloperidol. O composto B foi administrado oralmente (p.o.) em doses de 3 a 100 mg/kg, em conjugação com haloperidol. Os estudos foram conduzidos empregando-se um planejamento por assunto de modo que cada macaco recebesse todos os 6 tratamentos (veículo e 5 doses de Composto A) em um planejamento com cruzamento, equilibrado. Em todos os estudos, o grupo de sete macacos exibiu níveis de linha de base de EPS quando dosados com haloperidol.

O composto A produziu uma redução dependente da dose no escore de EPS máximo (Figura 1A), assim como um retardamento dependente da dose no início da EPS (Figura 1B). A uma dose de 1 mg/kg, o Composto A impediu o início da EPS em um macaco, e retardou o início da EPS em 1 hora. O Composto A, a uma dose de 3 mg/kg, impediu o início da EPS em dois macacos, e retardou o início da EPS por quase 2 horas nos macacos restantes. A 10 e 30 mg/kg, o composto A impediu o início da EPS em três macacos e retardou o início da EPS por uma média de 2,3 a 2,9 horas.

O Composto B produziu uma redução no escore de EPS marcado (Figura 2A), assim como um retardamento dependente da dose no início da EPS (Figura 2B). Adicionalmente, O Composto B impediu o início da EPS em um macaco a 3 a 30 mg/kg, e em dois macacos a doses de 57 e 100 mg/kg.

Diretrizes clínicas para o tratamento de RLS e PLMS foram estabelecidas: veja A. L. Chesson e outros, Sleep, 22, 7 (1999), pág. 961-8. A eficácia de antagonistas de adenosina A_{2a} no tratamento de RLS e PLMS

pode ser determinada por um método análogo ao método clínico descrito na literatura para pramipexol e ropinerol por Weimerskirch e outros, Annals of Pharmacotherapy, 35, 5 (2001), pág. 627-30.

Para a preparação de composições farmacêuticas dos compostos úteis no método desta invenção, veículos inertes, farmaceuticamente aceitáveis podem ser ou sólidos ou líquidos. Preparações na forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, selos e supositórios. Os pós e comprimidos podem ser compreendidos de cerca de 0,1 a cerca de 99 por cento de ingrediente ativo. Veículos sólidos adequados são conhecidos na técnica, por exemplo carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose. Comprimidos, pós, selos e cápsulas podem ser empregados como formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral.

Para a preparação de supositórios, uma cera de baixa fusão tal como uma mistura de glicerídeos de ácido graxo ou manteiga de cacau é primeiramente derretida, e o ingrediente ativo é espalhado homogeneamente nesta quando em agitação. A mistura homogênea fundida é em seguida vertida em moldes de tamanho conveniente, deixada esfriar e desse modo solidificar.

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

Preparações na forma líquida também podem incluir soluções para administração intra-nasal.

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

Também estão incluídas as preparações na forma sólida as quais são pretendidas para serem convertidas, um pouco antes do uso, para preparações na forma líquida para administração ou oral ou parenteral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões.

Os compostos úteis no método da invenção também podem ser

liberáveis transdermicamente. As composições transdérmicas podem assumir a forma de cremes, loções, aerossóis e/ou emulsões e podem ser incluídas em um emplastro transdérmico do tipo matriz ou reservatório como é convencional na técnica para este propósito.

- 5 De preferência, o antagonista de receptor de adenosina A_{2a} e o antipsicótico são administrados oralmente.

De preferência, a preparação farmacêutica é em forma de dosagem unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias que contêm quantidades adequadas do componente ativo, por exemplo,
10 uma quantidade eficaz para obter-se o propósito desejado.

A quantidade de antagonista de receptor de adenosina A_{2a} em uma dose unitária da preparação pode ser variada ou ajustada de cerca de 0,1 mg a 1000 mg, mais preferivelmente de cerca de 1 mg a 300 mg, de acordo com a aplicação particular.

- 15 A dosagem atual empregada pode ser variada dependendo das exigências do paciente e da gravidade da condição sendo tratada. A determinação da dosagem adequada para uma situação particular está dentro da versatilidade da técnica. Geralmente, o tratamento é iniciado com dosagens menores que são menores que a dose ótima do composto. Daí em diante, a
20 dosagem é aumentada por incrementos pequenos até que o efeito ótimo sob as circunstâncias seja alcançado. Por conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia se desejado.

