



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-128224

54. TITULO METODOS PARA TRATAR PACIENTES ACQUEJADOS
POE EL SINDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS
O DESORDENES RELACIONADOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/522 ; A61P25/14

71. SOLICITANTE KUOWA HAKKO KOGYO Co., LTD.

DOMICILIO TOKIO, JAPON

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CANACHO

22. BOGOTA, D.C., 23 DE DICIEMBRE DE 2004

PETTORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

SOLICITANTE
(71)
Nombre: **KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.**
Dirección: **6-1, Ohtemachi 1-chome Chiyoda-ku**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **TOKIO, JAPON**
Lugar de constitución: **TOKIO, JAPON**

REPRESENTANTE
(74)
Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. ☒ NIT
O APODERADO Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** C.E. ☐ OTRO
E-mail: No. 17182.082 T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES)
(72)
Nombre: **Hiroshi KASE; Naoki SENO;**
Akihisa MORI; Dayao ZHAO
Dirección: **JAPON, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **JAPON, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2003/020444** Fecha **27 DE AGOSTO DE 2.003**
Publicación Internacional No. **WO 2004/019049** Fecha **11 DE MARZO DE 2.004**

TÍTULO (54) 'METODOS PARA TRATAR PACIENTES AQUEJADOS POR EL SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS O DESORDENES RELACIONADOS

Clasificación Internacional (51) **A61K31/522 A61P25/14**

Prioridad (88) País de origen (82) Fecha (31) Número de
solicitud

SI ☒ NO ☐ **ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA 30 DE AGOSTO DE 2.002 60/408,955**

Comprobante de pago No. **04 - 94,084** Fecha: **03 DE DICIEMBRE DE 2.004**

cpfm.

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. *Reposo en el Expediente 46.04-077.609*
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la publicación PCT
- ☒ Copia informe búsqueda internacional.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C.

17'192.062 de Bogotá

T.P.

50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

4
3

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA

REGISTRO
PATENTE DE INVENCION;
"METODOS PARA TRATAR
PACIENTES AQUEJADOS POR EL
SINDROME DE LAS PIERNAS
INQUIETAS O DESORDENES
RELACIONADOS"

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 94,084
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2004

SUBINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04126224 00000000 Folios 77
Fecha (AMB): 2004-12-23 14:14:01
Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FROE MACI 411 PRESENTAC
Banco: BANCO PATENTE DE INVENCION

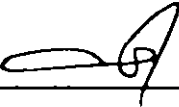
CONSISTENCIA

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS	CONSISTENCIA	BANCO POPULAR	050-00110-6	33699471	03/12/2004	1,933,000.

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 March 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/019949 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/522,
A61P 25/14

(74) Agent: PERRY, Lawrence, R.; Fitzpatrick, Colin, Harper
& Scinto, 30 Rockefeller Plaza, New York, NY 10112-3601
(US)

(21) International Application Number:
PCT/US2003/025644

(81) Designated States (national): AL, AO, AT, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DQ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HN, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NL, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 27 August 2003 (27.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 30 August 2002 (30.08.2002) 128
60406,955

(84) Designated States (regional): ARIPO patent: (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): KYOWA
HAKKO KOGYO CO. LTD. (JP/JP); 1-6-1, Ohtemachi,
Chiyoda-ku, Tokyo 100 8185 (JP).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(72) Inventors: and

(73) Inventors/Applicants (for US only): KASE, Hiroshi
(JP/JP); 3-35-18, Machiwa-cho, Kugasaki-shi, Tokyo
184-0013 (JP). SENO, Naoki (JP/JP); 4-1-6 Minakino,
Moriya-shi, Ibaraki 302-0121 (JP). MORI, Akifumi
(JP/JP); 2-9-50 Saginuma, Narashino-shi, Chiba 275-0014
(JP). ZHAO, Dayao (US/US); 13 Manoy Point Road,
Mystic, CT 06355 (US).

For two letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ADENOSINE A_{2A} RECEPTOR ANTAGONISTS FOR TREATING RESTLESS LEGS SYNDROME OR RELATED DISORDERS

(57) Abstract: The present invention provides methods of treating restless legs syndrome or related disorders, comprising administering an effective amount of at least one adenosine A_{2A} receptor antagonist to a patient in need thereof. More preferably the adenosine A_{2A} receptor antagonist is a xanthine derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 2004/019949 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/26644A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/522 A61P25/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. PRIOR SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 484 920 A (KOIKE NOBUAKI ET AL) 16 January 1996 (1996-01-16) cited in the application	1-6, 8
X	* col 1 last paragraph; col 11- col 38 *	7



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- * A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * E* earlier document but published on or after the international filing date
- * L* document which may throw doubts on priority (date(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- * A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 2003

Date of mailing of the international search report

02/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5018 Patentweg 9
Munich - 80505 Munich, Germany
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 apo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böttner, U

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/US/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1,7 (PARTLY)

The subject matter of present claims 1 and 7 is defined by means of the functional feature: compounds being adenosine A2A receptor antagonists.

Because of the character of the functional features, it cannot be guaranteed that the search performed is complete.

It cannot be excluded that compounds fulfilling the requirements of the functional feature have not been identified as doing so in the prior art. If such compounds have not been identified in the application either, they have not been covered by the search. The search has been carried out, based on the functional features per se as well as the compounds of formula (I) given in the application.

10
7

TRADUCCIÓN PÚBLICA

MÉTODOS PARA TRATAR PACIENTES AQUEJADOS POR EL SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS O DESÓRDENES RELACIONADOS.

5 CAMPO DE LA INVENCION.

La presente invención se refiere a métodos para tratar el síndrome de las piernas inquietas o desórdenes relacionados. El método de tratamiento consiste preferentemente en administrar un agente farmacéutico que contiene una cantidad

10 terapéuticamente efectiva de un antagonista de receptor de adenosina A_{2A}. Más preferentemente el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un derivado de la xantina. Más preferentemente, el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un derivado de la xantina descrito en detalle en la

15 presente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Síndrome de las Piernas Inquietas

El síndrome de las piernas inquietas (SPI) es un desorden sensomotor característico a menudo mal diagnosticado. La

20 incidencia general del SPI es alta y es el séptimo desorden músculo-esquelético más frecuentemente diagnosticado entre los 103 diagnósticos relativos a estas condiciones [Arch. Intern. Med., 161, 483-484 (2001)]. El SPI se caracteriza también como trastorno del sueño y se diagnostica a menudo

8.

como causa de insomnio [Sleep Med., 2, 367-369 (2001); y
Sleep, 23, 237-241 (2000)].

12
9

Si bien se describió el SPI por primera vez en el siglo XVII, las características clásicas que definen el síndrome se presentaron por primera vez en 1945 [The London practice of Physick. london: Bassett et al. Eds. (1962); y Acta Med. Scand. Suppl., 158, 1-123 (1945)]. A pesar de la cantidad de años transcurridos desde que se contempló el SPI como indicación médica, su diagnóstico y tratamiento siguen siendo menos que óptimos. Si bien puede afectar hasta el 10% de la población estadounidense, a menudo no se lo reconoce o se lo diagnostica mal. En algunos casos puede encontrarse una causa, tal como la anemia por deficiencia de hierro, y el SPI puede curarse. Sin embargo, en general la inquietud motora se diagnostica y trata pobremente [IJCP, 55, 320-222 (2001)].

Aunque se desconoce la etiología del SPI, la localización anatómica primaria del funcionamiento anormal en el SPI es posiblemente en el sistema espinal [Disord., 13 (supl. 2), 294 (1998)]. Existen varias herramientas de diagnóstico nuevas que pueden ayudar en la identificación del SPI (J. Neurol., 249, 164-170 (2002); y Clin. Neurophys., 113, 571-578 (2002)].

Las características asociadas con el SPI incluyen disestesias profundas de las extremidades que obligan a la persona a moverse a los efectos de aliviar la sensación y que se generan y exacerban con el descanso, principalmente durante

la tarde y noche [HealthNews, Greene, 10 de junio (2001)]. En 1995, el Grupo Internacional de Estudios del SPI publicó las características principales y asociadas de este desorden [Mov. Dis., 10, 634-642 (1995)]. En Latorre & Irr (2001)

5 <http://www.emedicine.com/Neuro/Topic509.htm>; 2001 Medical Bulletin, Restless Legs Syndrome Foundation, Inc.; y Am. J. Med. Sci., 319, 397-403 (2000). Como criterios adicionales del SPI se incluyen movimientos de retracción rítmicos involuntarios, que ocurren principalmente de noche, y

10 especialmente durante las etapas I y II del sueño; y la perturbación del sueño da como resultado fatiga diurna. Si bien el SPI se produce como componente de varias enfermedades, no es indicativo de las mismas [Sleep, 23, 361-367 (2000); Arch. neurol., 59, 421-424 (2002); J. Neurol. Sci., 196, 33-36 (2002); y J. Neurol. Neurosurg. Psych., 72,

15 555 (2002)]. Según la Fundación para el Síndrome de Piernas Inquietas (www.rls.org) los adultos con SPI presentan habitualmente la totalidad de las siguientes cuatro características primarias.

20 Primero, las profundas sensaciones molestas, pero usualmente no dolorosas, en las piernas, generan un irresistible deseo de moverse. Segundo, los síntomas empeoran o están exclusivamente presentes cuando la persona afectada está descansando, y las sensaciones disminuyen habitualmente al

mover voluntariamente la extremidad afectada. Tercero, los síntomas son peores en la tardecita y noche, especialmente cuando la persona se acuesta. Cuarto, los movimientos en los dedos de los pies, los pies o piernas (conocidos como
 5 desasosiego) se presentan típicamente cuando la persona afectada está sentada o acostada en las primeras horas de la noche. Este desasosiego puede verse como agitación o nerviosismo.

Las disestesias e impulso acompañante de moverse se producen
 10 más comúnmente durante el atardecer o primeras horas de la noche (entre las 6 de la tarde y las 4 de la mañana) [Sleep, 22, 901-912 (1999); y Mov. Disord., 14, 102-110 (1999)]. Los pacientes están menos molestos por los síntomas durante el día e, incluso si están muy afectados, tienen algún alivio
 15 cerca de la madrugada. Los síntomas empeoran con el tiempo en alrededor de dos tercios de los pacientes y pueden ser lo suficientemente graves como para ser incapacitantes, interrumpiendo el sueño y afectando la vida y bienestar del paciente.