- A quantidade e frequência de administração do antagonista de receptor de adenosina A_{2a} útil no método da invenção será regulada de acordo com o diagnóstico do clínico assistente considerando tais fatores como idade, condição e tamanho do paciente assim como a gravidade dos sintomas que são tratados. Um regime de dosagem recomendado típico para um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} é a administração oral de cerca de 10 mg a 2000 mg/dia de preferência 10 a 1000 mg/dia, em duas a
25 quatro doses divididas para fornecer alívio dos efeitos de EPS, distonia, RLS ou PLMS. Os compostos são não-tóxicos quando administrados dentro desta faixa de dosagem.
30

As doses e o regime de dosagem dos outros agentes empregados em combinação com os antagonistas de receptor de adenosina A_{2a} , isto é, os antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, agonistas de dopamina, benzodiazepinas, opióides, lítio ou ferro, serão determinados pelo clínico assistente em vista das doses e regime de dosagem aprovados no encarte da embalagem, levando em conta a idade, sexo e condição do paciente e a gravidade da doença. Quando administrado em combinação, o antagonista de receptor de adenosina A_{2a} e o outro agente podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente. Isto é particularmente útil quando os componentes da combinação são de preferência administrados em horários 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 por esse motivo vantajoso fornecer o antagonista de receptor de adenosina A_{2a} e o outro agente um em um *kit* compreendendo, em recipientes separados em uma única embalagem, composições farmacêuticas para uso em combinação para tratar ou prevenir EPS, distonia, RLS ou PLMS, em que um recipiente compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} em um veículo farmacêuticamente aceitável, e em que um recipiente separado compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de outro agente adequado para tratar a condição indicada.

Aqueles versados na técnica reconhecerão que uma forma de dosagem para um dos componentes da combinação pode ser modificada para conter tanto um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} quanto outro agente, por exemplo, um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} e um antipsicótico ou um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} e um agonista de dopamina.

Embora a presente invenção tenha sido descrita em conjunção com as modalidades específicas apresentadas acima, muitas alternativas, modificações e variações desta serão evidentes para aqueles de ordinária

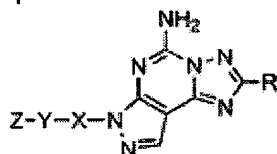
versatilidade na técnica. Pretende-se que todas as tais alternativas, modificações e variações sejam incluídas dentro do espírito e escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que consiste em uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação de um antagonista do receptor de adenosina A_{2a} e um agente antipsicótico e um veículo farmacêuticamente aceitável.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente antipsicótico é um agente antipsicótico típico selecionado do grupo que consiste em loxapina, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina e tiotixeno, ou um agente antipsicótico atípico selecionado do grupo que consiste em clozapina, olanzapina, loxapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, sertindol ou zotepina.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o antagonista do receptor de adenosina A_{2a} é selecionado do grupo que consiste em compostos de fórmula I:

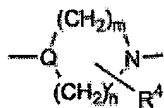


ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, em que:

R é R¹-furanila, R¹-tienila, R¹-piridila, N-óxido de R¹-piridila, R¹-oxazolila, R¹⁰-fenila, R¹-pirrolila ou C₄-C₆ cicloalquenila;

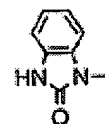
X é C₂-C₆ alquilenos ou -C(O)CH₂-;

Y é -N(R²)CH₂CH₂N(R³)-, -OCH₂CH₂N(R²)-, -O-, -S-, -CH₂S-, -



(CH₂)₂-NH-, ou e

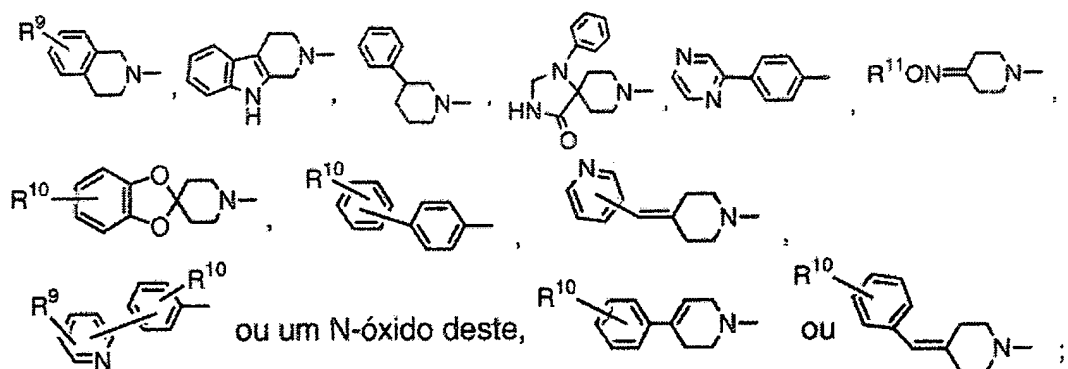
Z é R⁵-fenila, R⁵-fenil(C₁-C₆)alquila, R⁵-heteroarila, difenilmetila,