20 Los adultos con SPI casi siempre describen estas sensaciones desagradables o parestesias, que se producen mayormente en las piernas, como una descarga eléctrica, agua en movimiento, o insectos arrastrándose o estremecimientos, dolor o tirones. Se ha presentado una amplia variedad de otras descripciones,

y algunos pacientes no pueden describir las sensaciones en absoluto, salvo que sienten el impulso de mover la pierna [Neurol., 47, 1435-1441 (1996)].
En una significativa minoría de personas con SPI (quizá el
5 20% al 30%), se producen sensaciones similares en los brazos, usualmente en el caso de pacientes afectados más gravemente en una etapa clínica avanzada de su trastorno [Eur. Neurol., 45, 67-74 (2001); y Eur. Neurol. 44, 133-138 (2000)]. Incluso más raramente estas sensaciones se producen en el tronco o en
10 otras partes. Por lo general las sensaciones no se describen como dolorosas, pero si se le pregunta directamente, una minoría (quizá el 20%) de los pacientes las describirá como dolorosas.
Las sensaciones desagradables en las extremidades en el SPI
15 se precipitan con el descanso o inactividad, como cuando se yace en cama, se viaja en automóvil o avión o se está sentado en un teatro. Algunos pacientes describen una incomodidad en aumento y sacudidas involuntarias de las extremidades si se quedan quietos. Se siente el impulso de mover las piernas
20 porque a menudo se consigue un alivio después de moverse. Para calmar el impulso de moverse, los pacientes típicamente se ponen a caminar, si bien pueden intentar aliviarse mediante una amplia variedad de movimientos tales como balanceo, sacudidas, estiramiento, marchar sin moverse del

lugar, ir y venir, o hacer flexiones. Algunos pacientes
logran aliviarse simplemente al ponerse de pie.
Estos variados movimientos que eligen los pacientes para
reducir sus síntomas se encuentran bajo el control de la
5 voluntad y pueden suprimirse con ella. La supresión, sin
embargo, puede aumentar en gran medida el malestar del
paciente, y pocas de las personas seriamente afectadas son
capaces de sofocar sus movimientos inquietos por más de un
breve período cuando son sintomáticos. En casos raros, los
10 movimientos pueden producirse como síntoma dominante con una
conciencia muy limitada del impulso de moverse.
En la mayoría de los casos, se desconoce la causa del SPI.
Esta enfermedad idiopática puede ser familiar y, de ser así,
se transmite en forma autosómica dominante. Se ha descrito
15 en algunas familias la gradual disminución de la edad de
aparición con las sucesivas generaciones. Los pacientes con
SPI familiar tienden a ser más jóvenes en la aparición y una
evolución más lenta. A pesar del uso de agentes
dopaminérgicos para tratar el SPI, se ha descubierto que los
20 genes involucrados en la neurotransmisión dopaminérgica no
tienen influencia alguna sobre el SPI [Neurol., 57, 1304-1306
(2001)].
Características asociadas del SPI.

Los síntomas del SPI pueden hacer que la dificultad de dormirse y quedarse dormido den como resultado un cansancio anormal durante las horas de vigilia. La privación crónica del sueño y la resultante somnolencia diurna pueden afectar la capacidad de trabajo del paciente, como así también su participación en actividades sociales y pasatiempos recreativos, y puede producir cambios de humor, lo que puede afectar sus relaciones personales.

El SPI puede ser el resultado de otra condición que, de estar presente, empeora el SPI subyacente. Esto se conoce como SPI secundario. Durante el embarazo, particularmente durante el último par de meses, hasta el 15% de las mujeres desarrolla el SPI. A menudo sus síntomas desaparecen luego del parto. Otras causas incluyen lo que sigue. Deficiencias de hierro, folato, B-12 o magnesio. Las deficiencias de hierro, folato y B-12 pueden producir anemia. La deficiencia de magnesio es rara, excepto cuando se está frente a dietas inusuales. El SPI puede ser el síntoma inicial de una deficiencia de hierro. La polineuropatía también puede desembocar en un SPI.

La polineuropatía puede ser causada por abuso de alcohol, amiloidosis, diabetes mellitus, radiculopatía sacrolumbar, enfermedad de Lyme, artritis reumatoidea, uremia o deficiencia de vitamina B12. La cirugía gástrica, que puede producir la mala absorción de alimentos. La enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que puede producir cambios en la química de la sangre, como ser acidosis o alcalosis, baja saturación de oxígeno o retención de dióxido de carbono. Estos cambios en la química de la sangre pueden a su vez, irritar los nervios periféricos y producir SPI. Insuficiencia venosa crónica o venas varicosas. Ingesta de ciertas drogas tales como alcohol, cafeína, anticonvulsivos, antidepresivos, beta bloqueantes, litio o determinados agentes tranquilizantes fuertes. El abandono abrupto de determinadas drogas tales como vasodilatadores, sedantes o antidepresivos. Mielopatía o mielitis. Hipotiroidismo o hipertiroidismo. Hipoparatiroidismo o hiperparatiroidismo. Porfiria intermitente aguda. Insuficiencia hepática. Cáncer. Si bien se diagnostica el SPI más a menudo en gente de mediana edad, muchas personas con SPI, particularmente aquellas con SPI primario, pueden rastrear sus síntomas hasta la niñez. Estos síntomas pueden haberse denominado dolores del crecimiento o pudo haberse pensado que eran hiperactivos porque se les hacía difícil el quedarse quietos sentados. ... No existen pruebas de laboratorio que puedan confirmar un diagnóstico de SPI. Sin embargo, un examen físico completo, incluyendo los resultados de análisis de laboratorio necesarios, puede revelar desórdenes temporarios, tales como una deficiencia de hierro, que pueden asociarse al SPI.

Algunos pacientes pueden requerir un estudio del sueño de toda una noche a fin de determinar otras causas de sus problemas para dormir.

Tratamiento.

5 Si se encontrara que la causa de las piernas inquietas de un paciente fuera una deficiencia subyacente de hierro o vitamina, el aumento de suministro de hierro, vitamina B12 o folato (según sea indicado) puede ser suficiente para aliviar los síntomas. Las recomendaciones corrientes incluyen
10 verificar el nivel de ferritina en suero (para evaluar la condición de almacenamiento del hierro) y suplementar con hierro si el nivel de ferritina es de menos de 50 :/L. Se ha descubierto que es beneficioso para los pacientes con venas varicosas el uso de agentes esclerosantes. Aquellos con
15 uremia pueden aliviarse luego de un transplante de riñón o corrección de la anemia con eritropoyetina.

El uso de algunos medicamentos parece agravar los síntomas de SPI. Estas drogas incluyen bloqueantes de los canales de calcio, la mayoría de los remedios antináusea, algunos
20 medicamentos contra el resfrío y la alergia, tranquilizantes fuertes, fenitoína, y la mayoría de los antidepresivos.

Desgraciadamente, en muchos casos, los síntomas del SPI no se resuelven inicialmente con el tratamiento de los desórdenes subyacentes y el cambio en el estilo de vida o, con el

tiempo, avanza tanto que el alivio con estos métodos es insuficiente. En cualquiera de los casos, puede requerirse el uso de medicamentos.

La Oficina de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos no ha
5 aprobado droga alguna para el tratamiento del SPI, pero se han llevado a cabo varios estudios clínicos de drogas en el SPI, aprobándose para otras condiciones. Estas medicaciones están comprendidas en cuatro clases principales -agentes dopaminérgicos, sedantes, analgésicos y anticonvulsivos. Cada
10 droga o clase de droga tiene sus propio perfil en términos de beneficios, limitaciones y efectos colaterales. La elección del medicamento depende de la frecuencia y gravedad de los síntomas. Generalmente, el tratamiento comienza con una dosis muy baja tomada una o dos horas antes de acostarse. Si se
15 desarrollara tolerancia a una droga, puede cambiarse por otra clase de drogas.

Agentes dopaminérgicos.

El tratamiento primario y de primera línea del SPI es con un agente dopaminérgico (Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 501-
20 514 (2002); Neurol., 58 (Suppl. 1), S87-S92 (2002); y Danek et al. In Neurological Disorders: Course and Treatment Academic Press, pp. 819-823 (1996)]. Participación de actividad alterada de neuronas espinales diencefálicas

dopaminérgicas que se originan en la región A11 [Brain Res.,
342, 340-351 (1985)].

Si bien se utilizan agentes dopaminérgicos en el tratamiento
de la enfermedad de Parkinson, el SPI no es una forma de la
5 enfermedad de Parkinson (J. Neurol. Sci., 196, 33-36 (2002)].

Todas estas drogas deben comenzar a darse a dosis bajas,
aumentándose muy lentamente para disminuir los potenciales
efectos colaterales. Debido a los efectos colaterales
incapacitantes asociados con la activación dopaminérgica a
10 largo plazo, no se ha adoptado el uso crónico de esta clase
de drogas para el SPI.

Se ha descrito una variedad de agentes dopaminérgicos para
el tratamiento del SPI. Estos incluyen carbidopa, levodopa,
carbidopa con levodopa (Sinemet), ropinerole, pramipexole,
15 cabergoline, entacapone y Piribedil [Mov. Dos., 17, 421
(2002); Mov. Dis., 16, 579-581 (2001); Eur. Neurol., 46
(suppl 1), 24-26 (2001); patentes estadounidenses Nos.
6.194.445; 6.114.326; 6.001.861; 5.945.425; y solicitud de
patente estadounidense N° 2001/0029262].

20 Los agentes dopaminérgicos pueden causar el efecto colateral
conocido como aumento o rebote. El aumento comprende una
aparición más temprana de los síntomas en el atardecer que
antes del tratamiento, la aparición de síntomas durante el
día, inclusión de otras partes del cuerpo y una creciente

gravedad de los síntomas. El único recurso es suspender la administración de la droga. Otros efectos colaterales incluyen náusea, mareo, somnolencia, insomnio, constipación, hipotensión postural, astenia y alucinaciones.

5 Sedantes.

Los agentes sedantes son muy efectivos para aliviar los síntomas nocturnos del SPI. Se usan a la hora de acostarse además de un agente dopaminérgico o para personas que tienen primariamente síntomas nocturnos. El sedante de uso más común es clonazepam (Klonopin). Otros medicamentos sugeridos tales como antihistaminas y antagonistas del receptor de NK1 pueden funcionar a través de su efecto sedante.

Analgésicos.

Las drogas para calmar el dolor se usan muy a menudo para gente con síntomas de desasosiego muy graves de SPI. Algunos ejemplos incluyen codeína, Darvon o Darvocet (propoxifeno); Dolophine (metadona); Percocet (oxicodona); Ultram (tramadol) y Vicodin (hidrocodona). Se ha descubierto que los opioides son los más efectivos para aliviar los síntomas, y se han calmado con la administración intratecal de morfina o bupivacaína (Acta Anaesthesiol. Scand., 46, 114-117 (2002)). Los opioides son supresores potentes del SPI y SMPE, pero los riesgos en materia de abuso y adicción limitan su uso. Los efectos colaterales y reacciones adversas incluyen mareo,

sedación, náuseas, vómitos, constipación, alucinaciones y dolor de cabeza.

Anticonvulsivos.

Estas drogas son particularmente efectivas para algunos -no

5 todos- los pacientes con marcados síntomas diurnos, particularmente gente que tenga síndromes dolorosos asociados con su SPI. Gabapentin (Neurontin) es el anticonvulsivo que se ha mostrado más prometedor a la hora de tratar los síntomas de SPI [Neurol., 57, 1717-1719 (2001)].

10 *Otras terapias.*

Otros tratamientos sugeridos incluyen la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, terapia acondicionadora, y varios procedimientos para reducir venas incompetentes, pero ninguno de estos tratamientos auxiliares ha establecido

15 claramente su eficacia [Health Technol. Assess., 1, 1-135 (1997); Sleep, 19, 442-444 (1996); y Dermatol. Surg., 21, 328-332 (1995)].

En particular, el estudio de Edimburgo sobre venas descubrió que la mayoría de los síntomas en extremidades inferiores

20 (incluyendo SPI) tengan probablemente una causa no venosa y que es improbable que la intervención quirúrgica (o sea escleroterapia o "desvenamiento") alivie los síntomas [Brit. Med. J., 318, 353-35 (1999)]. Un grupo recomienda terapia médica para lo que denominan "flebopatía hipotónica" (una

24
21

forma moderada de insuficiencia venosa), pero su descripción clínica coincide con los síntomas de SPI casi a la perfección [Minerva Cardioangiol., 48, 277-285 (2000)].

Se han propuesto agentes farmacéuticos adicionales para
5 tratar el SPI. Estos incluyen antagonistas de 5HT,; antagonistas de V₂ tales como Mirtazapine; antagonistas del receptor de NK1; antihistaminas; y un extracto herbal de valeriana [Neurol., 53, 1154 (1999); patentes estadounidenses Nos. 6.346.283; 6.329.401; 6.319.927; 6.281.207; 6.214.837; y
10 solicitudes de patente estadounidenses Nos. 2002/0035057; 2001/0034320; 2002/0010201]. La Mirtazepine, sin embargo, puede causar SPI [Psych. Clin. Neurosci., 56, 209-210 (2002)].

Niños.

15 La literatura reciente también apunta a una asociación entre SPI y los síntomas del desorden de hiperactividad con déficit de la atención [Sleep, 25, 213-218 (2002)]. Unos pocos reportes de casos y un caso de serie han evaluado el tratamiento infantil específico. Estos reportes de caso han
20 indicado respuestas individuales al establecimiento de límites estrictos al definir el horario de sueño de la criatura, restringir el consumo de cafeína, y usar medicaciones tales como clonazepam, carbidopa/levodopa, pergolide o clonidine [Picchietti In Wilson, ed. Sleep thief:

25
22

restless legs syndrome. Orange Park, FL: Galaxy Books pp. 82-94 (1996); *Pediatr. Neurol.*, 22, 182-186 (2000); *Sleep Res.*, 22, 70 (1993); *Pediatr Neurol.*, 11, 241-245 (1994) y *Sleep*, 22, 297-300 (1999)].

5 Las benzodiazepinas, anticonvulsivos, agentes alfa-adrenérgicos y opioides han sido usados ampliamente en niños con desórdenes que no sean el SPI, y tiene un uso crónico de levodopa para distonía con dopa-respuesta [*J. Am. Acad. Child Adolesc. Psych.*, 33, 424-426 (1994) y *Neurol.*, 41, 174-181

10 (1991)]. Una prueba de rótulo abierto de pergolide en el tratamiento del SPI en cinco niños con SPI mostró que no sólo mejoraron los parámetros del sueño, sino también sus puntajes en materia de atención e impulsividad [*Pediatr. Neurol.*, 22, 182-186 (2000)].

15 SMPE
Alrededor del 80% de los pacientes con SPI tienen movimientos de extremidades periódicos unilaterales o bilaterales durante el sueño (SMPE), también conocidos como mioclono nocturno. Hay pacientes sin SPI que también experimentan SMPE. Estos

20 movimientos consisten en una flexión lenta, estereotipada, repetitiva de las extremidades (piernas solas o piernas más que los brazos) durante las primeras etapas del sueño. Los movimientos se producen en forma semi-rítmica a intervalos de 5 a 60 segundos y duran entre alrededor de 1,5 y 2,5

segundos. En las extremidades inferiores, puede verse la dorsiflexión repetitiva del dedo gordo del pie con movimiento en abanico de los dedos pequeños, junto con la flexión de tobillos, rodillas y muslos. Los movimientos de los brazos
5 consisten usualmente en la flexión del antebrazo en combinación con la muñeca. Pueden producirse variaciones en la cantidad de movimientos noche a noche.
Los SMPE pueden producirse cuando los pacientes están despiertos y se denominan disquinesias. Esas disquinesias no
10 son comunes pero pueden producirse hasta en el 50% de los pacientes con SPI.
El SMPE aumenta con la edad. Treinta y cinco por ciento o más de las personas con 65 años o más experimentan SMPE. El SMPE también existe en gente más joven, pero no tan comúnmente.
15 Hombres y mujeres se ven afectados por igual. Todavía se desconoce la causa exacta del SMPE. Los mecanismos subyacentes probablemente comprendan factores del sistema nervioso, si bien los estudios no han revelado anormalidad consistente alguna.
20 Los SMPE no se consideran graves desde el punto de vista médico. Sin embargo, pueden verse implicados como factores contribuyente en el insomnio crónico y/o fatiga diurna porque la gente puede despertarse durante la noche. Ocasionalmente,

24

el SMPE puede indicar una condición médica seria tal como una enfermedad renal, diabetes o anemia.

Una cantidad de medicamentos ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del SMPE, pero el tratamiento sólo es necesario

5 cuando los SMPE están acompañados por piernas inquietas (SPI), insomnio o fatiga diurna.

Receptores de la Adenosina A_{2A}.

Se sabe que la adenosina actúa a través de cuatro subtipos de receptores principales: A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃, que se han

10 caracterizado de acuerdo con sus secuencias primarias [Pharmacol. Rev., 46, 143-156 (1994)]. Los receptores de la

adenosina A_{2A} son abundantes en el caudado-putamen, núcleo accumbens y tubérculo olfativo en varias especies [Brain Res., 519, 333-337 (1990)]. Se ha sintetizado una variedad de

15 antagonistas del receptor de A_{2A} (Patentes estadounidenses Nos. 6.262.106; 6.222.035; 6.197.788; 5.756.735; 5.703.085; 5.670.498; 5.565.460; 5.484.920).

En el caudado-putamen, los receptores de la adenosina A_{2A} están localizados en diversas neuronas y se ha mostrado que

20 modulan la neurotransmisión de ácido (-aminobutírico (GABA), acetilcolina y glutamato [J. Neurochem., 66, 1882-1888 (1996); J. Neurosci., 16, 605-611 (1996); Neuroscience, 100, 53-62 (2000); Trends Pharmacol. Sci., 18, 338-344 (1997); y Biosci. Biotechnol. Biochem., 65, 1447- 1457 (2001)]. Estas

28
25

acciones del receptor de A_{2A} contribuyen al control del comportamiento motor debido a que los agonistas del receptor de A_{2A} inhiben la actividad locomotriz e inducen la catalepsia en roedores [Adv. Neurol., 80, 121-123 (1999); y
5 Psychopharmacology, 147, 90-95 (1999)]. En contraste, los antagonistas del receptor de la adenosina A_{2A} previenen las perturbaciones motoras de los ratones nulos para el receptor de la dopamina D_2 [J. Neurosci., 20, 5848-5852 (2000).....
Se han evaluado los antagonistas del receptor de A_{2A} en monos
10 parkinsonianos y se los encontró efectivos en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson [Ann. Neurol., 43, 507-513 (1998); NeuroReport, 9, 2857-2860 (1998); y Exp. Neurol., 162, 321-327 (2000)]. Se demostró que el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} KW-6002 presenta actividad
15 antiparkinsoniana sin producir hiperactividad y provocar disquinesia [Neurology, 52, 1673-1677 (1999)].
Más recientemente, el efecto neuroprotector de un antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} KW-6002 se ha demostrado en la neurodegeneración dopaminérgica inducida por MPTP. [J.
20 Neurochem., 80, 262-270 (2002); y J. Neurosci., 21, RC143(1-6) (2001)].

RESUMEN DE LA INVENCION.

La presente invención se refiere a métodos para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas o

29
26

desórdenes relacionados mediante la administración de un agente farmacéutico que contenga una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} a un paciente que lo necesite. La presente
5 invención se refiere también al uso de un antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas, como así también a agentes terapéuticos para el síndrome de las piernas inquietas que comprende
10 un antagonista del receptor de la adenosina A_{2A}
Preferentemente el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferentemente, el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un derivado de la xantina o
15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en más detalle a continuación.

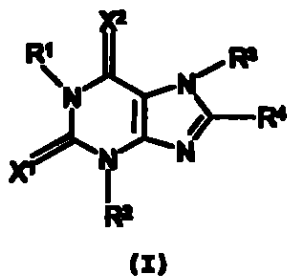
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a los siguientes (1) a (26):

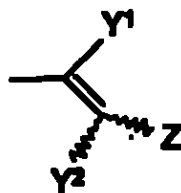
- (1) Un método para tratar el síndrome de las piernas
20 inquietas, que comprende administrar una cantidad efectiva de al menos un antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} a un paciente que lo necesite.
(2) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el

antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un derivado de la xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. ..

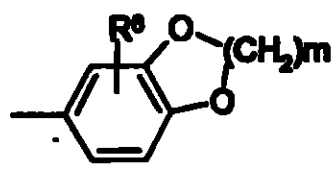
(3) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (2), donde el derivado de xantina se representa mediante la siguiente fórmula (I):



donde R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior; R⁴ representa cicloalquilo, -(CH₂)_n-R⁵ (donde R⁵ representa arilo sustituido o insustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o insustituido; y n es un entero de 0 a 4); o



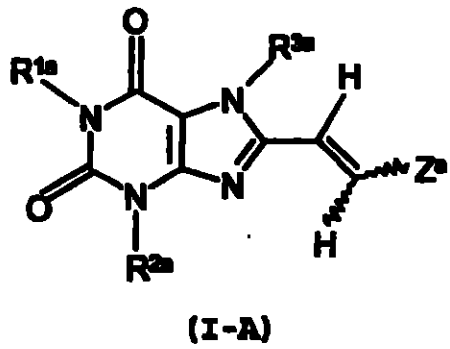
{donde Y¹ e Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo sustituido o insustituido; o



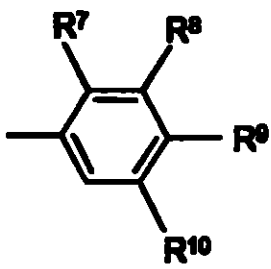
(donde R⁶ representa hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m representa un
5 entero comprendido entre 1 y 3)) y X¹ y X² representan independientemente O o S.

(4) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (2) donde el derivado de xantina está representado por la siguiente fórmula (I-A):

10



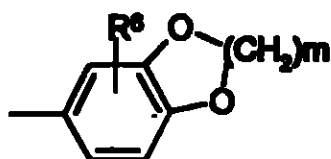
donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo; R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior; y Z^a representa



23
29

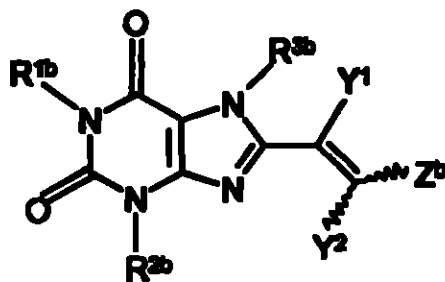
(donde al menos uno de R^7 , R^8 y R^9 representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R^{10} representa hidrógeno o alquilo inferior) o

5



(donde R^6 y m tienen los mismos significados previamente
10 definidos, respectivamente).