R⁶-C(O)-, R⁶-SO₂-, R⁶-OC(O)-, R⁷-N(R⁸)-C(O)-, R⁷-N(R⁸)-C(S)-, fe-

nil-CH(OH)-, ou fenil-C(=NOR²)-; ou quando Q for , Z será também fenilamino ou piridilamino; ou

Z e Y juntos são:

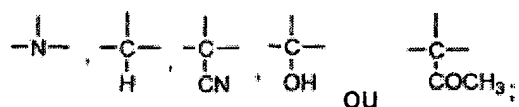


R¹ é 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C₁-C₆ alquila, -CF₃, halogênio, -NO₂, -NR¹²R¹³, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfinila, e C₁-C₆ alquilsulfonila;

R² e R³ são independentemente selecionados a partir do grupo
5 consistindo em hidrogênio e C₁-C₆ alquila;

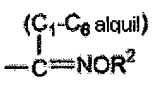
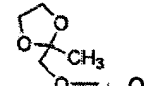
m e n são independentemente 2-3;

Q é:



R⁴ é 1-2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e C₁-C₆ alquila, ou dois R⁴ substituintes no
10 mesmo carbono pode formar =O;

R⁵ é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, -CN, di-((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃, acetila, -NO₂, hidróxi(C₁-C₆) alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alcóxi, di-((C₁-C₆)alcóxi)(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi-(C₁-C₆)alcóxi-(C₁-C₆)alcóxi, carbóxi(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi-carbonil(C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₆)alcóxi, di-((C₁-C₆)alquil) amino(C₁-C₆)alcóxi, morfolinila, (C₁-C₆)alquil-SO₂-, (C₁-C₆)alquil-SO₂-(C₁-C₆)alcóxi, tetraidropiranilóxi, (C₁-C₆)alquilcarbonil(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alcoxicarbonila, (C₁-C₆)alquilcarbonilóxi(C₁-C₆)alcóxi, -SO₂NH₂, fenó-

xi, , , ou substituintes R⁵ adjacentes juntos são -O-CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, -O-CF₂-O- ou -O-CF₂CF₂-O- e formam um anel com os átomos de carbono aos quais estão ligados;

R^6 é (C₁-C₆) alquila, R⁵-fenila, R⁵-fenil(C₁-C₆)alquila, tienila, piri-
dila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₆) alquil-OC(O)-NH-(C₁-C₆) alquil-, di-((C₁-C₆)

alquil) aminometila, ou  ;

R^7 é (C₁-C₆) alquila, R⁵-fenila ou R⁵-fenil(C₁-C₆)alquila;

5 R^8 é hidrogênio ou (C₁-C₆) alquila; ou R^7 e R^8 são juntos
-(CH₂)_p-A-(CH₂)_q, em que p e q são independentemente 2 ou 3 e A é uma
ligação, -CH₂-, -S- ou -O-, e formam um anel com o nitrogênio ao qual es-
tão ligados;

R^9 é o grupo 1-2 independentemente selecionado de hidrogênio,
10 (C₁-C₆) alquila, hidróxi, (C₁-C₆) alcóxi, halogênio, -CF₃ e (C₁-C₆) alcóxi(C₁-C₆)
alcóxi;

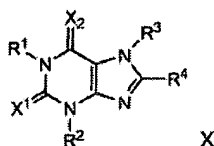
R^{10} é de 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de
hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆) alquila, hidróxi, (C₁-C₆) alcóxi, -CN, -NH₂, C₁-
C₆ alquilamino, di-((C₁-C₆) alquil)amino), -CF₃, -OCF₃, e -S(O)₀₋₂(C₁-C₆) al-
15 quila;