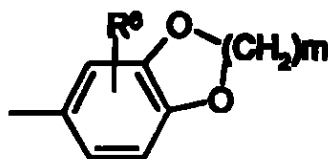
(5) El método para tratar el síndrome de piernas inquietas de acuerdo con el precedente (2) donde el derivado de xantina está representado por la siguiente fórmula (I-B):



(I-B)

15

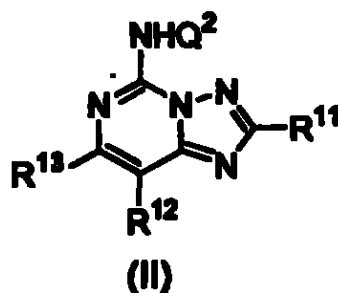
donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alquenilo inferior o alquinilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o insustituido, o



(donde R^6 y m tienen los mismos significados que se definen
previamente, respectivamente; e Y^1 e Y^2 tienen los mismos
5 significados que se definen más arriba, respectivamente.

(6) El método para tratar el síndrome de piernas inquietas de
acuerdo al precedente (2), donde el derivado de xantina es
(E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

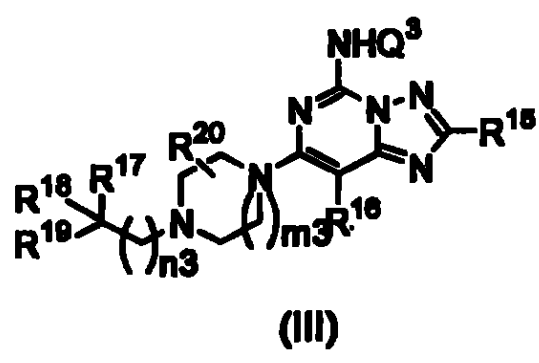
(7) El método para tratar el síndrome de las piernas
10 inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el
antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto
representado por la fórmula (II):



15 donde R^{11} representa arilo sustituido o insustituido, o un
grupo heterocíclico sustituido o insustituido; R^{12} representa
hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, arilo sustituido o
insustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o
insustituido; R^{13} representa hidrógeno, halógeno o X^2R^{14} (donde

X^2 representa O o S; y R^{14} representa alquilo inferior sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, un grupo heterocíclico sustituido o insustituido, o aralquilo sustituido o insustituido); y Q^2 representa hidrógeno o 3,4-dimetoxibencilo {p.ej. 5-amino-7-(4-benzoilpiperazinil)-2-(2-furil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

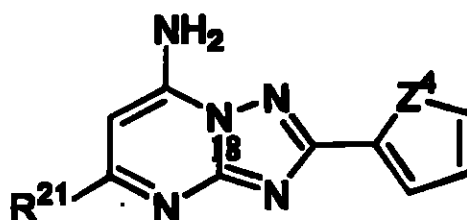
(8) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (III):



donde R^{15} representa arilo sustituido o insustituido, o heteroarilo sustituido o insustituido; R^{16} representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o insustituido o heteroarilo sustituido o insustituido; m_3 y n_3 son independientemente un entero comprendido entre 0 y 4; Q^3 representa hidrógeno o 3,4-dimetoxibencilo; R^{20} representa

hidrógeno, halógeno, hidroxil o alquilo inferior sustituido o insustituido; R^{17} representa hidroxil, alquilo inferior sustituido por hidroxil, alcoxi inferior sustituido o insustituido, o imidazo[1,2-a]piridilo; y R^{18} y R^{19} representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior sustituido o insustituido, o arilo sustituido o insustituido; o R^{18} y R^{19} se combinan con un átomo de carbono adyacente para formar un cicloalquilo sustituido o insustituido (p.ej. 5-amino-2-(2-furil)-7-(4-(2-hidroxil-2-metilpropil)piperazinil) [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(9) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (IV):

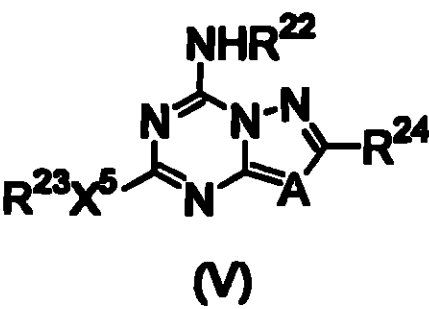


(IV)

donde Z^4 representa O o S; y R^{21} representa $Ph-(CH_2)_{n4}Y^4$ (donde Ph representa fenilo insustituido o sustituido con halógeno o alquilo inferior; Y^4 es un enlace simple, O o S; y $n4$ es un entero de 0 a 5) (p.ej. 7-amino-2-(2-furil)-5-fenoxi[1,2,4]-

triazolo[1,5-a]pirimidina}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

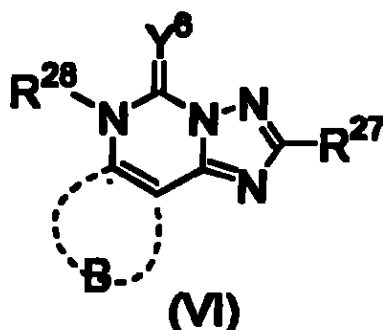
(10) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el
5 antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (V):



donde R²² representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o
10 insustituido, alcanilo inferior sustituido o insustituido;
R²³ representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o
insustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido,
cicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o
insustituido, aralquilo sustituido o insustituido, o un grupo
15 heterocíclico sustituido o insustituido; R²⁴ representa un
grupo heterocíclico sustituido o insustituido; X⁵ representa
un enlace simple, O, S, S(O), S(O)₂ o NR²⁵ (donde R²⁵
representa hidrógeno o alquilo inferior sustituido o
insustituido); y

A representa N o CR²⁶ (donde R²⁶ representa hidrógeno, o alquilo inferior sustituido o insustituido) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

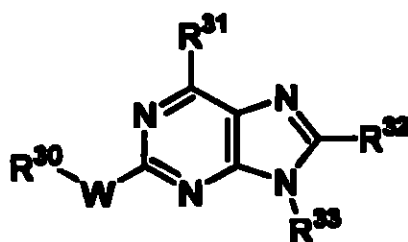
(11) El método para tratar el síndrome de las piernas
5 inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (VI):



10 donde R²⁷ representa arilo sustituido o insustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o insustituido; Y⁶ representa O, S o NR²⁹ (donde R²⁹ representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido o arilo sustituido o insustituido); R²⁸
15 representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o insustituido, alquenilo inferior sustituido o insustituido, alquinilo inferior sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, aralquilo sustituido o insustituido, o un grupo heterocíclico
20 sustituido o insustituido; y B y los dos átomos de carbono

adyacentes se combinan para formar un anillo de carbono o anillo heterocíclico sustituido o insustituido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(12) El método para tratar el síndrome de las piernas
5 inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (VII):

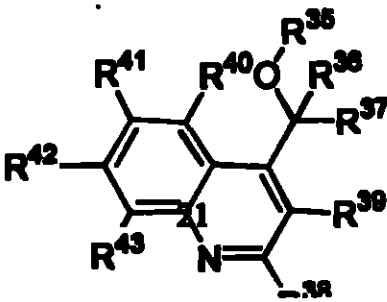


(VII)

donde R³⁰ representa alquilo inferior sustituido o
10 insustituido, o arilo sustituido o insustituido; W representa CH₂CH₂, CH=CH o CC; R³¹ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior sustituido o insustituido, amino sustituido o insustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o insustituido; R³² representa hidrógeno, cicloalquilo
15 sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, heteroarilo sustituido o insustituido, o alqueno inferior sustituido o insustituido; y R³³ representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, heteroarilo
20 sustituido o insustituido, alqueno inferior sustituido o

insustituido, o alquinilo inferior sustituido o insustituido,
{p.ej. 4-[6-amino-8-(3-fluorofenil)-9-metil-9H-2-fluorenil]-
2-metil-3-butin-2-ol}, o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables.

5 (13) El método para tratar el síndrome de las piernas
inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el
antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto
representado por la fórmula (VIII):



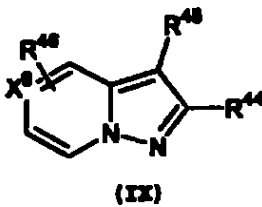
(VIII)

10 donde R³⁵ representa hidrógeno o alquilo inferior; R³⁶ y R³⁷
representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior
sustituido o insustituido, o arilo sustituido o insustituido;
y R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² y R⁴³ representan independientemente
15 hidrógeno, alquilo inferior sustituido o insustituido, arilo
sustituido o insustituido, o un grupo heterocíclico
sustituido o insustituido, o una de sus sales
farmacéuticamente aceptables.

(14) El método para tratar el síndrome de las piernas
20 inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el

antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (IX):

5

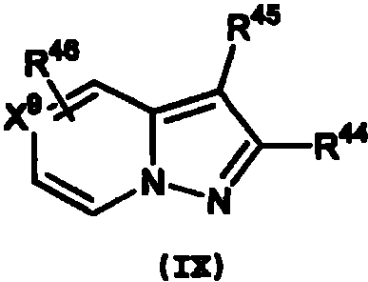


donde X⁹ representa CH o N; R⁴⁴ representa alquilo inferior, arilo sustituido o insustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o insustituido; R⁴⁵ representa alquilo inferior sustituido o insustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o insustituido; y R⁴⁶ representa hidroxil halógeno o alquilo sustituido o insustituido; {p.ej. 3-[2-(tiazol-2-ilmetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il]-2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina}, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(15) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto

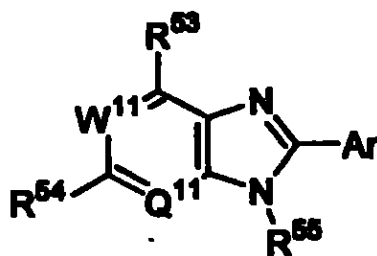
representado por la fórmula (X):

25



donde X_{10} representa O o S; R^{47} y R^{48} representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, arilo, hidroxilo, ciano o nitro, o juntos forman un grupo carbonilo, oxima, imino o hidrazona; R^{49} representa alquilo inferior o arilo; y R^{50} , R^{51} y R^{52} representan independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo inferior sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, nitro, ciano o alcoxi {p. ej. (2R)-2-(1-hidroxil-2-propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il 2-tienilmetanona}, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(16) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XI):

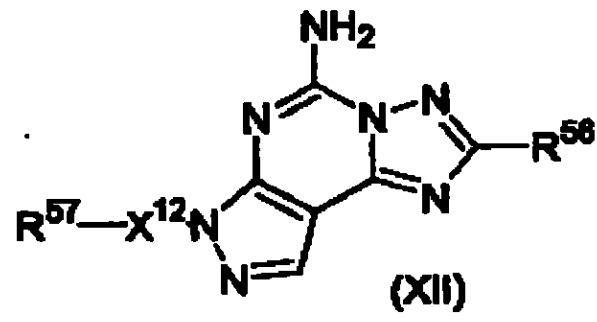


20

donde R^{53} (XI) representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino sustituido o insustituido, o alquilo inferior sustituido o insustituido, R^{54} representa hidrógeno, halógeno, amino sustituido o insustituido, alquilo inferior sustituido o insustituido,

25

alquenilo inferior sustituido o insustituido, alquilo inferior sustituido o insustituido, o alcoxi inferior sustituido o insustituido; R⁵⁵ representa alquilo inferior sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, o heteroarilo sustituido o insustituido; Ar representa arilo sustituido o insustituido, o heteroarilo sustituido o insustituido; y Q¹¹ y W¹¹ representan independientemente N o CH {p.ej. 5-[6-amino-8-(3-fluorofenil)-9H-9-purinil]-1-metil-1,2-dihidro-2-pirimidina}, o una de sus sales



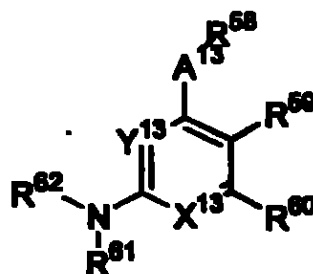
10 farmacéuticamente aceptables.
(17) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XII):

43
40

donde R^{56} representa arilo sustituido o insustituido,
5 cicloalquenilo sustituido o insustituido, o heteroarilo
sustituido o insustituido; X^{12} representa un enlace simple o
 $C(O)$; y R^{57} representa alquilo inferior sustituido o
insustituido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

(18) El método para tratar el síndrome de las piernas
10 inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el
antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto
representado por la fórmula (XIII):

15



(XIII)

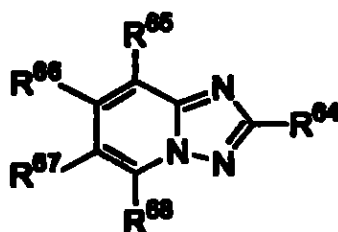
donde A^{13} representa un enlace simple, $-S-$, $-N(R^{63})$ (donde R^{63}
20 representa hidrógeno o alquilo inferior), $-(CH_2)_2-$, $-CH=CH-$,
 $CC-$ u $-O-$; X^{13} e Y^{13} representan independientemente N o CH; R^{58}
representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o
insustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior,
halógeno, ciano o cicloalquilo, R^{59} representa hidrógeno,

44
41

halógeno, ciano, nitro, alquilo inferior sustituido o insustituido, alqueno inferior, o arilo sustituido o insustituido; R^{60} representa alquilo inferior, arilo sustituido o insustituido, o heteroarilo sustituido o insustituido; y R^{61} y R^{62} representan independientemente hidrógeno, o arilo sustituido o insustituido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(19) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XIV):

15



(XIV)

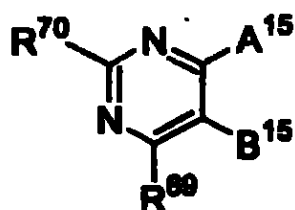
(XIII)

donde R^{64} es alcoxi inferior sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, o heteroarilo sustituido o insustituido; R^{65} y R^{67} representan independientemente hidrógeno, ciano o $S(O)_2$ fenilo; R^{66} representa hidrógeno, halógeno, arilo sustituido o insustituido, heteroarilo sustituido o insustituido, o amino sustituido o insustituido;

y R⁶⁸ representa amino sustituido o insustituido (p.ej. 2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-7-m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]Cliridina-5-ilamina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ...

5 (20) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XV):

10

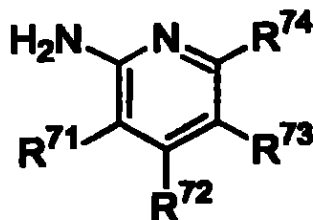


(XV)

15 donde A¹⁵ representa arilo sustituido o insustituido, o heteroarilo sustituido o insustituido; B¹⁵ representa heteroarilo sustituido o insustituido; R⁶⁹ y R⁷⁰ representan independientemente hidrógeno, o amino sustituido o insustituido, o una de sus sales farmacéuticamente
20 aceptables.

21) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XVI):

25



47
44

- representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, carboxi, alcanilo inferior, alcóxicarbonilo inferior, $(CH_2)_{n17}-OH$ (donde $n17$ es un entero de 0 a 4), fenilo sustituido o insustituido, 2,3-dihidro-1H-indolilo, azepan-1-ilo o 1,4-oxazepan-4-ilo; R^{19} representa fenilo sustituido o insustituido; y X^{17} representa O, S o 2H {p.ej. 4-hidroximetil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)benzamida}, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 (23) El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con el precedente (1), donde el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} es (-)-(11S,2'R)-(V-2-piperidinil-2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolin-metanol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 (24) Uso del antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} descrito en uno cualquiera de (1) a (23) precedentes para la fabricación de un agente terapéutico para el síndrome de las piernas inquietas.
- 20 (25) Un agente terapéutico para el síndrome de las piernas inquietas que comprende el antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} descrito en uno cualquiera de (1) a (23) precedentes.
- (26) Un método para el tratamiento de mioclono nocturno, que comprende la administración de una cantidad efectiva

48
45

del antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} descrito en uno cualquiera de (1) a (23) a un paciente que lo necesite. .. El antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} usado en el método de la presente invención no es limitado siempre que

5 tenga actividad antagonista del receptor de A_{2A}. La actividad antagonista del receptor de A_{2A} incluye la actividad de inhibir, suprimir o causar el cese de al menos una actividad biológica mediada por adenosina mediante, por ejemplo, la unión a receptores de la adenosina A_{2A}, o la interferencia con

10 o -prevención de la- unión de la adenosina al receptor. Los ejemplos del antagonista del receptor de A_{2A} incluyen compuestos presentados en las US 5.484.920, US 5.703.085, WO 92/06576, WO 94/01114, US 5.565.460, WO 98/42711, WO 00/17201, WO 99/43678, WO 99/26627, WO 01/92264, WO 99/35147,

15 WO 99/43678, WO 00/13682, WO 01/02409, WO 00/13681. WO 00/69464. WO 01/40230, WO 01/02400, EP 1054012, WO 01/62233, WO 01/17999, WO 01/80893, WO 02/14282, WO 01/97786. o similares. Más específicamente, los ejemplos incluyen compuestos representados por la fórmula (I), (I-A), (I-B) o

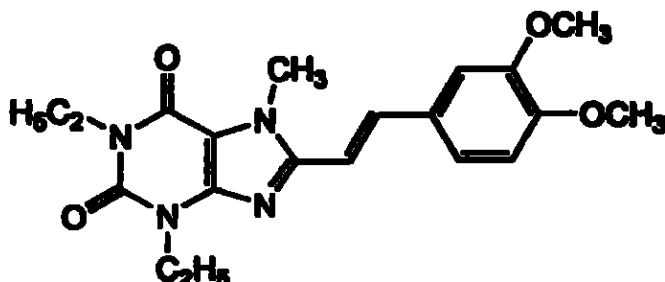
20 (II) a (XVII), (-)-(11S,2'R)-V-2-piperidinil-2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolin-metanol, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} usado en el método de la presente invención es (E)-8-(3,4-

49
46

dimetoxiestiril-1,3-dietil-7-metilxantina (en adelante el
Compuesto A) que se muestra a continuación.

5



En la definición de cada grupo de fórmulas (I), (I-a),
(I_B), y (II) a (XVII), el alquilo inferior y la parte de
10 alquilo inferior del alcoxi inferior, alquilo inferior
sustituido por hidroxilo, alcanilo inferior y alcóxicarbonilo
inferior incluyen grupos alquilo de cadena recta o ramificada
de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo,
propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-
15 butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. El
alqueno inferior incluye grupos alqueno de cadena recta o
ramificada con 2 a 8 átomos de carbono, tales como vinilo,
alilo, metacrililo, crotilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 4-
pentenilo, 2-hexenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo y 2-octenilo.
20 El alquilo inferior incluye grupos alquilino de cadena recta
o ramificada que tienen entre 2 y 8 átomos de carbono, tales
como etinilo, propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-
pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 4-metil-2-
pentinilo, 2-heptinilo y 2-octinilo. El cicloalquilo incluye

grupos cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquenilo incluye grupos cicloalquenilo con 4 a 8 átomos de carbono, tales como

5 ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El arilo incluye aquellos que tienen entre 6 y 14 átomos de carbono, tales como fenilo y naftilo. El aralquilo incluye aquellos que tienen entre 7 y 15 átomos de carbono, tales como bencilo, fenetilo, benzhidrilo y

10 naftilmetilo. Los ejemplos del heteroarilo son furilo, tienilo, pirrolilo, piranilo, tiopiranilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, pirimidilo, piridazinilo, piridazinoilo, triazinilo, indolilo, quinolilo, purinilo y benzotiazolilo. Los ejemplos del grupo heterocíclico son

15 pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, morfolinilo, tiomorfolino, tiomorfolinilo, homopiperidino, homopiperidinilo, homopiperazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydrofuranilo,

20 tetrahidropiranilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo y oxazolidinilo además de los grupos expresados como ejemplos del heteroarilo. El halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo. El anillo de carbono formado por la combinación de B y los dos carbonos adyacentes incluye aquellos que tienen entre

4 y 8 átomos de carbono y al menos un enlace doble, como ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno. Los ejemplos del anillo heterocíclico formado al combinar B y los dos carbonos adyacentes son pirrol, pirano, 5 tiopirano, piridina, tiazol, imidazol, pirimidina, triazina, indol, quinolina, benzotiazol, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrahidropirazina, tetrahydroquinolina y tetrahydroisoquinolina.

Cada uno del alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior 10 sustituido, alcanilo inferior sustituido y alqueno inferior sustituido tiene, por ejemplo, entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente. Son ejemplos de los sustituyentes: hidroxil, alcoxi inferior sustituido o insustituido, halógeno, nitro, amino, alquilamino inferior, 15 di(alquilo inferior)amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, benziloxi, fenilo y fenoxi. El alquilo inferior y la parte alquilo del alcoxi inferior, alquilamino inferior y di(alquilo inferior)amino tienen el mismo significado que el alquilo inferior arriba definido. El halógeno tiene el mismo 20 significado que el halógeno previamente definido. Son ejemplos del sustituyente del alcoxi inferior sustituido el hidroxil, alcoxi inferior, halógeno, amino, azido, carboxi y alcoxycarbonilo inferior. La parte de alquilo inferior del alcoxi inferior y alcoxycarbonilo inferior tiene el mismo

significado que el alquilo inferior arriba definido, y el halógeno tiene el mismo significado que el halógeno previamente definido.