R^{11} é H, C₁-C₆ alquila, fenila, benzila, C₂-C₆ alquenila, C₁-C₆ al-
cóxi(C₁-C₆) alquila, di-((C₁-C₆) alquil)amino(C₁-C₆) alquila, pirrolidinil(C₁-C₆)
alquila ou piperidino(C₁-C₆) alquila;

R^{12} é H ou C₁-C₆ alquila; e

20 R^{13} é (C₁-C₆) alquil-C(O)- ou (C₁-C₆) alquila-SO₂-;

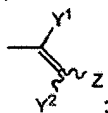
e compostos de fórmula X



ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que

R^1 , R^2 e R^3 são independentemente H, alquila inferior, alquenila
inferior ou alquinila inferior;

25 R^4 é cicloalquila, -(CH₂)_n-R⁵ ou



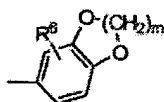
n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R^5 é arila opcionalmente substituída ou heterocíclico opcionalmente substituído;

Y^1 e Y^2 são independentemente H, halogênio ou alquila inferior;

Z é arila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído

5 ou



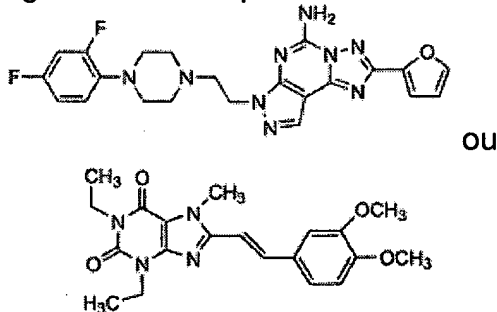
R^6 é H, OH, alquila inferior, alcóxi inferior, halogênio, nitro ou amino;

m é 1, 2 ou 3; e

X^1 e X^2 são independentemente O ou S.

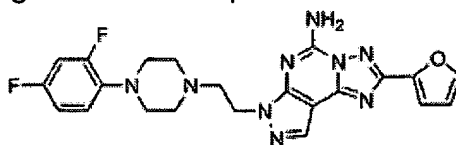
10

4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o antagonista de receptor de adenosina A_{2a} é



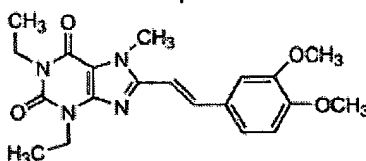
ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o antagonista de receptor de adenosina A_{2a} é



15 ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o antagonista de receptor de adenosina A_{2a} é



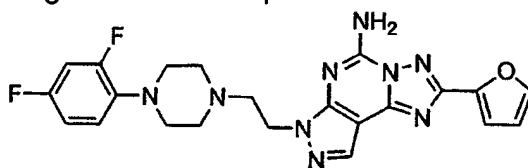
ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que

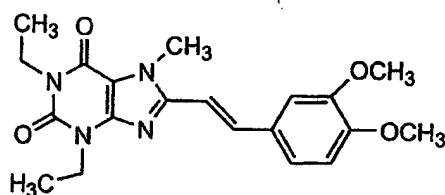
consiste em uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} e um anticonvulsivo, e um veículo farmacologicamente aceitável.

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o anticonvulsivo é selecionado do grupo que consiste em fenitoína, carbamazepina e gabapentina.

9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o antagonista de receptor de adenosina A_{2a} é



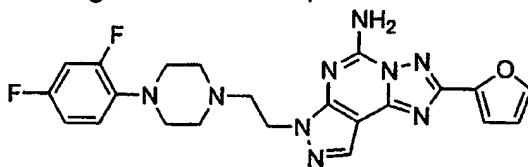
ou



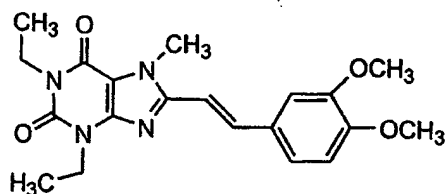
- 10 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que consiste em uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} e lítio, e um veículo farmacologicamente aceitável.

11. Composição de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o antagonista de receptor de adenosina A_{2a} é



ou



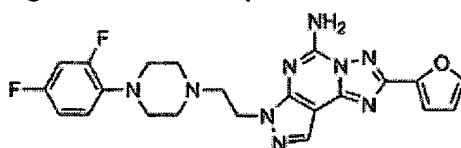
ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que

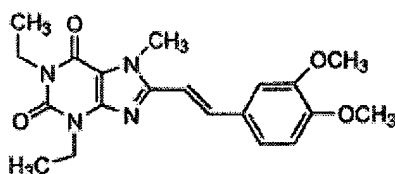
consiste em uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} com um opióide e um veículo farmacologicamente aceitável.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o opióide é selecionado a partir de um grupo consistindo em codeína, hidrocodona, oxicodona, propoxifeno e tramadol.

14. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o antagonista de receptor de adenosina A_{2a} é

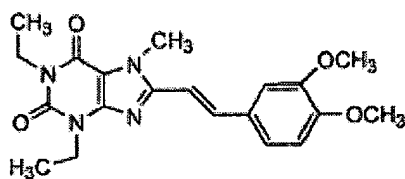
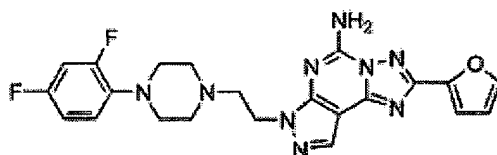


ou



- 10 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo.

15. Uso de um antagonista de receptor de adenosina A_{2a} selecionado do grupo que consiste em



- ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição para tratar ou prevenir a síndrome extra-piramidal causada por tratamento com sertindol ou zotepina.

Fig. 1A

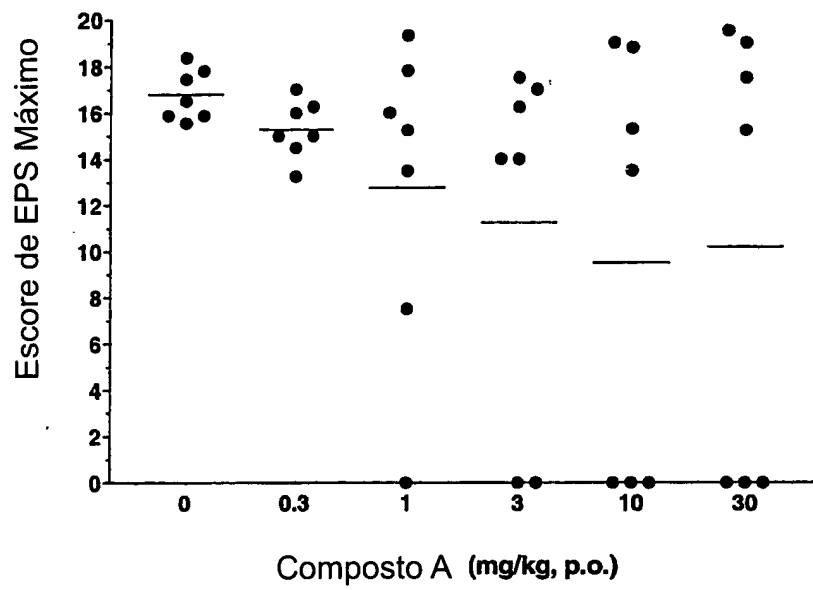


Fig. 1B

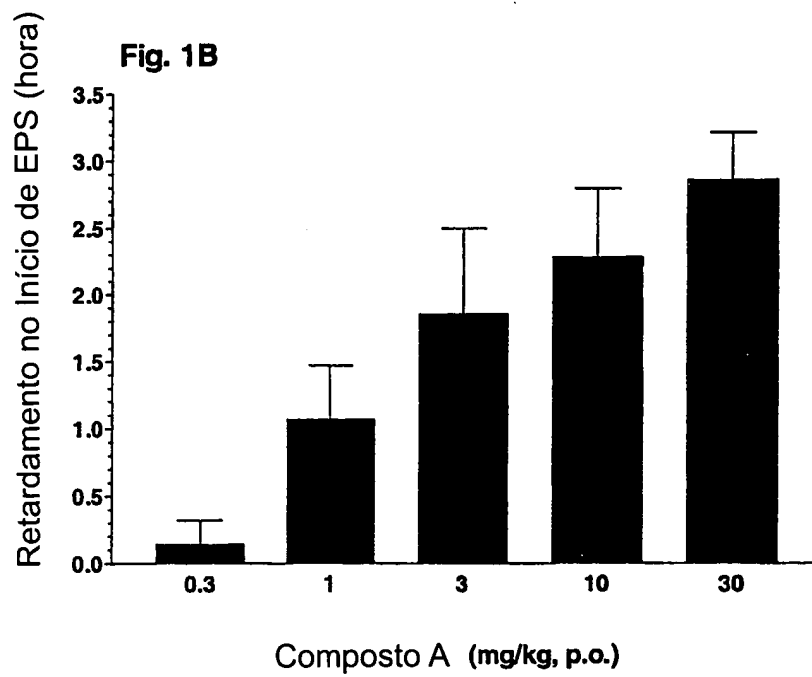
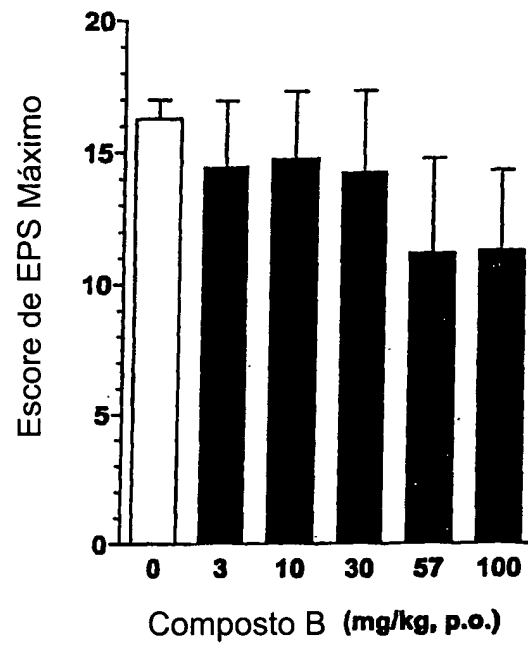
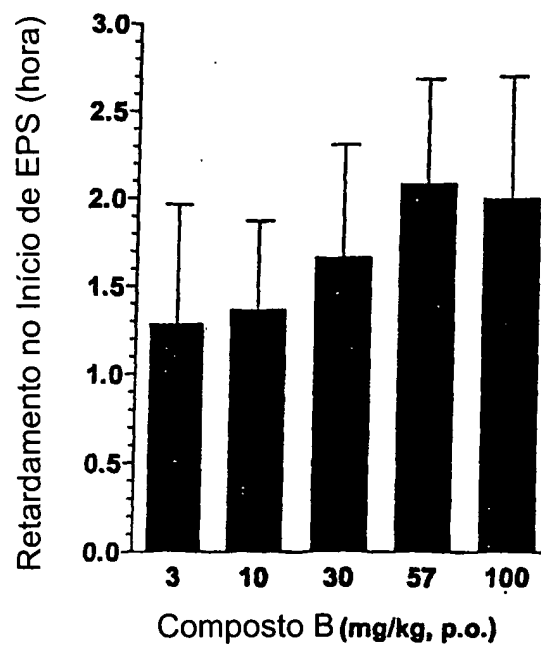


Fig. 2A**Fig. 2B**

RESUMO

Patente de Invenção: "ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2A} PARA O TRATAMENTO DE SÍNDROME EXTRA-PIRAMIDAL E OUTROS DISTÚRBIOS DE MOVIMENTO".

- 5 A presente invenção descreve um método para o tratamento ou prevenção de síndrome extra-piramidal (EPS), distonia, síndrome das pernas inquietas (RLS) ou movimento periódico da perna durante o sono (PLMS) compreendendo a administração do antagonista de receptor de adenosina A_{2a}, sozinho ou em combinação com outros agentes úteis para o
- 10 tratamento de EPS, distonia, RLS ou PLMS; Composições farmacêuticas consistindo em antagonista de receptor de adenosina A_{2a} em combinação com um agente antipsicótico, um agente anticonvulsivante, lítio ou um opióide.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSISTINDO DE ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2A} E USO DOS REFERIDOS ANTAGONISTAS"**.

- 5 A presente invenção descreve um método para o tratamento ou prevenção de síndrome extra-piramidal (EPS), distonia, síndrome das pernas inquietas (RLS) ou movimento periódico da perna durante o sono (PLMS) compreendendo a administração do antagonista de receptor de adenosina A_{2a}, sozinho ou em combinação com outros agentes úteis para o
- 10 tratamento de EPS, distonia, RLS ou PLMS; Composições farmacêuticas consistindo em antagonista de receptor de adenosina A_{2a} em combinação com um agente antipsicótico, um agente anticonvulsivante, lítio ou um opióide.