El arilo sustituido, el naftilo sustituido, el fenilo
5 sustituido, el aralquilo sustituido, el anillo heterocíclico sustituido, el heteroarilo sustituido, el cicloalquilo sustituido, el cicloalquenilo sustituido, el anillo de carbono sustituido formado mediante la combinación de B y los dos carbonos adyacentes, y el anillo heterocíclico sustituido
10 formado mediante la combinación de B y los dos carbonos adyacentes tienen cada uno, por ejemplo, entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados independientemente. Los ejemplos de los sustituyentes son alquilo inferior, alquilo, hidroxilo sustituido o insustituido, alcoxi inferior, halógeno, nitro,
15 amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, benzilooxi, fenilo y fenoxi. El alquilo inferior y la parte alquilo del alcoxi inferior, alquilamino inferior y di(alquilo inferior)amino tienen el mismo significado que el alquilo inferior definido
20 previamente. El halógeno tiene el mismo significado que el halógeno previamente definido. Los ejemplos del sustituyente del alcoxi inferior sustituido son hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, amino, azido, carboxi y alcoxycarbonilo inferior. La parte de alquilo inferior del alcoxi inferior y

alcoxicarbonilo inferior tiene el mismo significado que el alquilo inferior arriba definido, y el halógeno tiene el mismo significado que el halógeno arriba descrito.

Cada uno del amino sustituido y el carbamoilo sustituido
 5 tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente. Los ejemplos de los sustituyentes son alquilo inferior sustituido o insustituido, o alcoxi inferior sustituido o insustituido. El alquilo inferior y la parte alquilo del alcoxi inferior tienen el mismo significado que el alquilo
 10 inferior arriba definido. Los ejemplos del sustituyente del alquilo inferior sustituido y del alcoxi inferior sustituido son hidroxí, alcoxi inferior, halógeno, amino, azido, carboxi y alcoxicarbonilo inferior. La parte de alquilo inferior del alcoxi inferior y alcoxicarbonilo inferior tiene el mismo
 15 significado que el alquilo inferior previamente definido, y el halógeno tiene el mismo significado que el halógeno arriba descrito.

En adelante, los compuestos representados por las fórmulas (I), (I-A), (I-B), y (II) a (XVII) serán denominados
 20 Compuestos (I), (I-A), (I-B), y (II) a (XVII), respectivamente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los Compuestos (I), (I-A), (I-B), y (II) a (XVII) incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sales de metal, sales de

51

amonio, sales de adición de amina orgánica, y sales de adición de aminoácidos.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido inorgánico tales como
5 clorhidrato, sulfato, nitrato y fosfato, y las sales de adición de ácido orgánico tales como acetato, maleato, fumarato y citrato; las sales de metal farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio y sal de potasio, sales de metal alcalino-térreas tales
10 como sal de magnesio y sal de calcio, sal de aluminio y sal de zinc; las sales de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen amonio y tetrametilamonio; las sales de adición de amina orgánica farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición con morfolina o piperidina; y las sales de adición de
15 aminoácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición con lisina, glicina o fenilalanina

Los Compuestos (I), (I-A), (I-B), y (II) a (XVII), y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser producidas de acuerdo con la metodología descrita en las US 5.484.920, US
20 5.703.085, WO 92/06976, WO 94/01114, US 5.565460, WO 98/42711, WO 00/17201, WO 99/43678, WO 99/26627, WO 01/92264, WO 99/35147, WO 00/13682, WO 00/13681, WO 00/69464, WO 01/40230, WO 01/02409, 01/02400, EP 1054012, WO 01/62233, WO 01/17999, WO 02/14282, WO 01/97786 o similares.

52

Las composiciones farmacéuticas para administración de acuerdo con la presente invención comprenden al menos un antagonista del receptor de la adenosina A_{2A} como ingrediente(s) activo(s) opcionalmente combinado(s) con
5 vehículo(s) farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones pueden ser administradas por cualquier medio por el que se obtengan sus objetivos. Los especialistas en tratar pacientes aquejados de SPI podrán determinar fácilmente las cantidades y regímenes para la administración de una composición de
10 acuerdo con la presente invención.
Las composiciones farmacéuticas aquí descritas pueden ser administradas por cualquier método adecuado incluyendo, sin limitación, oral, intranasal, intrapulmonar, parenteral, como ser subcutáneo, intravenoso, intramuscular, intraperitoneal,
15 intraduodenal, transdérmico o bucal.
La dosis administrada es una cantidad efectiva y depende de la edad, salud y peso del paciente, tipo de tratamiento previo o concurrente, de haberlo, frecuencia del tratamiento, y naturaleza del efecto deseado. Típicamente se tienen en
20 cuenta varios factores al determinar una dosis apropiada. Estos factores incluyen edad, sexo y peso del paciente, la condición tratada, la gravedad de la condición y la forma de la droga que se esté administrando.

Una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para lograr un efecto clínico beneficioso o deseado. Una cantidad efectiva puede administrarse en una o más dosis. En términos de tratamiento, una cantidad efectiva es aquella suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir o hacer más lento el avance de la enfermedad o desorden, o reducir de otra manera las consecuencias patológicas de la enfermedad o desorden. Generalmente el médico determina la cantidad efectiva caso por caso y ello está dentro de la capacidad del experto en la técnica.

Además del o los componentes activos, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden contener también un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un excipiente que facilite el procesamiento del o los ingredientes activos en una preparación farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, las preparaciones, especialmente aquellas que pueden ser administradas oralmente y que pueden emplearse para el tipo de administración preferido, como comprimidos, pastillas y cápsulas, y también preparaciones que pueden administrarse rectalmente, tales como supositorios, y asimismo soluciones adecuadas para ser administradas por inyección u administración oral, contienen entre alrededor del 0,1 y el 99 por ciento, preferentemente entre alrededor del 20 y el 85 por ciento, de ingrediente(s)

SA

activos(s), junto con el excipiente. Las preparaciones líquidas pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo o dispersando un compuesto de acuerdo con la presente en un excipiente líquido tal como agua, solución salina, dextrosa
5 acuosa, glicerina o etanol. La composición farmacéutica puede contener también otro u otros agentes medicinales, tales como vehículos, o sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, o agentes reguladores del pH. ... Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente
10 invención se administran de modo apropiado para la forma de la composición. Las vías habituales incluyen la subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intradérmica, oral, intranasal e intrapulmonar (o sea por aerosol). Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente
15 invención, para uso humano, se administran por lo general oralmente. Las composiciones farmacéuticas para administración oral, intranasal o tópica pueden suministrarse en forma sólida, semisólida o líquida, incluyendo comprimidos, cápsulas,
20 polvos, líquidos y suspensiones. Las composiciones farmacéuticas para inyección pueden suministrarse como soluciones líquidas o suspensiones, como emulsiones, o en formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección. Para administrar a través del

55

tracto respiratorio, una composición farmacéutica preferida es aquella que provee un aerosol líquido, sólido, en polvo al usarse con un dispositivo de aerosol adecuado. Si bien no se requiere, las composiciones farmacéuticas se proveen
5 preferentemente en forma de dosis unitaria adecuada para la administración de una cantidad precisa. También se contemplan en la presente invención formas de liberación lenta o formas de liberación sostenida, con lo cual se proveen niveles relativamente consistentes del o los ingredientes activos
10 durante un período prolongado.

Los antagonistas de receptor de adenosina A_{2A} pueden administrarse preferentemente en una cantidad comprendida entre alrededor de 0,001 y alrededor de 20,0 mg por kilogramo de peso corporal. Un rango de dosis comprendido entre
15 alrededor de 0,01 y alrededor de 10 mg por kilogramo de peso corporal es más preferido. Dado que los antagonistas de receptor de adenosina A_{2A} usados en la presente invención se eliminarán eventualmente de la corriente sanguínea, se aconseja y prefiere la nueva administración de las
20 composiciones farmacéuticas.

Los antagonistas de receptor de adenosina A_{2A} pueden ser administrados en forma compatible con la formulación de la dosis y en la cantidad que sea terapéuticamente efectiva. Las

81
56

dosis sistémicas dependen de la edad, peso y condiciones del paciente y de la vía de administración.

Las composiciones farmacéuticas útiles en los métodos de acuerdo con la presente invención se fabrican de manera
5 conocida. La preparación de composiciones farmacéuticas se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos generalmente aceptados para la elaboración de preparaciones farmacéuticas [p.ej. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va. Edición (1990), E. W. Martin ed., Mack Publishing Co., PA].

10 Dependiendo del uso pretendido y modo de administración, puede ser conveniente procesar el ingrediente activo ulteriormente para la preparación de composiciones farmacéuticas. El procesamiento apropiado puede incluir esterilización, mezclado con componentes no tóxicos y no
15 interferentes apropiados, división en dosis unitarias y envasado en un dispositivo de administración.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando el o los ingredientes activos con excipiente(s) sólido(s), moliendo opcionalmente la mezcla
20 resultante, y procesando la mezcla de gránulos luego de agregar uno o más ingredientes auxiliares, si se desea o necesita, para obtener comprimidos.

Los excipientes adecuados incluyen cargas tales como sacáridos, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol;

derivados de celulosa; compuestos de zinc y/o fosfatos de calcio tales como fosfato tricálcico o fosfatos de hidrógeno cálcicos; aglutinantes tales como una pasta de almidón, usando por ejemplo almidón de maíz, almidón de arroz o almidón de papa; tragacanto y/o polivinilpirrolidona.

Los auxiliares incluyen agentes reguladores del flujo y lubricantes, tales como sílice, talco, ácido esteárico o sus sales y/o polietilenglicol. Se proveen comprimidos, caplets o núcleos de cápsulas con recubrimientos apropiados que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Para ello, pueden usarse soluciones de sacarido concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, o sea recubrimientos entéricos, se usan soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como acetilcelulosa ftalato o hidroxipropilmetilcelulosa ftalato. Pueden agregarse tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos, por ejemplo, como identificación o con el fin de caracterizar combinaciones de dosis de compuesto activo. ..

Otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de gelatina de cierre suave a presión, como así también cápsulas blandas selladas de gelatina y un

plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de cierre suave a presión pueden contener el o los ingredientes activos en forma de gránulos, que pueden mezclarse con una o varias cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, uno o más estabilizadores. En las cápsulas blandas, el o los ingredientes activos preferentemente se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida.

Además, pueden agregarse uno o más estabilizantes.

Los antagonistas de receptor de adenosina A_{2A} de la presente invención también pueden administrarse en forma de un implante cuando están compuestos con un vehículo biodegradable de liberación lenta. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse como parche transdérmico para la liberación continua del o los ingredientes activos. Los métodos para preparar implantes y parches son muy conocidos en el arte [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va. Edición (1990), E. W. Martin ed., Mack Publishing Co., PA; y Kydonieus ed. (1992) Treatise on controlled delivery Marcel Dekker, NY].

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran adicionalmente la presente invención. Todas las citas de la presente se incorporan por referencia.

Ejemplo 1.

Modelo animal, tratamiento del SPI con un antagonista de receptor de adenosina A_{2A}

El Compuesto A, un nuevo y potente antagonista de receptor de adenosina A_{2A}, ha demostrado ser eficaz en el alivio de síntomas parkinsonianos en modelos animales y en los primeros estudios de Fase II en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. La capacidad del Compuesto A de interactuar con los sistemas dopaminérgicos y GABAérgicos del cerebro medio provee una base para tratar el SPI.

Se reporta que las lesiones 6-OHDA bilaterales en el núcleo A11 provocan correlatos de comportamiento similares a las condiciones clínicas del SPI, es decir, mayor promedio de episodios de pie y mayor tiempo total de pie [Ondo et al., Mov. Dis., 15, 154-158 (2000)]. Ha de notarse que el tratamiento de los animales lesionados con un agonista de dopamina, pramipexole, resultó seguidamente en menos episodios de pie y menos tiempo total de pie. Estos hallazgos son consistentes con lo que sería de esperar en un modelo animal de SPI.

Para determinar la efectividad de los antagonistas de A_{2A} en el sistema modelo animal de SPI se utiliza el método de acuerdo con Ondo et. al. (2000). Se inyectan estereotáxicamente ratas anestesiadas con aproximadamente

8 :g de 6-OHDA disuelto en solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenga 0,01-0,05 p/v% de ácido ascórbico en los núcleos A11 derecho e izquierdo. Se inyectan similarmente ratas control con vehículo sin OHDA.

5 Entre dos y 12 semanas después de la inyección de 6-OHDA o vehículo, se observan los animales durante 30-120 minutos y se califican sus comportamientos en términos de la cantidad de veces que se paraban en dos patas y el tiempo en que estaban parados en dos patas. También se puede medir la
10 duración del tiempo total de sueño. La introducción de electroencefalografía o electromiografía también ayuda a aclarar las características del comportamiento de los animales, lesionados o no. Los efectos de la manipulación farmacológica en los animales lesionados se evalúa
15 seguidamente. La administración de antagonistas de receptor de adenosina A_{2A} contrarresta los comportamientos alterados observados en los animales lesionados. Los animales lesionados tratados con vehículo o pramipexole sirven como control negativo o positivo, respectivamente.

20 Luego de completar los tests de comportamiento y el tratamiento con droga o control, se sacrifican las ratas y se retiran sus cerebros enteros. Se cortan secciones coronales de regiones diencefálicas que contienen grupos A11 en un criostato y las secciones obtenidas se procesan seguidamente

a inmunohistoquímica de tirosina hidroxilasa (TH). Se observan secciones coloreadas bajo el microscopio óptico para confirmar la lesión apropiada de núcleos A11. Los resultados de los controles comparados con el antagonista de A_{2A} se comparan a la luz de los resultados de la lesión.

Ejemplo 2.

Prueba clínica en humanos, tratamiento del SPI con antagonista de A_{2A}

Este estudio evalúa la eficacia del Compuesto A en SPI. Se dividen en 3 grupos 45 pacientes con diagnósticos entre moderados y graves de SPI y SMPE idiopáticos. Aquellos pacientes que no hubieran respondido a un tratamiento o a una combinación de tratamientos no son candidatos para este estudio. La línea base de los síntomas de SPI y SMPE se evalúa mediante una escala análoga visual manejada por el paciente, la escala de impresión global del médico (IGM) y polisomnógrafo. Los pacientes en el primer grupo reciben 5 mg del Compuesto A, el segundo grupo 20 mg, y el tercer grupo 80 mg, una vez al día, durante 8 semanas. Se lleva a cabo una evaluación semanal durante el periodo de tratamiento. Los valores de la evaluación en la semana 8 se comparan con los de la línea base mediante análisis estadístico.

Ejemplo 3.

62

Prueba clínica en humanos, tratamiento del SPI con antagonista de A_{2A}

Con el fin de evaluar la eficacia de un antagonista de A_{2A} representativo en el tratamiento del SPI, se inició y llevó a
5 cabo una prueba clínica de acuerdo con procedimientos estándar. Resumidamente, se midió el puntaje total en la Escala Internacional de Clasificación de SPI (EICSPI) e índice total de SMPE (polisomnografía; el índice de SMPE representa la cantidad de movimientos periódicos de las
10 extremidades por hora de sueño) de los pacientes para evaluar la eficacia del Compuesto A en SPI [Understanding and Diagnosing Restless Legs Syndrome (2003), Restless Legs Syndrome Foundation, 819 Second Street, SW Rochester, MN 55902].
15 Se realizaron clasificaciones de EICSPI de acuerdo con las siguientes Instrucciones para el Examinador (el puntaje total máximo de la EICSPI es de 40).
Se indicó al Examinador que pidiera al paciente la clasificación de sus síntomas en las siguientes diez
20 preguntas. El paciente era el que calificaba, no el Examinador, pero este último podía aclarar cualesquiera dudas que tuviera el paciente acerca de las preguntas. El examinador o el paciente marcaba las respuestas en el formulario. En las preguntas 1, 2, 4, 5, 6, 9 y 10, se usó el

- siguiente puntaje: (4) Muy grave; (3) Grave; (2) Moderado; (1) Leve; y (0) Nada.
1. En total ¿cómo clasificaría la molestia del SPI en sus piernas o brazos?
- 5 2. En total ¿cómo clasificaría la necesidad de moverse?
3. En total ¿cuánto se alivia del SPI su brazo o pierna cuando se mueve?
- (4) Ningún alivio.
- (3) Alivio leve.
- 10 (2) Alivio moderado.
- (1) Alivio completo o casi.
- (0) Sin síntomas de SPI, y por lo tanto no se aplica la pregunta.
4. En total ¿cuán grave es la perturbación en el sueño a causa de sus síntomas de SPI?
- 15 5. ¿Cuán graves son el cansancio o somnolencia a causa de sus síntomas de SPI?
6. En total ¿cuán grave es su SPI en su totalidad?
7. ¿Cuán a menudo lo aquejan los síntomas de SPI?
- 20 (4) Muy grave. (Esto significa 6 a 7 días por semana).
- (3) Grave. (Esto significa 4 a 5 días por semana).
- (2) Moderado. (Esto significa 2 a 3 días por semana).
- (1) Leve. (Esto significa 1 día o menos por semana).
- (0) Nada.

6A
64

Cuando sufre los síntomas del SPI ¿cuán graves son en un día promedio?
(4) Muy graves. (Esto significa 8 horas por día de 24 horas o más).
5 (3) Graves. (Esto significa entre 3 y 8 horas por día de 24 horas).
(2) Moderados. (Esto significa entre 1 y 3 horas por día de 24 horas).
(1) Leves. (Esto significa menos de 1 hora por día de 24
10 horas).
(0) nada.

9. En total ¿cuán grave es el impacto de sus síntomas del SPI en su capacidad de llevar a cabo sus asuntos diarios, por ejemplo, tener una vida familiar, en su hogar, social,
15 escolar o laboral?

10. ¿Cuanto afectan su carácter los síntomas de su SPI, por ejemplo se siente: enojado, deprimido, triste, ansioso o irritable?

No se dio a los pacientes diagnosticados con SPI idiopático
20 medicación desde el momento de las clasificaciones hasta el final del tratamiento. Luego de reducir gradualmente todas las medicaciones para el SPI, se verificó la aptitud de los pacientes para la prueba. En la Semana -2, se internó a los pacientes en la clínica la noche precedente al día de visita

65/68

a fin de adaptarlos para su sueño al ambiente del laboratorio. Luego del examen, se midieron el puntaje total de EICSPI y el índice total de SMPE de los pacientes el Día -1 para establecer una línea base y evaluar el rango de fluctuación del SPI. Sólo se inscribieron para el estudio pacientes con SPI entre moderado y grave (puntajes totales de EICSPI de 15 o más). Y aquellos pacientes que mostraron una fluctuación de más del 35% en EICSPI y/o polisomnografía entre la visita de la Semana -1 y la visita del Día -1 (línea base) no se sometieron a más estudios.

El tratamiento con el Compuesto A (80 mg, una vez al día) comenzó el día posterior a la visita del Día -1 y continuó durante las siguientes 6 semanas. La última dosis de Compuesto A se tomó el día de visita de la Semana 6. En la Semana 8, los pacientes recibieron evaluaciones del SPI (puntaje total de la EICSPI e índice total de SMPE). La relación de inhibición para cada puntaje se calculó mediante la siguiente ecuación.

Relación Inhibición (%) = $\{[(\text{Puntaje Día -1}) - (\text{Puntaje Semana 8})] / \text{Puntaje Día -1}\} \times 100$

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1.

69
66

Tabla 1

	Línea Base (Día -1)	Semana 8	Relación de Inhibición
	media (SD)	media (SD)	(%)
Puntaje total EICSPI	32,5 (4,39)	23 (8,04)	29,2
Índice Total SMPE	45 (15,41)	24,67 (23,89)	45,2

N=4

Como se muestra en la Tabla 1, tanto el puntaje total de
5 EICSPI como el índice total del SMPE disminuyeron a la Semana
8 con respecto a los respectivos valores de la línea base. Es
decir, 80 mg del Compuesto A una vez al día durante 6 semanas
dieron como resultado el alivio de los síntomas del SPI y una
mejora en pacientes con SPI entre moderado y grave. Estos
10 resultados muestran por primera vez que el antagonista de
receptor de adenosina A_{2A} es efectivo en el tratamiento del
SPI.
En los siguientes ejemplos se describen algunas formas de
realización de la presente invención.
15 **Ejemplo 1: Comprimidos.**

20
67

Se prepararon en forma convencional comprimidos que tenían la siguiente composición:

Se mezcla el Compuesto A (40 g) con 286,8 g de lactosa y 60 g de almidón de papa, ello seguido por la adición de 120 g de una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa. La mezcla resultante se amasa, granula, y luego seca mediante un método convencional. Los gránulos se refinan para dar gránulos usados para elaborar comprimidos. Luego de mezclar los gránulos con 1,2 g de estearato de magnesio, se da a la mezcla forma de comprimidos, cada uno de los cuales contiene 20 mg del ingrediente activo, usando una tableteadora (Modelo RT-15, Kikusui) con trituradoras de 8 mm de diámetro.

La receta se da en la Tabla 2.

Tabla 2

15	Compuesto A	20,0 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de Papa	30,0 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6,0 mg
	Estearato de Magnesio	0,6 mg

20		200,0 mg
----	--	----------

Ejemplo 2: Cápsulas.

Se prepararon en forma convencional cápsulas que tenían la siguiente composición:

78

Se mezcla el Compuesto A (200 g) con 995 g de Avicel y 5 g de estearato de magnesio. La mezcla se pone en cápsulas duras N°4 de 120 mg de capacidad cada una, mediante una llenadora de cápsulas (Modelo LZ-64 de Zanashi) para dar cápsulas que
5 contenían 20 mg del ingrediente activo cada una.
La receta se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto A	20,0 mg
Avicel	99,5 mg
10 Estearato de Magnesio	0,5 mg
	120,0 mg

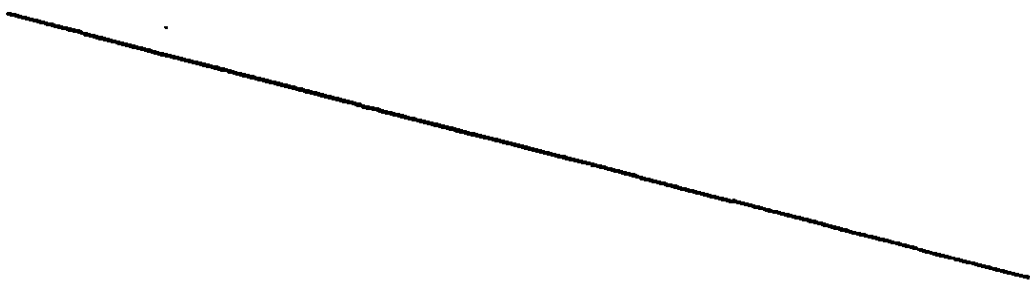
Ejemplo 3: Inyecciones

Se prepararon inyecciones en forma convencional con la
15 siguiente composición:
Se disuelve el Componente A (1 g) en 100 g de aceite de soja purificado, ello seguido por la adición de 12 g de lecitina de yema de huevo purificada y 25 g de glicerina para inyección. La mezcla resultante se completa a 1.000 ml con
20 agua destilada para inyección, se mezcla a fondo, y se emulsifica mediante un método convencional. La dispersión resultante se somete a filtración aséptica usando filtros de membrana de 0,2 μ m descartables y luego se ponen asépticamente en frascos ampolla en porciones de 2 ml para

22
69

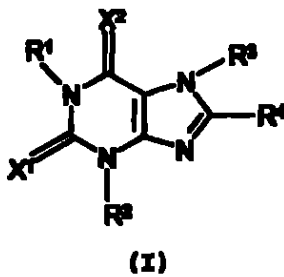
dar inyecciones que contienen 2 mg del ingrediente activo por
frasco ampolla.
La receta se muestra en la Tabla 4.
Tabla 4.

5	Compuesto A	2,00 mg
	Aceite de Soja Purificado	200,00 mg
	Lecitina de Yema de Huevo Purificada	24,00 mg
	Glicerina para Inyección	50,00 mg
	Agua Destilada para Inyección	1,72 mg
10		
		2,00 ml

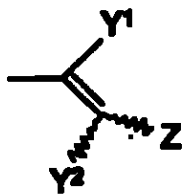


REIVINDICACIONES.

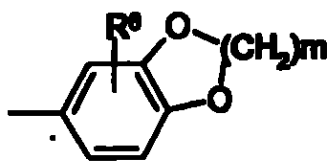
1. Un método para tratar el síndrome de las piernas inquietas, que comprende la administración de una cantidad efectiva de al menos un antagonista de receptor de adenosina
- 5 A_{2A} a un paciente que lo necesite.
2. El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antagonista de receptor de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 3. El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con la reivindicación 2, donde el derivado de xantina se representa mediante la siguiente fórmula (I):



- 15 donde R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior; R⁴ representa cicloalquilo, -(CH₂)_n-R⁵ (donde R⁵ representa arilo sustituido o insustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o insustituido; y n es un entero de 0 a 4); o

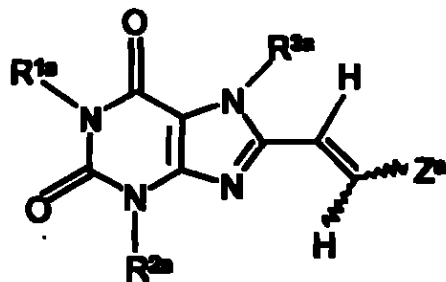


{donde Y¹ e Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo sustituido
5 o insustituido; o



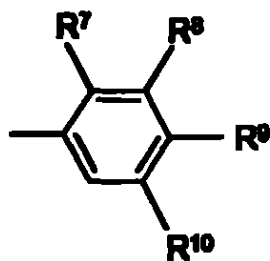
(donde R⁶ representa hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m representa un entero comprendido entre 1 y 3)} y X¹ y X² representan
10 independientemente O o S.

4. El método para tratar el síndrome de las piernas inquietas de acuerdo con la reivindicación 2, donde el derivado de xantina se representa mediante la siguiente fórmula (I-A):



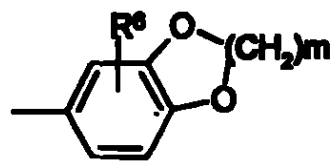
(I-A)

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



5

(donde al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ representa alquilo inferior
o alcoxi inferior, y los otros representan hidrógeno; R¹⁰
representa hidrógeno o alquilo inferior) o



10

(donde R⁶ y m tienen los mismos significados previamente
definidos, respectivamente).

5. El método para tratar el síndrome de las piernas
inquietas de acuerdo con la reivindicación 2, donde el
15 derivado de xantina es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-
dietil-7-metilxantina.

6. Uso del antagonista de receptor de adenosina A_{2A}
descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5
para la fabricación de un agente terapéutico para el síndrome
20 de las piernas inquietas.

26
73

7. Un agente terapéutico para el síndrome de las piernas inquietas que comprende el antagonista de receptor de adenosina A_{2A} descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 5 8. Un método para tratar mioclono nocturno, que comprende la administración de una cantidad efectiva del antagonista de receptor de adenosina A_{2A} descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a un paciente que lo necesite.

29
74**RESUMEN**

La presente invención provee métodos para tratar el síndrome de las piernas inquietas o desórdenes relacionados, que comprende la administración de una cantidad efectiva de
5 al menos un antagonista de receptor de adenosina A_{2A} a un paciente que lo necesite. Más preferentemente, el antagonista de receptor de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

78 75

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha: **SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**
Radicación: 04128824 00000000 Folios: 77
Fecha (UND): 2004-12-23 14:14:01
Trámite: 011 PCI-PATENT 379 FISE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

El abajo firmado, en nombre y representación de

The undersigned, in the name and on behalf of

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.

domiciliado en

with domicile at

6-1, Ohtsunuchi 1-chome, Chiyoda-ku, TOKYO 100-8185

Japón

Japan

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL, domiciliados en Santafé de Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otro pago determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistír y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistír de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL, from Santafé de Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lead to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Dado y firmado hoy, a

Given and signed today, this

en Tokio

In Tokyo

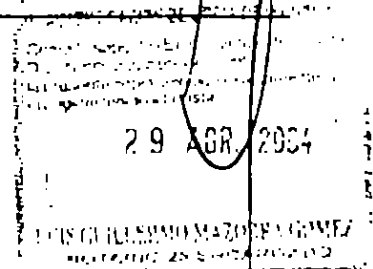
Firma(s) / Signature(s)

Nombre de cada firmante /
Name of each Signor

Yuzuru MATSUDA

Cargo de cada firmante /
Position of each Signor

President



This document requires Notarization and legalization by Apostille.
Este documento requiere Notarización y legalización mediante Apostilla.

NOTARIAL CERTIFICATE

80 77

This is to certify that Kolchi Kono, an agent of Yuzuru MATSUDA who is President of KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD., and who is authorized to sign to the attached Assignment on behalf of the said company which is organized and existing according to the laws of Japan, located at 1-6, Ohtemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo JAPAN, stated in my very presence that said Yuzuru MATSUDA acknowledges himself to have signed to the said document.

Dated this 30th day of March, 2004.



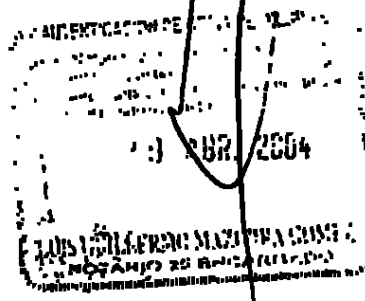
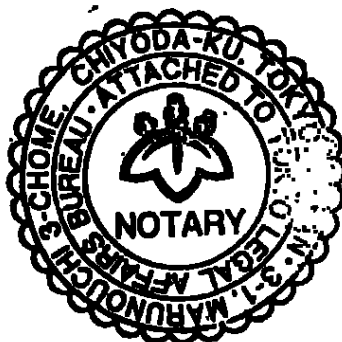
Hisato Kobayashi

Hisato Kobayashi

NOTARY

3-1, Marunouchi 3-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

ATTACHED TO
TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU



850

同様の委任状における作成名義人協和醸酵工業株式会社代表取締役
松田 誠の代理人河野公一は、当職の面前で、本人が作成名義人の署名
を自認していると陳述した。以下余白

よって、これを認証する。

平成16年 3 月 30 日、本公証人役場において

東京都千代田区丸の内三丁目3番1号

東京法務局所属

公 証 人
Notary

小林 永和
Y. Y. KOBAYASHI

証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成16年 3 月 30 日

東京法務局長

石井 政治

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document

2. has been signed by HISATO KOBAYASHI

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of

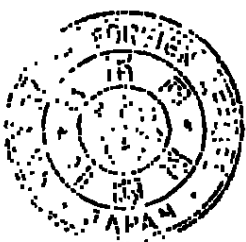
Certified

5. at Tokyo 6. MAR 30. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 04- № 006719

9. Seal/stamp: 10. Signature


Shinichi HAGIWARA
For the Minister for Foreign Affairs

COPIA DE ORIGINAL
29 APR. 2004

COPIA DE ORIGINAL
29 APR. 2004

8279

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 072-04, DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, SELLADO CON EL SELLO DEL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL HOY ABRIL 28 DEL 2004, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA.

CERTIFICADO NOTARIAL

Por medio del presente se certifica que Koichi Kono, un agente de Yuzuru MATSUDA quien es presidente de KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTDA, y quien está autorizado a firmar la Cesión adjunta a nombre de esta compañía que esta organizado y existente conforme a las leyes de Japón, localizado en 1-6, Ohtemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokio, Japón, declarado en mi presencia que Yuzuru MATSUDA reconoce que ha firmado este documento.

Con fecha este día 30 de Marzo del 2004.

Firmado

Hisato Kobayashi

NOTARIO

3-1, Marunouchi 3-chome,
Chiyoda-ku, Tokio, Japón

ADJUNTO A

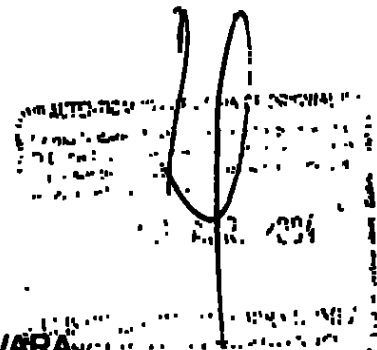
DEPARTAMENTO DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

ADJUNTO AL DOCUMENTO SE ENCUENTRA LO SIGUIENTE.

APOSTILLE

(CONVENCION DE LA HAYE DE 5 OCTUBRE 1961)

1. PAIS: JAPON
- ESTE DOCUMENTO PUBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR: HISATO KOBAYASHI
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE: NOTARIO DEL DEPARTAMENTO DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO
4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE. CERTIFICADO
5. EN: TOKIO
6. MARZO 30 DEL 2004
7. POR: EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
8. 04 No. 006719
9. SELLO/ESTAMPILLA
10. FIRMA



FIRMADO POR: SHINICHI HAGIWARA
Para el Ministerio de Relaciones Exteriores

Sello
Ministerio Relaciones Exteriores

Sergio Antonio Salazar Mondaca
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Apoderado(a)
KYOWA HAKKO KOGYO CO. LTD

Oficio N°
11908

ASUNTO:

Radicación N°	04-128224
Solicitud internacional	PCT/US2003/026644
Fecha inicio fase nacional	30/03/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- Si fuere el caso, el solicitante deberá anexar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional correspondiente a ésta solicitud. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
21 ENE. 2005

202044

Sede Central: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia