



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-1545

54. TÍTULO

UN METODO DE TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO
DE LA ANSIEDAD

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/522, 31/519, A61P25/22,

71. SOLICITANTE

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.

DOMICILIO

TOKIO, JAPON

74. APODERADO

HUMBERTO RUBIO CANACHO

22. BOGOTÁ, D. C.,

10 DE ENERO DE 2006

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006-01-10

☒ SOLICITUD DE Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Unidad

☒ 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 O APODERADO (74)
Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**
Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of 506**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
IDENTIFICACIÓN
CC ☒ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
No. 17102.082 T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES) (72)
Nombre: **1.- Hiroshi KASE, 2.- Naoki SENO, 3.- Shinzo SENOZAKI, 4.- Minoru KOBAYASHI, 5.- Junya KASE**
Dirección: **1.- 3-35-12, Nishara-cho, Kagami-cho 2.- 1188, Shinjogari, Nagakuni-cho, Saito-gun; 3.- 1188, Shinjogari, Nagakuni-cho, Saito-gun; 4.- 1188, Shinjogari, Nagakuni-cho, Saito-gun; 5.- 1188, Shinjogari, Nagakuni-cho, Saito-gun.**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **1.- Tokio, Japón, 2.- Shizuoka, Japón; 3.- Shizuoka, Japón; 4.- Shizuoka, Japón; 5.- Shizuoka, Japón**

PCT (86)

Solicitud Internacional No: **PCT/JP2004/008488** Fecha: **10 DE JUNIO DE 2004**
Publicación Internacional No: **NO 2004/108137** Fecha: **16 DE DICIEMBRE DE 2004**

TÍTULO (54) "UN METODO DE TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO DE LA ANSIEDAD"

Clasificación Internacional (51) **A61K 31/522, 31/519, A61P 25/22**

Proridad	(38) País de origen	(82) Fecha	(81) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	10 DE JUNIO DE 2003	60/500.046
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	24 DE DICIEMBRE DE 2003	60/532.793

Comprobante de pago No. **05-76,783** Fecha: **05 DE OCTUBRE DE 2005**
06-755 **04 DE ENERO DE 2006**

cpfm

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD- (51) INT CL.

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN (71) SOLICITANTE: **KYOWA MAKKO KOGYO CO., LTD**

(30) PRIORIDAD ESTADOUNIDENSE

(31) No. DE SOLICITUD- **60/500,046** (72) INVENTORES: **Hiroshi KASE**
60/532,793 **Naoki SENO**
Shizuo SHIOZAKI
Minoru KOBAYASHI
Junya KASE

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN **10 de junio de 2 003**
24 de diciembre de 2 003

(33) PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (74) APODERADO- **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. **PCT/JP2004/008486** Fecha **10 DE JUNIO DE 2.004**

Publicación Internacional No. Fecha

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO "UN METODO DE TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO DE LA ANSIEDAD"

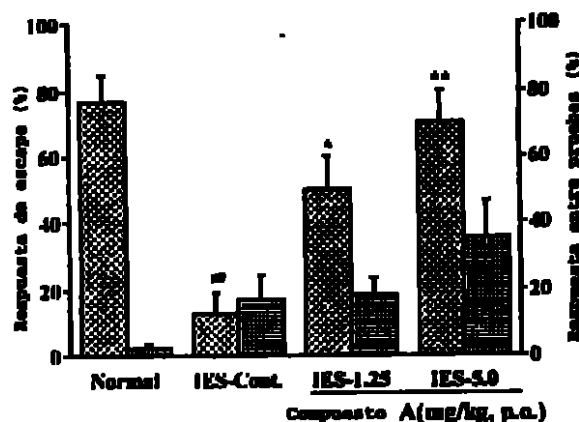
RESUMEN

Un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad seleccionado entre el grupo consistente en trastorno del pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno del estrés post-traumático y fobia específica, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de al menos un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} a un paciente que lo necesite

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica *de comprobante copu simple. Copia autentica repasa en el t.p. 04-07-604*
- ☒ Poderes, si fuere el caso. *de comprobante copu simple Copia autentica repasa en el t.p. 04-07-604*
- ☐ 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 *Rubio*

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de La Judicatura

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SOLICITUD DE REGISTRO
PATENTE DE INVENCION: "UN METODO
DE TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO DE
LA ANSIEDAD

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 76,783
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06001545 00000000 Folios: 120
Fecha (AMD): 2005-01-10 15:22:37
Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS LCONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	41400445	05/10/2005	10,313,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06001545 00000000

Folios: 120

Fecha (AMD): 2006-01-18 15:22:37

Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAR

Dependencia: 8820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 755
FECHA : ENERO 4 DE 2006

**SOLICITUD DE REGISTRO
PATENTE DE INVENCION: "UN METODO
DE TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO DE
LA ANSIEDAD**

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	-TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CAMACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37204160	04/01/2006	2,671,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-01 SOLICITUDES	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTR	20,000.00
	TOTAL :	20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P O D E R

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, Ohtemachi 1-chome, Chiyoda-ku, TOKYO 100-8185

Japón

Japan

por el presente conferimos poder/amplo 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 otra pego determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir 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, desistir 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 lend 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

This is to certify that Koichi 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.



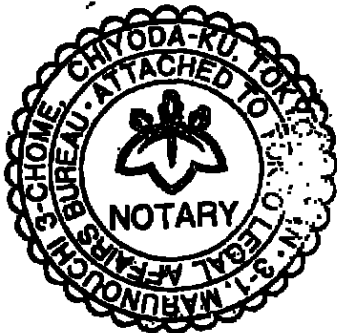
Hisato Kobayashi

Hisato Kobayashi

NOTARY

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

ATTACHED TO
TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU





平成16年登録第

0260 号

認

証

8

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 譲の代理人河野 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

HISATO KOBAYASHI

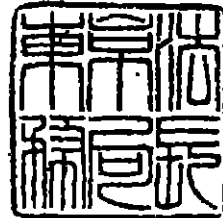
証 明

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

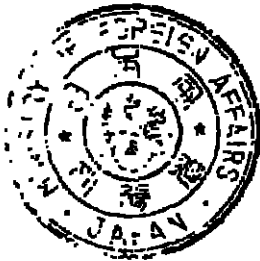
石井 政治



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
5. at Tokyo
6. MAR. 30. 2004
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 04- N2 006719
9. Seal/stamp:
10. Signature



S. Hagiwara

Shinichi HAGIWARA

For the Minister for Foreign Affairs

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 OCTOBRE 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 Esteban Salazar Mondaca
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

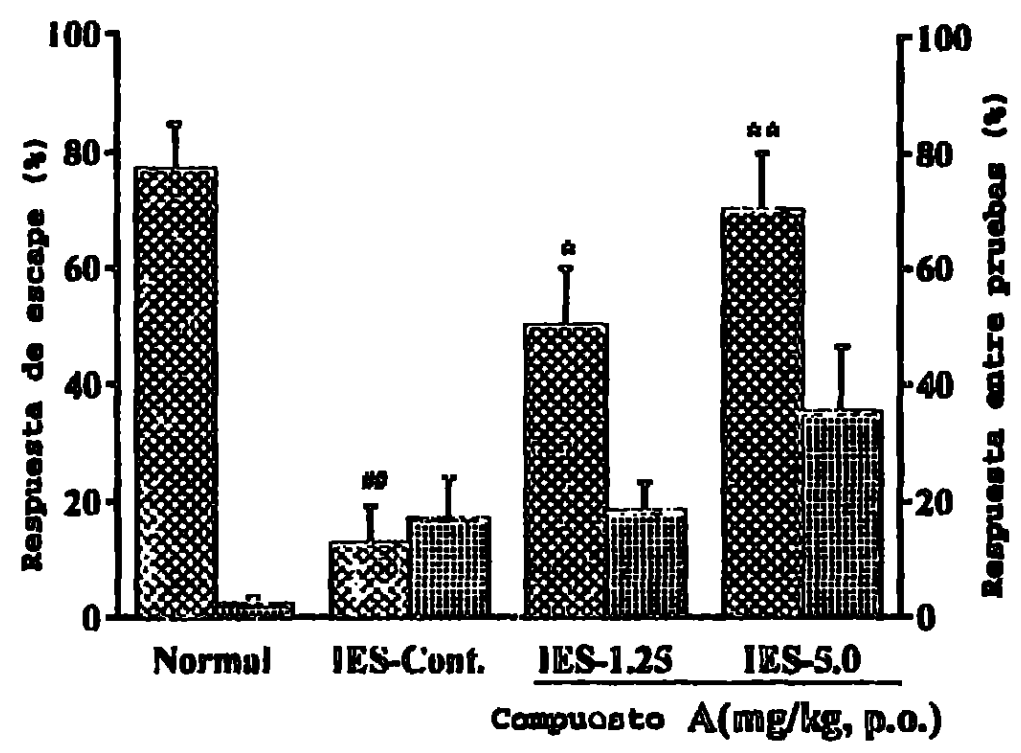
RETIRO FOLIOS 10 Y 11 PARA TARJETERO

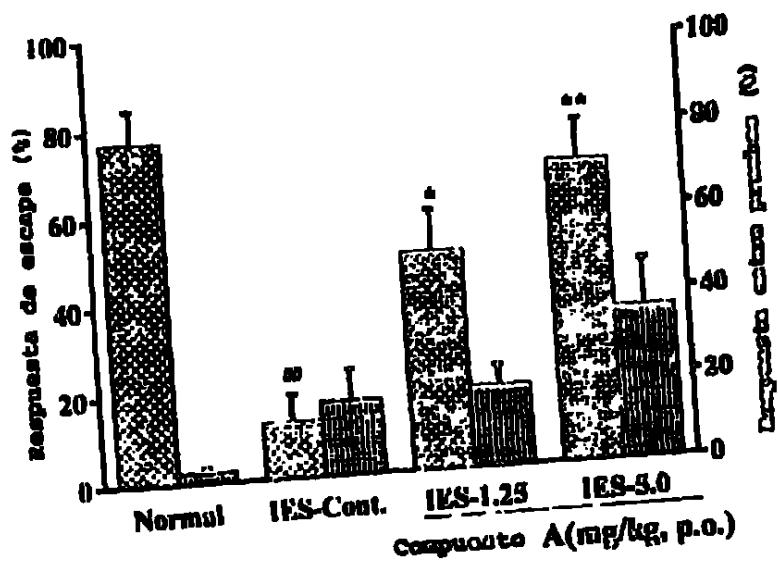
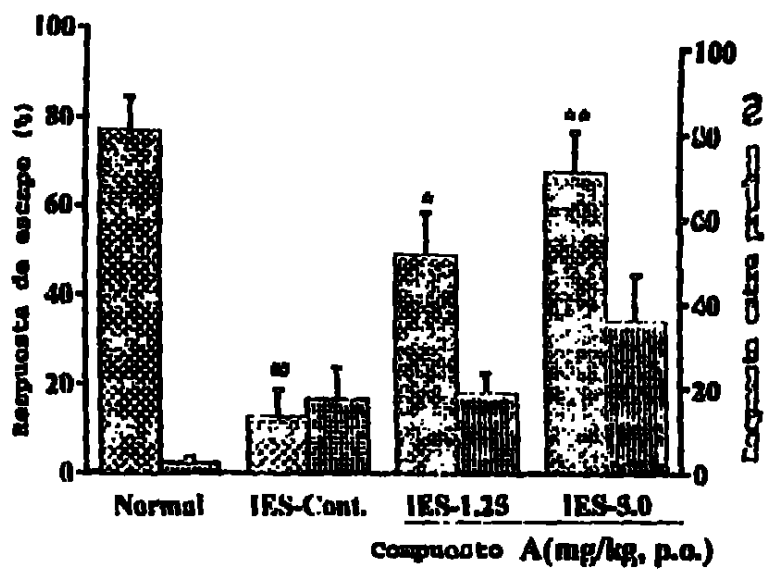
AC
MIS
SISTEMA DE

?? 301
Sergio Labare
FELICIA
MUL
1751 5701 11 SINGAS

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD SE TEXTO
MAY 18 12 55 PM '13
MIZAFIONE

Figura 1





DESCRIPCIÓN

UN MÉTODO DE TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO DE LA ANSIEDAD

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con métodos
5 de tratamiento de un trastorno de la ansiedad consistente
en administrar al menos un antagonista de los receptores A_{2A}
de adenosina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Trastornos de la ansiedad

10 Los trastornos de la ansiedad son un grupo de
problemas psicológicos cuyas características clave incluyen
ansiedad excesiva, miedo, preocupación, evitación y
rituales compulsivos y que producen o dan lugar a una
morbilidad desmedida, una sobreutilización de servicios de
15 cuidados para la salud y una perturbación funcional. Se
encuentran entre las condiciones psiquiátricas más
prevalentes en los Estados Unidos y en la mayoría de los
demás países. La incidencia de la enfermedad es bastante
uniforme a través de las culturas. En la mayoría de los
20 casos, las mujeres tienen más probabilidad que los hombres
para experimentar trastornos de ansiedad. Los trastornos de
ansiedad crónicos pueden aumentar la frecuencia de
mortalidad de relación cardiovascular y, por ello, se debe
hacer el diagnóstico apropiado y la rápida iniciación del
25 tratamiento.

Los trastornos de la ansiedad enumerados en el
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
(Cuarta Edición - Revisada, 1994, publicada por la American
Psychiatric Association, Washington, D.C., EE.UU., páginas
30 393 a 444), incluyen el trastorno del pánico con y sin
agorafobia, la agorafobia sin historia de trastorno del
pánico, fobias específicas, fobias sociales, el trastorno
obsesivo-compulsivo (TOC), el trastorno del estrés post-
traumático (TEPT), el trastorno del estrés agudo, el
35 trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el trastorno de
ansiedad debido a una condición médica general, el
trastorno de ansiedad inducido por sustancias, fobias

específicas y el trastorno de ansiedad no especificado de ningún otro modo.

Trastorno del pánico con y sin agorafobia

El trastorno del pánico es un trastorno de
5 ansiedad cuya característica esencial es la presencia de
ataques de pánico recurrentes (es decir, períodos discretos
de miedo intenso o incomodidad con al menos cuatro síntomas
característicos asociados). Los ataques duran normalmente
10 minutos (o, raramente, horas), son inesperados y no
tienden, como en la fobia simple, a producirse
inmediatamente antes o con la exposición a una situación
que casi siempre causa ansiedad. El aspecto "inesperado" de
los ataques es una característica esencial del trastorno.
Los ataques de pánico comienzan típicamente con la
15 aparición repentina de aprensión o miedo intensos y van
acompañados de síntomas físicos, tales como respiraciones
cortas, vértigo, desmayos, ahogos, palpitaciones,
temblores, sudoración, agitación, náusea, entumecimiento,
soflamas de calor o escalofríos, dolor de pecho o
20 similares. El trastorno del pánico puede asociarse a
agorafobia, en casos graves de la cual la persona en
cuestión está virtualmente atada a su casa.

Aproximadamente de un tercio a la mitad de los
individuos diagnosticados de trastorno del pánico en
25 muestras de comunidades tienen también agorafobia, aunque
se encuentra una frecuencia mucho mayor de agorafobia en
muestras clínicas.

Agorafobia sin historia de trastorno del pánico

La agorafobia es una condición caracterizada
30 por ansiedad por encontrarse en lugares o situaciones de
los que podría ser difícil (o embarazoso) escapar o en los
que podría no disponerse de ayuda en caso de tener un
ataque de pánico o síntomas de tipo pánico (por ejemplo,
miedo a tener un ataque repentino de vértigo o un ataque
35 repentino de diarrea). La agorafobia se produce en el
contexto del trastorno del pánico con agorafobia y de la
agorafobia sin historia de trastorno del pánico. Las

características esenciales de la agorafobia sin historia de trastorno del pánico son similares a las del trastorno del pánico con agorafobia, excepto por el hecho de que el foco de miedo está en la aparición de síntomas de tipo pánico
5 incapacitantes o extremadamente embarazosos o de ataques de síntomas limitados más que de ataques de pánico total.

Casi todos los individuos (más del 95%) que se presentan con agorafobia tienen también un diagnóstico (o historia) actual de trastorno del pánico. Por el contrario,
10 se ha descrito que la prevalencia de agorafobia sin historia de trastorno del pánico en muestras epidemiológicas es mayor que la del trastorno del pánico con agorafobia.

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

15 El síntoma primario son obsesiones recurrentes (es decir, pensamientos, imágenes o impulsos recurrentes e intrusos que provocan una marcada ansiedad) y/o compulsiones (es decir, comportamientos o actos mentales repetitivos que se realizan para reducir la ansiedad
20 generada por las propias obsesiones) recurrentes de gravedad suficiente como para causar distrés, consumir tiempo o interferir significativamente con la rutina o estilo de vida normal de una persona. La ansiedad es una característica asociada de este trastorno: una persona
25 afectada puede, por ejemplo, mostrar una evitación fóbica de situaciones que involucran a la causa de la obsesión. Las obsesiones típicas se relacionan con la contaminación, las dudas (incluyendo las dudas de uno mismo) y pensamientos sexuales o religiosos perturbadores. Como
30 compulsiones típicas, se incluyen el lavado, la comprobación, la ordenación de cosas y el recuento.

Fobia social

La fobia social se caracteriza por el miedo persistente a situaciones sociales o de actuación en donde
35 se puede producir turbación. Entre las situaciones típicas temidas o evitadas por individuos con fobias sociales, se incluyen fiestas, reuniones, comer delante de otros,

escribir delante de otros, hablar en público, conversaciones, conocer a gente nueva y otras situaciones relacionadas. La exposición a situaciones sociales o de actuación provoca casi invariablemente una respuesta inmediata de ansiedad, así como sudoración, temblores, latido cardíaco acelerado o martilleante, confusión mental y un deseo de huida. La evitación social y el aislamiento pueden también hacerse extremos, especialmente en la condición más generalizada. El abuso de alcohol se asocia más comúnmente a la fobia social que cualquier otro trastorno de ansiedad y frecuentemente representa un intento de automedicación de los miedos sociales.

Trastorno de estrés post-traumático (TEPT)

Los síntomas característicos principales incluyen la re-experimentación de un suceso traumático (es decir, que provoca sufrimiento psicológico), la evitación de estímulos asociados con ese suceso, el entumecimiento de la capacidad de respuesta general y una mayor estimulación. Los "sucesos" relacionados están fuera del rango de experiencias comunes, tales como una simple aflicción, una enfermedad crónica y un conflicto marital.

Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)

El TAG es una condición cuya característica esencial es una ansiedad irreal o excesiva y preocupación acerca de dos o más circunstancias vitales durante seis meses o más tiempo. La preocupación debe ser experimentada como difícil de controlar y durante ese tiempo la persona afectada está preocupada durante más días sí que no. Cuando la persona está ansiosa, manifiesta signos de tensión motriz, hiperactividad autonómica y vigilancia y rastreo.

Fobia específica

La fobia específica es un trastorno de ansiedad cuya característica esencial es un miedo persistente a un estímulo circunscrito, que puede ser un objeto o situación, aparte del miedo a tener un ataque de pánico o de humillación o de turbación en situaciones sociales (que entra dentro de la fobia social). Como ejemplos, se

incluyen fobias a volar, a las alturas, a los animales, a las inyecciones y a la sangre. Se puede hacer referencia a las fobias simples como fobias "específicas" y en la población en general. La exposición al estímulo fóbico
5 conducirá casi invariablemente a una respuesta inmediata de ansiedad.

Se sospecha de múltiples causas para los trastornos de ansiedad, especialmente una combinación de estructura genética, crecimiento temprano y desarrollo y
10 experiencia de la vida ulterior. Los trastornos de ansiedad son tratados con alguna forma de consejos o de psicoterapia o farmacoterapia (terapia con fármacos), solas o en combinación. Las medicaciones típicamente usadas para
15 tratar a pacientes con trastornos de ansiedad son las benzodiazepinas, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la bupiriona.

Las benzodiazepinas son una gran clase de medicaciones relativamente seguras y ampliamente prescritas que tienen efectos ansiolíticos y sedantes-hipnóticos
20 rápidos y profundos. Los fármacos de la clase ISRS son usados para el tratamiento de trastornos de ansiedad tales como el trastorno del pánico, la agorafobia, el TOC, la fobia social, el trastorno del estrés post-traumático, la fobia específica y trastornos de ansiedad más amplios
25 [Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry 7ª edición, 1, 1441-1498 (1999)]. La bupiriona es un agonista parcial de la 5HT_{1A} relativamente selectivo, aprobado por la FDA como ansiolítico, de la mayor utilidad para el
tratamiento del TAG y ahora frecuentemente usado como
30 accesorio para los ISRS [Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry 7ª edición, 1, 1441-1498 (1999)].

Parece haber tratamientos farmacológicos y psicológicos efectivos para el TAG. Aunque casi todos los estudios de medicación se basan en viejos criterios para el
35 TAG (que han sido desde entonces substancialmente revisados), hay evidencia de que una gama de intervenciones farmacológicas pueden ser de ayuda para el TAG, incluyendo

la buspirona, la imipramina y una variedad de benzodiazepinas. La farmacoterapia es considerada menos efectiva en el TAG que en algunos otros trastornos de ansiedad [Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry 7ª edición, 1, 1441-1498 (1999)]. El tratamiento es normalmente la exposición comportamental. Se usan medicaciones ocasionalmente para aliviar la ansiedad anticipatoria asociada al comienzo del tratamiento de exposición. Se pueden usar benzodiazepinas a bajas dosis y antagonistas de los receptores β -adrenérgicos con este fin en base a lo necesario.

Se han expresado preocupaciones sobre los posibles efectos colaterales de algunas de las medicaciones usadas para tratar los trastornos de ansiedad, particularmente las benzodiazepinas. Como efectos colaterales comunes asociados a estas medicaciones, que pueden disminuir en el curso del tratamiento, se incluyen sedación, fatiga, ataxia, habla incorrecta y amnesia. Las benzodiazepinas tienen también el potencial de producir dependencia de fármacos (es decir, síntomas fisiológicos o comportamentales tras la discontinuación de su uso).

Existe, por lo tanto, una continua necesidad de nuevos agentes que sean ansiolíticos efectivos y seguros.

Receptores de adenosina A_{2A}

Se sabe que la adenosina actúa a través de cuatro subtipos de receptores principales, A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃, que han sido caracterizados según sus secuencias primarias [Pharmacol. Rev., 46, 143-156 (1994)]. Los receptores de adenosina A_{2A} son abundantes en los ganglios basales, especialmente en el caudado-putamen, el núcleo accumbens y en el tubérculo olfatorio en diversas especies [Brain Res., 519, 333-337 (1990)]. Los ganglios basales son un componente crítico de los circuitos subcorticales implicados en la integración de la información sensorimotora, asociativa y límbica para producir comportamiento motor. En el caudado-putamen, uno de los núcleos principales de los ganglios basales, los receptores

- de adenosina A_{2A} se localizan en diversas neuronas y han mostrado modular la neurotransmisión de ácido α -aminobutírico ("GABA"), acetilcolina y glutamato [J. Neurochem., 66, 1882-1888 (1996); J. Neurosci., 16, 605-611 (1996); J. Physiol., 532, 423-434 (2001); Neuroscience, 100, 53-62 (2000); Trends Pharmacol. Sci., 18, 338-344 (1997), y Biosci. Biotechnol. Biochem., 65, 1447-1457 (2001)]. Ciertamente, los antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} exhiben una actividad antiparkinsoniana significativa [Ann. Neurol., 43, 507-513 (1998); Neurology, 52, 1673-1677 (1999), y Biosci. Biotechnol. Biochem., 65, 1447-1457 (2001)]. Más aún, estudios actuales sugieren la relación entre la expectativa de recompensa, la atención y las cogniciones y el comportamiento en los ganglios basales.
- Más recientemente, se ha demostrado el efecto neuroprotector de un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} en la neurodegeneración dopaminérgica inducida por MPTP [J. Neurochem., 80, 262-270 (2002), y J. Neurosci., 21, RC143(1-6) (2001)].
- Se sabe que algunos compuestos de xantinas muestran actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} , actividad anti-enfermedad de Parkinson, actividad antidepresora, actividad inhibitoria sobre la neurodegeneración o similares (Patentes EE.UU. N° 5.484.920, 5.587.378 y 5.543.415, EP 1016407A1, etc.)
- Se describe que la (E)-3-(3-hidroxipropil)-1-propil-8-estirilxantina tiene una actividad ansiolítica [Society for Neuroscience Abstracts, (2000) Vol. 26, N°. 1-2, pp. Abstract N°-868.17. imprenta. Meeting Info.: 30th Annual Meeting of the Society of Neuroscience New Orleans, LA, EE.UU., Noviembre 04-09, 2000].
- Se describe que algunas triazolopirimidinas tienen afinidad por el receptor A_{2A} (WO 02/48145, etc.).
- Se describe una combinación de un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} y un antidepresivo o ansiolítico (WO 03/022283). Sin embargo, no existen datos que muestren el efecto de la combinación de un antagonista

de los receptores de adenosina A_{2A} y un ansiolítico en la anterior publicación.

RESUMEN DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es proporcionar un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad, tal como el trastorno del pánico, la agorafobia, el trastorno obsesivo-compulsivo, la fobia social, el trastorno del estrés post-traumático, el trastorno de ansiedad generalizada, la fobia específica o similares.

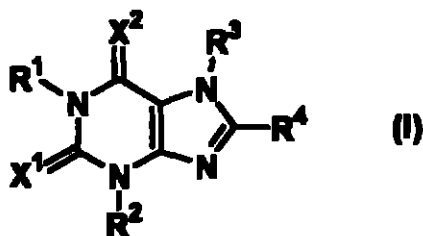
10 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con los siguientes puntos (1) a (88).

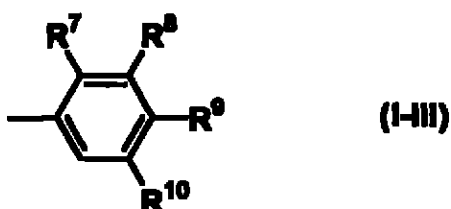
(1) Un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad seleccionado entre el grupo consistente en el trastorno del pánico, la agorafobia, el trastorno obsesivo-compulsivo, la fobia social, el trastorno del estrés post-traumático, y la fobia específica, consistente en administrar una cantidad efectiva de al menos un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} a un paciente que lo necesite.

(2) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(3) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I):



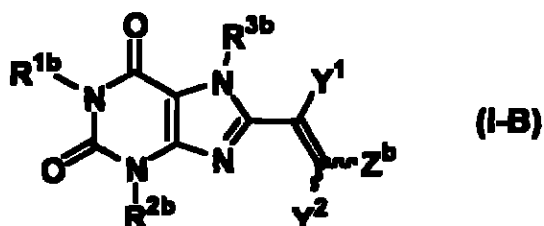
[donde R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior; R^4 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (en donde R^5



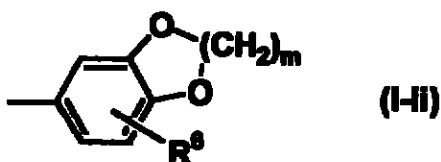
(donde al menos uno de R^7 , R^8 y R^9 representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno y R^{10} representa hidrógeno o alquilo inferior)], o
5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(5) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-B):

10



[donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alquénilo inferior o alquínilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior, y Z^b representa
15 naftilo sustituido o sin substituir, o la fórmula (I-ii):

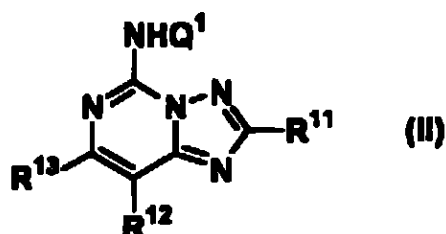


(donde R^6 y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente); e Y^1 e Y^2 tienen
20 los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(6) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal
25

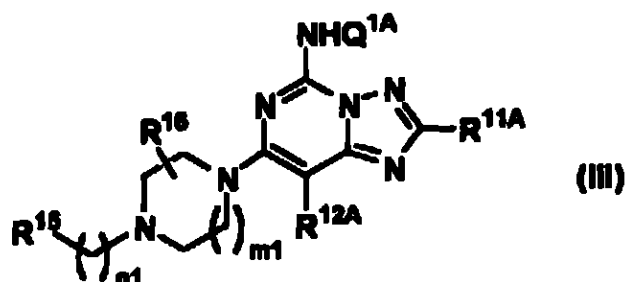
farmacéuticamente aceptable de la misma.

(7) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto
5 representado por la fórmula (II):



[donde R^{11} representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; R^{12}
10 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; R^{13} representa hidrógeno, halógeno o $-WR^{14}$ (donde W representa -O- o -S-, y R^{14} representa alquilo
15 inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir); y Q^1 representa hidrógeno o 3,4-dimetoxibencilo] (v.g. 5-amino-7-(4-benzoilpiperazinil)-2-(2-furil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina), o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo.

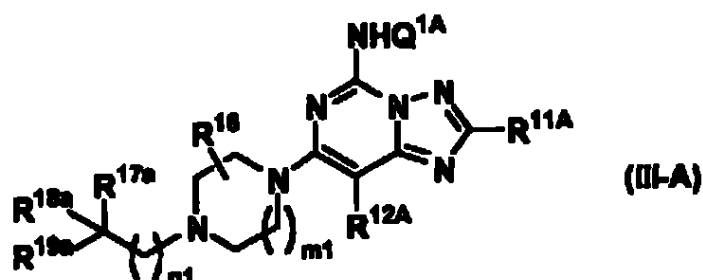
(8) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto
25 representado por la fórmula (III):



[donde R^{11A} representa arilo sustituido o sin sustituir, o

heteroarilo substituido o sin substituir; R^{12A} representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; m_1 y n_1 son
5 independientemente un número entero de 0 a 4; Q^{1A} representa hidrógeno ó 3,4-dimetoxibencilo; R^{15} representa hidrógeno, arilo substituido o sin substituir, un grupo heterocíclico substituido o sin substituir o $-CR^{17}R^{18}R^{19}$ (donde R^{17} , R^{18} y R^{19} representan independientemente hidrógeno, hidroxí, alquilo
10 inferior substituido o sin substituir, alcoxi inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir; o R^{18} y R^{19} se combinan juntos con un átomo de carbono adyacente para formar un anillo carbonado
15 substituido o sin substituir); y R^{16} representa hidrógeno, halógeno, hidroxí o alquilo inferior substituido o sin substituir], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

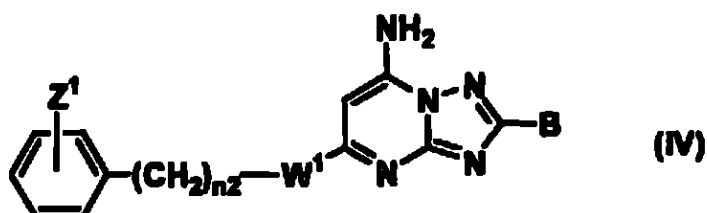
(9) El método de tratamiento de un trastorno de
20 ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (III-A):



25 (donde Q^{1A} , R^{11A} , R^{12A} , R^{16} , m_1 y n_1 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente; R^{17a} representa hidroxí, alquilo inferior hidroxil-substituido, alcoxi inferior substituido o sin substituir o imidazo[1,2-*s*]piridilo, y R^{18a} y R^{19a} representan
30 independientemente hidrógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir o arilo substituido o sin substituir; o R^{18a} y R^{19a} se combinan junto con un átomo de carbono

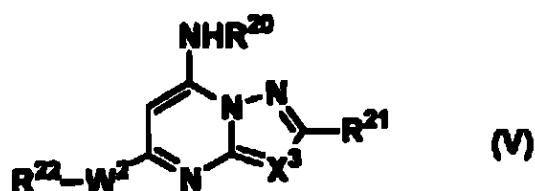
adyacente para formar un anillo carbonado substituido o sin substituir} {v.g. 5-amino-2-(2-furil)-7-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)piperazinil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina y 5-amino-2-(2-furil)-7-[4-(3-hidroxi-3-metilbutil)pipe-
 5 razinil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(10) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un
 10 compuesto representado por la fórmula (IV):



(donde B representa furilo o tienilo; W^1 representa un enlace sencillo, -O- o -S-; Z^1 representa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior substituido o sin substituir, y
 15 n_2 es un número entero de 0 a 5) {v.g. 7-amino-2-(2-furil)-5-fenoxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

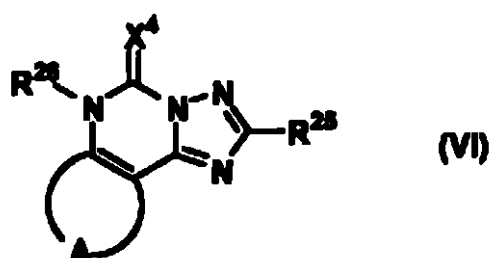
(11) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un
 20 compuesto representado por la fórmula (V):



[donde R^{20} representa hidrógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir o alcanolio inferior substituido o sin substituir; R^{21} representa un grupo heterocíclico substituido o sin substituir; R^{22} representa hidrógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir,
 25 alquenilo inferior substituido o sin substituir,
 30

cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; W^2 representa un enlace sencillo, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- o -NR²³- (donde R²³ representa hidrógeno o alquilo inferior sustituido o sin sustituir), y X³ representa N o CR²⁴ (donde R²⁴ representa hidrógeno, o alquilo inferior sustituido o sin sustituir)], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

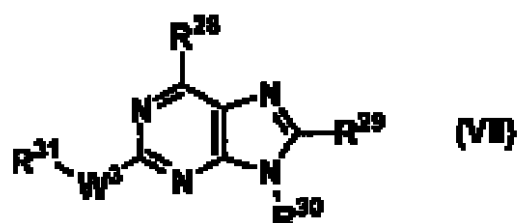
(12) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (VI):



[donde R²⁵ representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; R²⁶ representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alquénilo inferior sustituido o sin sustituir, alquínilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; X⁴ representa O, S o NR²⁷ (donde R²⁷ representa hidrógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), y B y los dos átomos de carbono adyacentes se combinan para formar un anillo carbonado sustituido o sin sustituir o un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

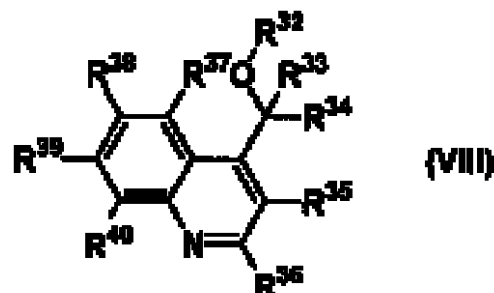
(13) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un

compuesto representado por la fórmula (VII):



5 donde W^3 representa $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ o $-CC-$; R^{28} representa
 hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior substituido o sin
 substituir, amino substituido o sin substituir o un grupo
 heterocíclico substituido o sin substituir; R^{29} representa
 10 hidrógeno, cicloalquilo substituido o sin substituir, arilo
 substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin
 substituir o alquénilo inferior substituido o sin
 substituir, y R^{30} representa hidrógeno, alquilo inferior
 substituido o sin substituir, cicloalquilo substituido o
 sin substituir, arilo substituido o sin substituir,
 heteroarilo substituido o sin substituir, alquénilo
 15 inferior substituido o sin substituir o alquínilo inferior
 substituido o sin substituir; R^{31} representa alquilo
 inferior substituido o sin substituir o arilo substituido o
 sin substituir [v.g. 4-[6-amino-8-(3-fluorofenil)-9-metil-
 9H-2-fluorantil]-2-metil-3-butil-2-ol], o una sal
 20 farmacéuticamente aceptable del mismo.

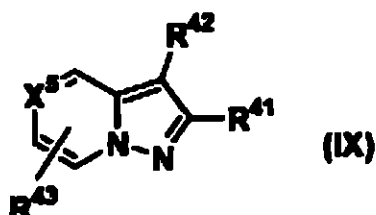
(14) El método de tratamiento de un trastorno
 de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el
 antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un
 compuesto representado por la fórmula (VIII):



(donde R^{32} representa hidrógeno o alquilo inferior

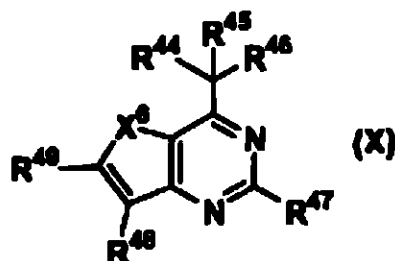
substituido o sin substituir; R^{33} y R^{34} representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir o arilo substituido o sin substituir, y R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} y R^{40} representan independientemente
 5 hidrógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(15) El método de tratamiento de un trastorno
 10 de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (IX):



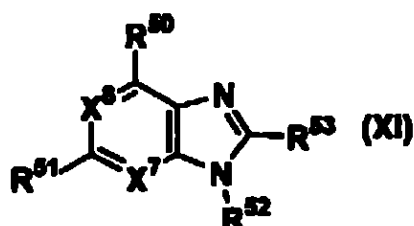
(donde X^5 representa CH o N; R^{41} representa alquilo inferior, arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir; R^{42} representa alquilo inferior substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir, y R^{43} representa
 20 hidroxil, halógeno o alquilo inferior substituido o sin substituir) (v.g. 3-[2-(tiazol-2-ilmetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il]-2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(16) El método de tratamiento de un trastorno
 25 de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (X):



(donde X^6 representa O o S; R^{44} y R^{45} representan independientemente hidrógeno, hidroxí, ciano, nitro, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alcoxi inferior sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir; o R^{44} y R^{45} se combinan entre sí para formar oxo, hidroxíimino, imino o hidrazono; R^{46} representa alquilo inferior sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir, y R^{47} , R^{48} y R^{49} representan independientemente hidroxí, halógeno, ciano, nitro, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alcoxi inferior sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir) (v.g. (2R)-2-(1-hidroxí-2-propilamino)tieno-[3,2-d]pirimidin-4-il-2-tienilmetanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

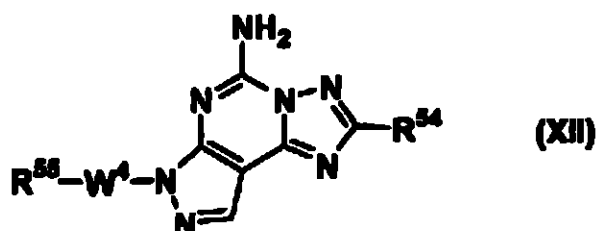
(17) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XI):



(donde R^{50} representa hidrógeno, hidroxí, halógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, o amino sustituido o sin sustituir; R^{51} representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alquénilo inferior sustituido o sin sustituir, alquínilo inferior sustituido o sin sustituir, alcoxi inferior sustituido o sin sustituir o amino sustituido o sin sustituir; R^{52} representa alquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; R^{53} representa arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir, y X^7 y X^8 representan independientemente N o CH) (v.g. 5-[6-amino-8-(3-fluorofenil)-9H-9-purinil]-1-

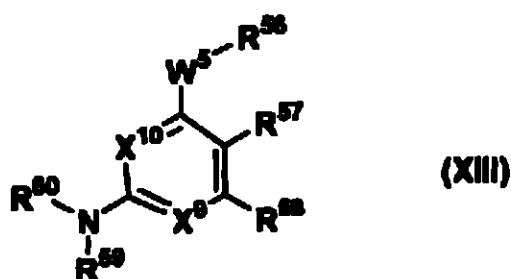
metil-1,2-dihidro-2-pirimidina}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(18) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XII):



(donde R^{54} representa arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; W^4 representa un enlace sencillo o $-C(=O)-$, y R^{55} representa alquilo inferior sustituido o sin sustituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

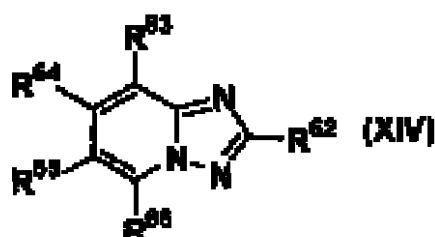
(19) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XIII):



[donde W^5 representa un enlace sencillo, $-S-$, $-N(R^{61})-$ (donde R^{61} representa hidrógeno o alquilo inferior sustituido o sin sustituir), $-(CH_2)_2-$, $-CH=CH-$, $-CC-$ o $-O-$; X^9 y X^{10} representan independientemente N o CH; R^{56} representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alquenilo inferior sustituido o sin sustituir, alquinilo inferior

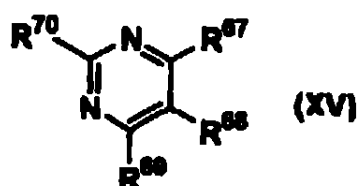
substituido o sin substituir o cicloalquilo substituido o sin substituir; R^{57} representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo inferior substituido o sin substituir, alquenilo inferior substituido o sin substituir o arilo substituido o sin substituir; R^{58} representa alquilo inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir, y R^{59} y R^{60} representan independientemente hidrógeno o arilo substituido o sin substituir], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(20) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XIV);



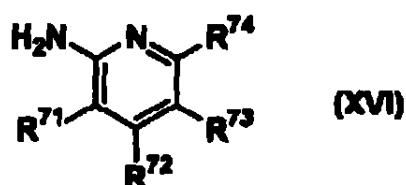
(donde R^{62} representa alcoxi inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; R^{63} y R^{64} representan independientemente hidrógeno, ciano o fenilsulfonilo; R^{61} representa hidrógeno, halógeno, arilo substituido o sin substituir, heteroarilo substituido o sin substituir o amino substituido o sin substituir, y R^{65} representa amino substituido o sin substituir) (v.g. 2-(4,5-dihidro-furan-2-il)-7-m-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-5-il-amina), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(21) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XV):



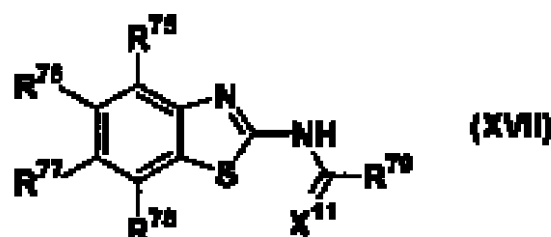
(donde R⁶⁷ representa arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; R⁶⁸ representa heteroarilo substituido o sin substituir; R⁶⁹ y R⁷⁰ representan independientemente hidrógeno o amino substituido o sin substituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(22) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XVI):



(donde R⁷¹ representa ciano, carboxi, o carbamilo substituido o sin substituir; R⁷² representa hidrógeno, hidroxí, alcoxi inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir, y R⁷³ y R⁷⁴ representan independientemente arilo substituido o sin substituir, o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

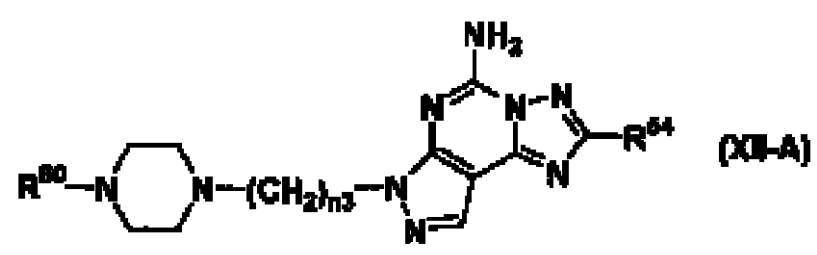
(23) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XVII):



(donde R^{76} representa hidrógeno, hidroxí, benziloxi, halógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir o alcoxi inferior substituido o sin substituir; R^{76} y R^{77} representan independientemente hidroxí, halógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir o alcoxi inferior substituido o sin substituir; R^{78} representa hidrógeno, carboxi, halógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir, alquenilo inferior substituido o sin substituir, alcanilo inferior substituido o sin substituir, alcoxicarbonilo inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir; R^{79} representa fenilo substituido o sin substituir, y $-C(=X^{11})-$ representa $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ o $-CH_2-$) (v.g. 4-hidroximetil-N-(4-metoxi-7-fenilbenzotiazol-2-il)benzamida), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

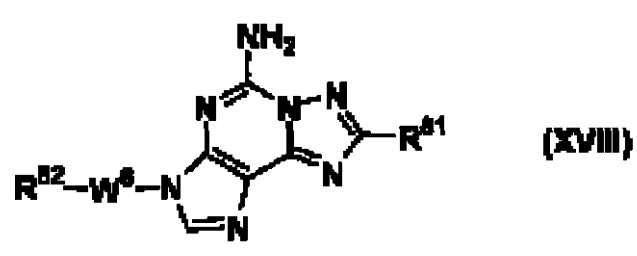
(24) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es (-)-(11S,2'R)- α -2-piperidinil-2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolinametanol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(25) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XII-A):



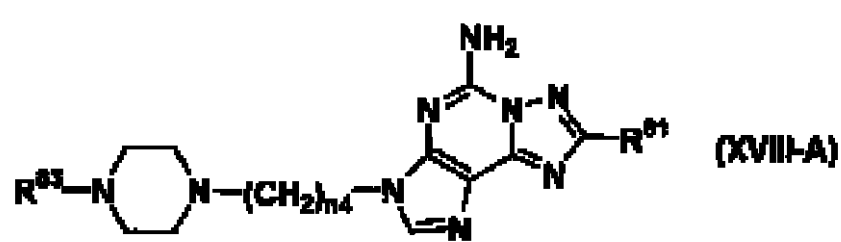
(donde R^{80} tiene el mismo significado que el definido anteriormente, $n3$ es un número entero de 1 a 4 y R^{80} representa arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir) (v.g., 5-amino-2-(2-furil)-7-(2-(4-[4-(2-metoxietoxy)fenil]piperazinil)-etil)pirazolo[4,3-c]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(26) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XVIII):



(donde R^{81} representa arilo substituido o sin substituir, cicloalquenoilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir, W^6 representa un enlace sencillo o $-C(-O)-$ y R^{82} representa alquilo inferior substituido o sin substituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(27) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XVIII-A):



(donde R^{61} tiene el mismo significado que el definido anteriormente, m es un número entero de 1 a 4 y R^{62} representa arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir) (v.g., 5-amino-2-(2-furil)-7-(2-{4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperazinil}etil)imidazo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(28) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de los puntos (1) a (27) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es el trastorno del pánico.

(29) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de los puntos (1) a (27) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es la agorafobia.

(30) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de los puntos (1) a (27) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es el trastorno obsesivo-compulsivo.

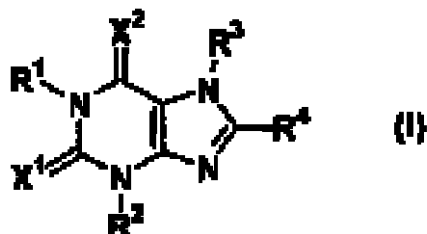
(31) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de los puntos (1) a (27) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es la fobia social.

(32) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de los puntos (1) a (27) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es el trastorno del estrés post-traumático.

(33) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de los puntos (1) a (27) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es la fobia específica.

(34) Un método de tratamiento de un trastorno

de ansiedad, consistente en administrar una cantidad efectiva de un derivado de xantina representado por la fórmula (I):



5

[donde R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquenoilo inferior o alquinilo inferior; R⁴ representa cicloalquilo, -(CH₂)_n-R⁵ (donde R⁵ representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-i)]

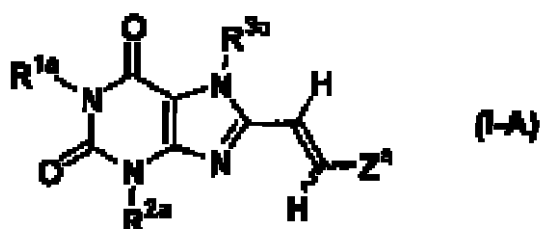
10



(donde Y¹ y Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), y X¹ y X² representan independientemente O o S], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

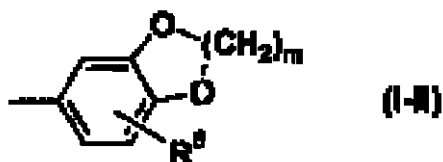
20

(35) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (34) anterior, donde el derivado de xantina es un compuesto representado por la fórmula (I-A):

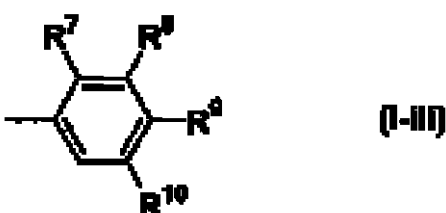


25

(donde R^{1c} y R^{2c} representan independientemente metilo o etilo, R^{3c} representa hidrógeno o alquilo inferior y Z^c representa la fórmula (I-ii)

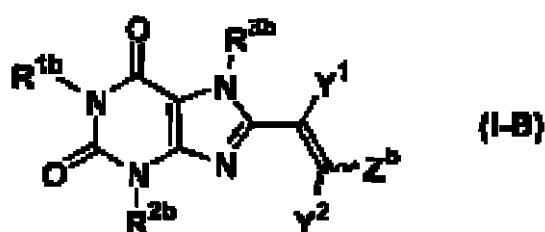


(donde R^6 representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino y m representa un número entero de 1 a 3) o la fórmula (I-iii)

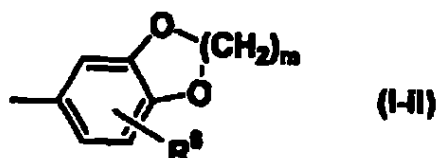


(donde al menos uno de R^7 , R^8 y R^9 representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R^{10} representa hidrógeno o alquilo inferior)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(36) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (34) anterior, donde el derivado de xantina es un compuesto representado por la fórmula (I-B):



(donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alquilenilo inferior o alquínilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o sin sustituir o la fórmula (I-ii)



(donde R^6 y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente), e Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(37) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (34) anterior, donde el derivado de xantina es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

(38) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según los puntos (34) a (37) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es el trastorno del pánico.

(39) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según los puntos (34) a (37) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es la agorafobia.

(40) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según los puntos (34) a (37) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es el trastorno obsesivo-compulsivo.

(41) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según los puntos (34) a (37) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es la fobia social.

(42) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según los puntos (34) a (37) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es el trastorno del estrés post-traumático.

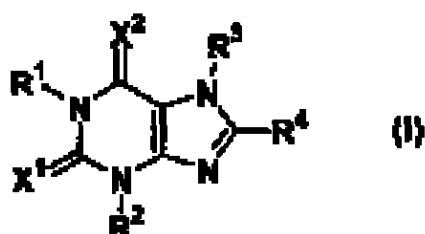
(43) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según los puntos (34) a (37) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es el trastorno de ansiedad generalizada.

(44) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según los puntos (34) a (37) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es la fobia específica.

(45) Un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad, consistente en administrar una cantidad efectiva de al menos un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} en combinación con un ansiolítico distinto del antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} a un paciente que lo necesite.

(46) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (45) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(47) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (45) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I):



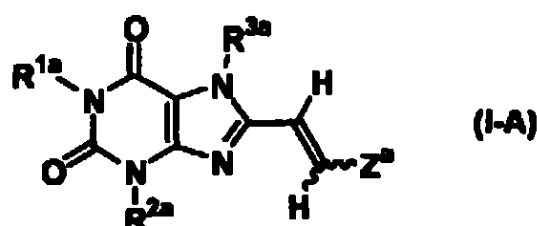
[donde R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquienilo inferior o alquinilo inferior; R^4 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n$, $-R^5$ (donde R^5 representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-i)]



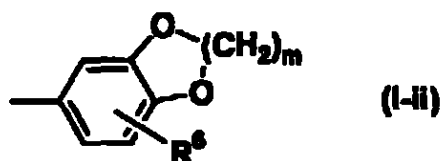
(donde Y^1 y Y^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), y X^1 y X^2 representan

independientemente O o S], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

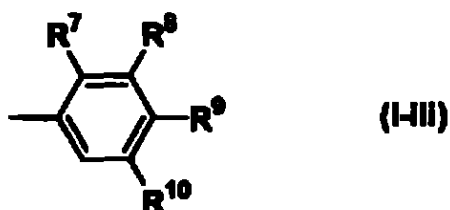
(48) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (45) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-A):



[donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo, R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior y Z^a representa la fórmula (I-ii)]

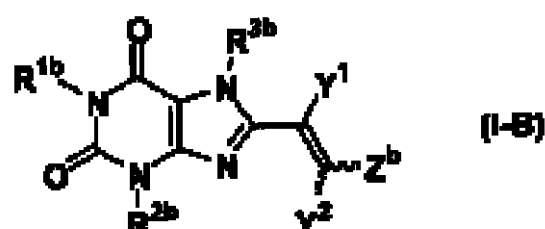


(donde R^6 representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitró o amino y m representa un número entero de 1 a 3) o fórmula (I-iii)

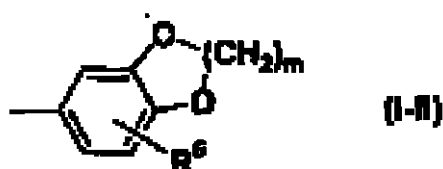


(donde al menos uno de R^7 , R^8 y R^9 representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R^{10} representa hidrógeno o alquilo inferior)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(49) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (45) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-B):



[donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alquienilo inferior o alquinilo inferior; R^{2b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o sin sustituir, o la fórmula (I-i)]



(donde Z^b y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente), e Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(50) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (45) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

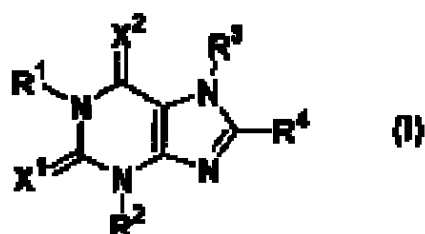
(51) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de los puntos (43) a (50) anteriores, donde el trastorno de ansiedad es el trastorno del pánico, la agorafobia, el trastorno obsesivo-compulsivo, la fobia social, el trastorno del estrés post-traumático, el trastorno de ansiedad generalizada o la fobia específica.

(52) Una composición consistente en un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} y un ansiolítico distinto del antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} .

(53) La composición según el punto (52) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(54) La composición según el punto (52) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I):

5



[donde R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquénilo inferior o alquinilo inferior; R^4 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (donde R^5 representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-1)]

10

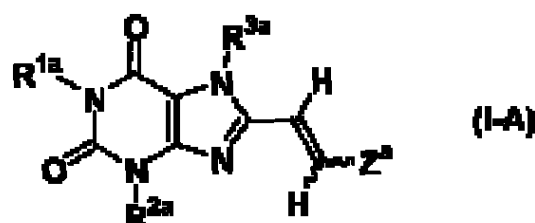


(donde Y^1 y Y^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo sustituido o sin sustituir, o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), y X^1 y X^2 representan independientemente O o S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

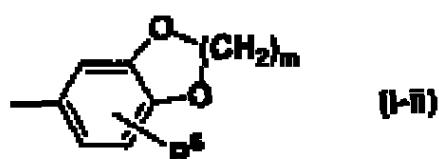
(55) La composición según el punto (52) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-A):

25



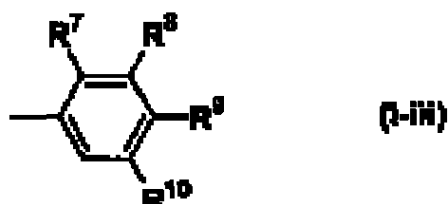
[donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo, R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior y Z^a representa la fórmula (I-ii)]

5



(donde R^6 representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino y m representa un número entero de 1 a 3) o la fórmula (I-iii)

10

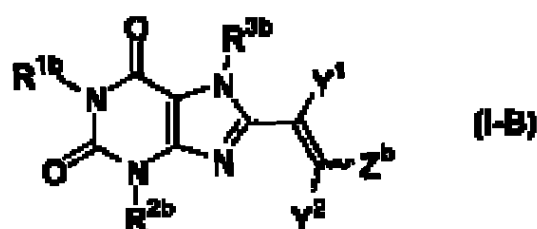


(donde al menos uno de R^7 , R^8 y R^9 representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R^{10} representa hidrógeno o alquilo inferior)], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

(56) La composición según el punto (52) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_2 es un compuesto representado por la fórmula (I-B):

20



[donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno,

propilo, butilo, alquienilo inferior o alquinilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo substituido o sin substituir o la fórmula (I-ii)



5

(donde R^6 y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente), e Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

(57) La composición según el punto (52) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15

(58) El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según el punto (1) anterior, donde el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de triazolopirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

(59) Un agente para tratar un trastorno de ansiedad seleccionado entre el grupo consistente en trastorno del pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno del estrés post-traumático y fobia específica, que incluye un compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

25

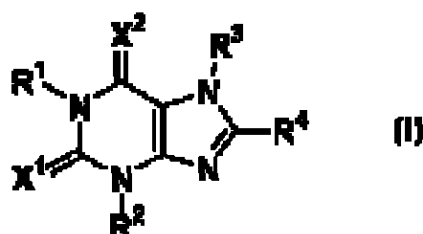
(60) El agente para tratar un trastorno de ansiedad según el punto (59) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

(61) El agente para tratar un trastorno de

ansiedad según el punto (59) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I):

5



[donde R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquínilo inferior; R⁴ representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (donde R⁵ representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-1)

10

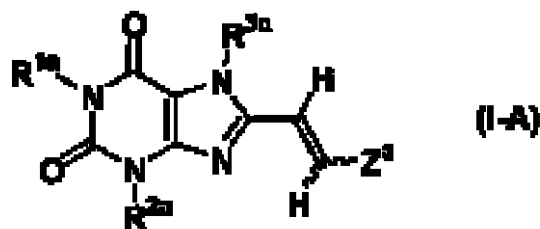


(donde Y¹ y Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), y X¹ y X² representan independientemente O o S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

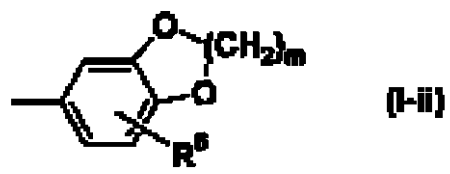
20

(62) El agente para tratar un trastorno de ansiedad según el punto (59) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-A):

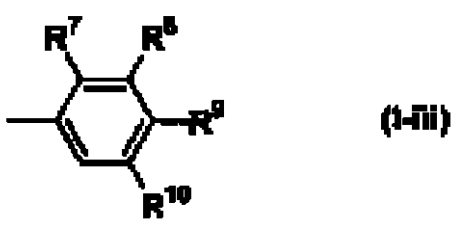
25



[donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo, R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior y Z⁴ representa la fórmula (I-ii)]

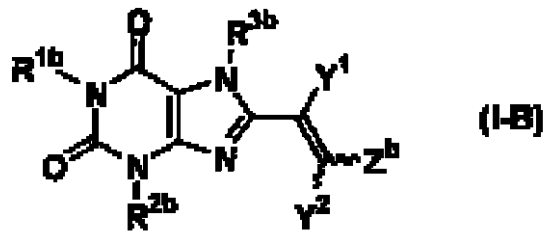


(donde R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino y m representa un número entero de 1 a 3) o la fórmula (I-iii)



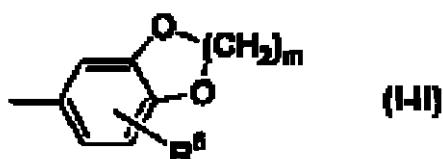
(donde al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo inferior)], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(63) El agente para tratar un trastorno de ansiedad según el punto (59) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-B):



{donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alquienilo inferior o alquinilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo substituido o sin substituir o la fórmula (I-ii)

5



{donde R^f y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente}, « Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

(64) El agente para tratar un trastorno de ansiedad según el punto (59) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

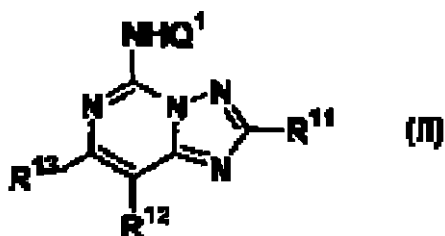
15

(65) El agente para tratar un trastorno de ansiedad según el punto (59) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de triazolopitimidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

(66) El agente para tratar un trastorno de ansiedad según el punto (59) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (II):

25

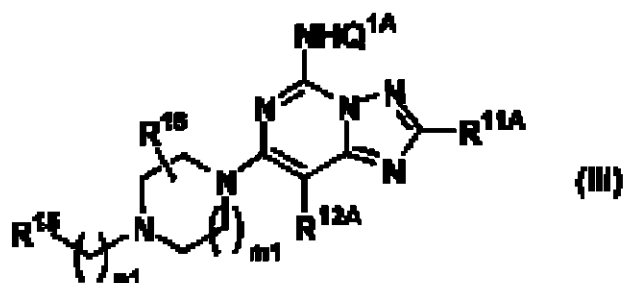


[donde R^{12} representa arilo substituido o sin substituir o

30

un grupo heterocíclico substituido o sin substituir; R^{12} representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir; R^{13} representa hidrógeno, halógeno o $-WR^{14}$ (donde W representa -O- o -S- y R^{14} representa alquilo inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir), y Q^1 representa hidrógeno o 3,4-dimetoxibencilo [v.g. 5-amino-7-(4-benzolpiperazinil)-2-(2-furil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

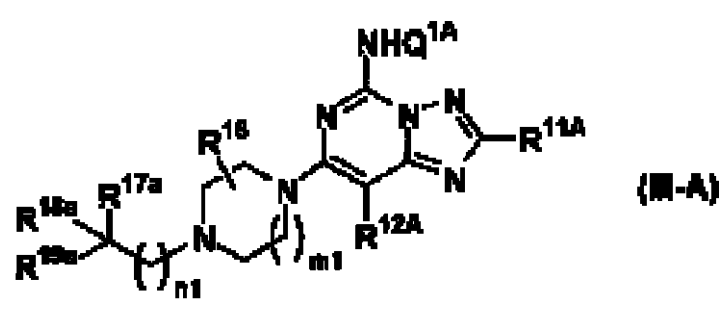
(67) El agente para tratar un trastorno de ansiedad según el punto (59) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (III):



donde R^{11A} representa arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; R^{12A} representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; m_1 y n_1 son independientemente un número entero de 0 a 4; Q^{1A} representa hidrógeno o 3,4-dimetoxibencilo; R^{15} representa hidrógeno, arilo substituido o sin substituir, un grupo heterocíclico substituido o sin substituir o $-CR^{17}R^{18}R^{19}$ (donde R^{17} , R^{18} y R^{19} representan independientemente hidrógeno, hidróxido, alquilo inferior substituido o sin substituir, alcoxil inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin

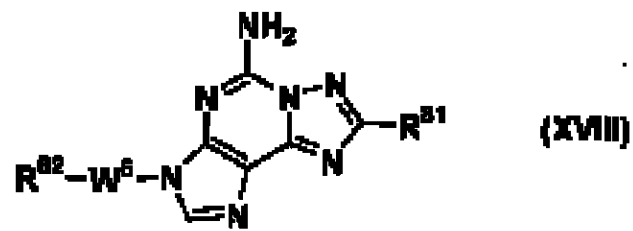
substituir; o R¹⁸ y R¹⁹ se combinan junto con un átomo de carbono adyacente para formar un anillo carbonado substituido o sin substituir; y R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno, hidroxil o alquilo inferior substituido o sin substituir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(68) El agente para tratar un trastorno de ansiedad según el punto (59) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (III-A):



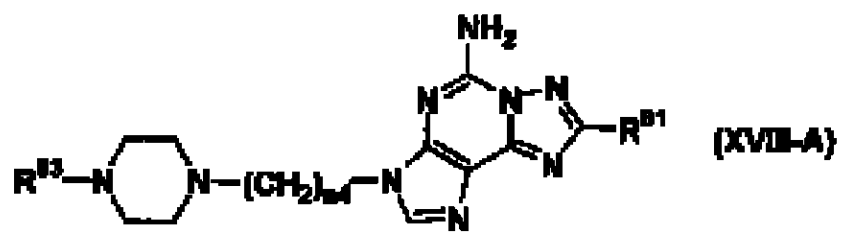
(donde Q^{1A}, R^{11a}, R^{12a}, R¹⁶, m1 y n1 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente; R^{17a} representa hidroxil, alquilo inferior hidroxilo-substituido, alcoxi inferior substituido o sin substituir o imidazo[1,2-a]piridilo, y R^{18a} y R^{19a} representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir o anillo substituido o sin substituir; o R^{18a} y R^{19a} se combinan junto con un átomo de carbono adyacente para formar un anillo carbonado substituido o sin substituir) (v.g. 5-amino-2-(2-furil)-7-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazinil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, y 5-amino-2-(2-furil)-7-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperazinil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(69) El agente para tratar un trastorno de ansiedad según el punto (59) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula



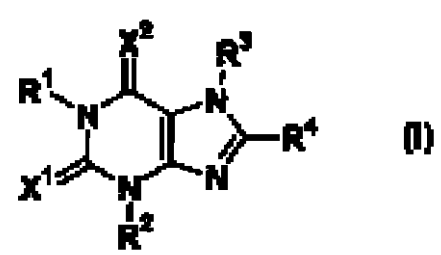
(donde R^{B1} representa arilo substituido o sin substituir, cicloalquenilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; W^B representa un enlace sencillo o $-C(=O)-$, y R^{B2} representa alquilo inferior substituido o sin substituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(72) El agente para tratar un trastorno de ansiedad según el punto (59) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XVIII-A):

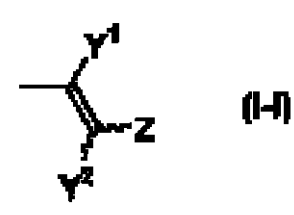


(donde R^{B1} tiene el mismo significado que el definido anteriormente; m es un número entero de 1 a 4 y R^{B3} representa arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir) (v.g., 5-amino-2-(2-furil)-7-(2-(4-[4-(2-metoxietoxy)fenil]piperazinil)-etil)imidazo[4,3-a]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(73) Un agente para tratar un trastorno de ansiedad, que incluye un derivado de xantina representado por la fórmula (I):



(donde R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquénilo inferior o alquinilo inferior; R⁴ representa cicloalquilo, -(CH₂)_n-R⁵ (donde R⁵ representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-1)



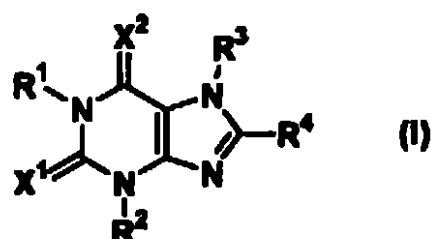
(donde Y¹ y Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), y X¹ y X² representan independientemente O o S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

(74) Uso de un compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad seleccionado entre el grupo consistente en trastorno del pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno del estrés post-traumático y fobia específica.

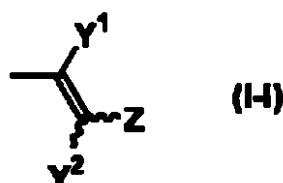
(75) El uso según el punto (74) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(76) El uso según el punto (74) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los

receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I):

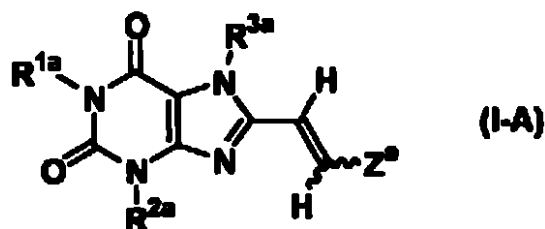


- 5 [donde R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquenoilo inferior o alquinilo inferior; R⁴ representa cicloalquilo, -(CH₂)_n-R⁵ (donde R⁵ representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y n es un número entero de 0 a
10 4) o la fórmula (I-i)



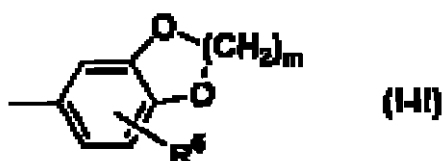
- (donde Y¹ y Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo
15 sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), y X¹ y X² representan independientemente O o S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- (77) El uso según el punto (74) anterior, donde
20 el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-A):

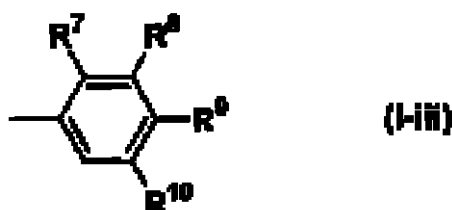


- 25 [donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o

etilo, R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior y Z^a representa la fórmula (I-ii)

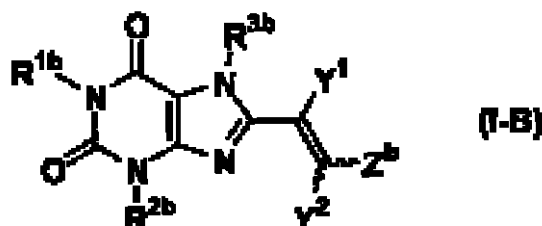


5 (donde R^4 representa hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitró o amino y m representa un número entero de 1 a 3) o la fórmula (I-iii)

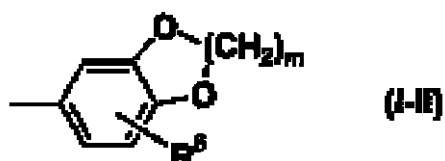


10 (donde al menos uno de R^7 , R^8 y R^9 representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R^{10} representa hidrógeno o alquilo inferior)], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (78) El uso según el punto (74) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-B):



20 (donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alquenoilo inferior o alquínilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido, o la fórmula (I-ii)

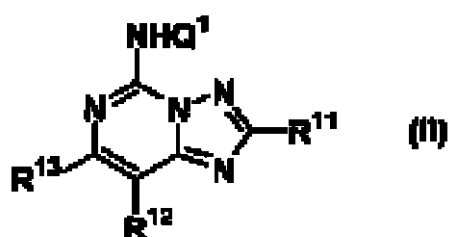


(donde R^0 y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente), e Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(79) El uso según el punto (74) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

(80) El uso según el punto (74) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de triazolopirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(B1) El uso según el punto (74) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (II):

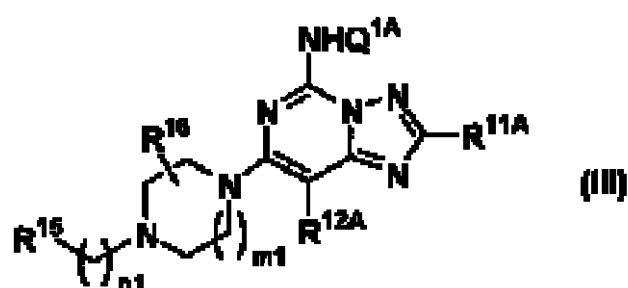


[donde R^{11} representa arilo substituido o sin substituir o un grupo heterociclico substituido o sin substituir; R^{12} representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o un grupo heterociclico substituido o sin substituir; R^{13} representa hidrógeno, halógeno o $-WR^{14}$ (donde W representa -O- o -S- y R^{14} representa alquilo inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o

sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir}, y Q^1 representa hidrógeno ó 3,4-dimetoxibencilo {v.g. 5-amino-7-(4-benzotripiperazínil)-2-(2-furil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(82) El uso según el punto (74) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2a} es un compuesto representado por la fórmula (III):

10

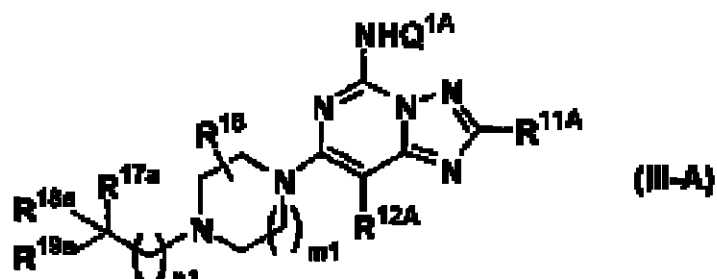


{donde R^{11A} representa arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; R^{12A} representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; m_1 y n_1 son independientemente un número entero de 0 a 4; Q^{1A} representa hidrógeno ó 3,4-dimetoxibencilo; R^{16} representa hidrógeno, arilo substituido o sin substituir, un grupo heterocíclico substituido o no substituido o $-CR^{17}R^{18}R^{19}$ (donde R^{17} , R^{18} y R^{19} representan independientemente hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior substituido o sin substituir, alcoxi inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir; o R^{18} y R^{19} se combinan junto con un átomo de carbono adyacente para formar un anillo carbonado substituido o sin substituir), y R^{15} representa hidrógeno, halógeno, hidroxil o alquilo inferior substituido o sin substituir}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

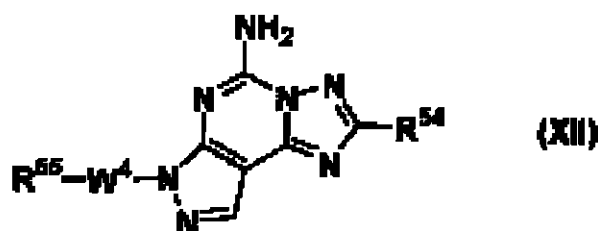
(83) El uso según el punto (74) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los

receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (III-A):



- 5 (donde Q^{1A} , R^{11A} , R^{12A} , R^{16} , $m1$ y $n1$ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente; R^{17a} representa hidroxilo, alquilo inferior hidroxilo-sustituido, alcoxi inferior sustituido o sin sustituir o imidazo[1,2-a]piridilo, y R^{18a} y R^{19a} representan
10 independientemente hidrógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir; o R^{18a} y R^{19a} se combinan junto con un átomo de carbono adyacente para formar un anillo carbonado sustituido o sin sustituir) (v.g. 5-amino-2-(2-furil)-7-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)piperazinil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina,
15 y 5-amino-2-(2-furil)-7-[4-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperazinil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

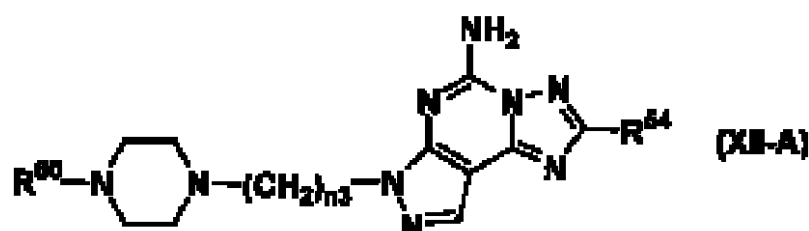
- (B4) El uso según el punto (74) anterior, donde
20 el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XII):



- 25 (donde R^{54} representa arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; m^4 representa un enlace

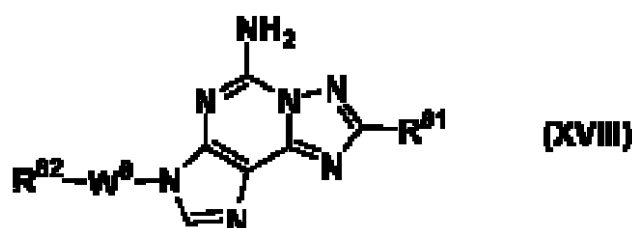
sencillo o $-C(=O)-$ y R^{55} representa alquilo inferior sustituido o sin sustituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(85) El uso según el punto (74) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XII-A):



(donde R^{60} tiene el mismo significado que el definido anteriormente, $n3$ es un número entero de 1 a 4 y R^{60} representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir) (v.g., 5-amino-2-(2-furil)-7-(2-{4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperazinil)-etil}pirazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidi-na), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

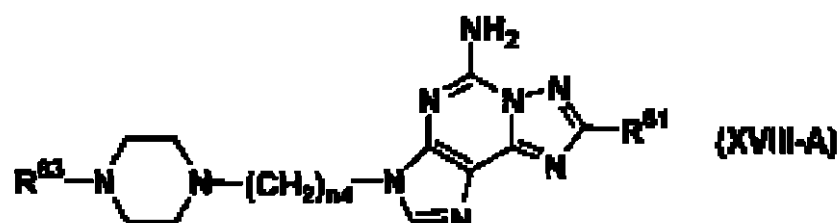
(86) El uso según el punto (74) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XVIII):



(donde R^{61} representa arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquénilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; W^6 representa un enlace sencillo o $-C(=O)-$, y R^{62} representa alquilo inferior sustituido o sin sustituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(87) El uso según el punto (74) anterior, donde el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2a} es un compuesto representado por la fórmula (XVIII-A);

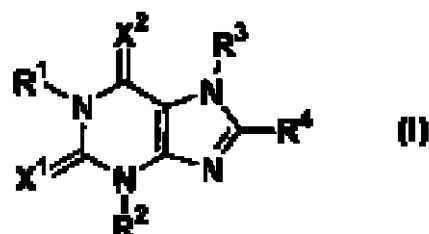
5



(donde R^{61} tiene el mismo significado que el definido anteriormente, m es un número entero de 1 a 4 y R^{63} representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir (v.g., 5-amino-2-(2-furil)-7-(2-(4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperazinil)-etil)imidazo[4,3-c]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(88) Uso de un derivado de xantina representado por la fórmula (I):

15



[donde R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquenoilo inferior o alquinilo inferior; R^4 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (donde R^5 representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-i);

20



25

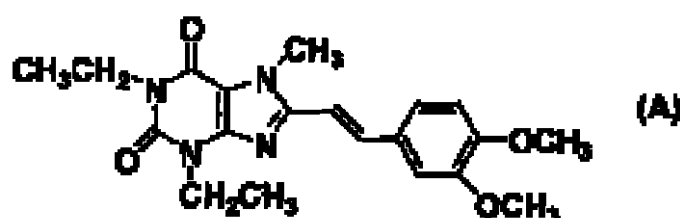
(donde Y^1 y Y^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y Z represente arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir), y X^1 y X^2 representan
5 independientemente O o S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad.

El trastorno de ansiedad incluye trastorno del pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia
10 social, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica y otros trastornos de ansiedad.

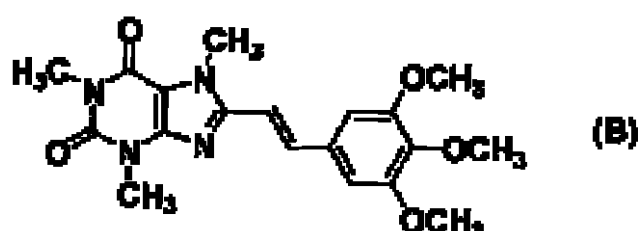
El antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} utilizado en el método de la presente invención no está
15 limitado, en la medida en que tenga actividad antagonista de los receptores A_{2A} , incluyendo derivados de xantina, derivados de triazolopirimidina, tales como derivados [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, derivados [1,2,4]triazolo[1,5-e]pirimidina, derivados pirazolo[4,3-c]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina y derivados imidazo-
20 [4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. La actividad antagonista de los receptores A_{2A} incluye actividad para inhibir, suprimir o provocar el cese de al menos una actividad biológica
25 mediada por la adenosina, por ejemplo, por unión a los receptores de adenosina A_{2A} , o interfiriendo con, o evitando, la unión de la adenosina al receptor. Como ejemplos de antagonistas conocidos del receptor de adenosina A_{2A} , se incluyen los compuestos descritos en
30 EE.UU. 5.484.920, EE.UU. 5.703.085, WO 92/06976, WO 94/01114, EE.UU. 5.565.460, WO 99/42711, WO 00/17201, WO 99/43678, WO 99/26627, WO 01/92264, WO 99/35147, WO 00/13682, WO 00/13681, WO 00/69464, WO 01/40230, WO 01/02409, WO 01/02400, EP 1054012, WO 01/62233, WO 01/17999,
35 WO 01/80893, WO 02/14282, WO 01/97786, WO 03/032996, WO 03/048163, WO 03/048164, WO 03/048165 o similares. Más específicamente, como ejemplos se incluyen compuestos

representados por las formulas antes descritas (I), (I-A),
(I-B), (II), (III), (III-A), (IV) a (XII), (XII-A), (XIII)
a (XVIII) o (XVIII-A), (-)-(11S,2'R)- α -2-piperidinil-2,3-
bis(tri-fluorometil)-4-quinolinametanol y sus sales
5 farmacéuticamente aceptables.

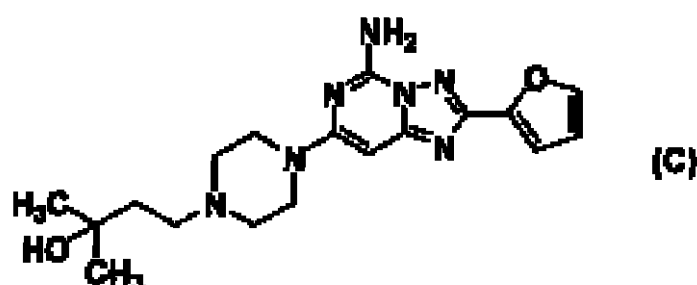
Un antagonista preferido de los receptores de
adenosina A_{2A} utilizado en el método de la presente
invención es la (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-diethyl-7-
metilxantina (a la que en adelante se hará referencia como
10 Compuesto A), mostrada a continuación.



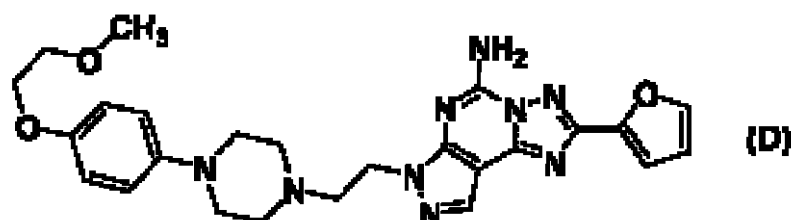
Otro antagonista preferido de los receptores de
adenosina A_{2A} utilizado en el método de la presente
15 invención es la (E)-1,3,7-trimetil-8-(3,4,5-trimetoxies-
tiril)xantina (a la que en adelante se hará referencia como
Compuesto B), mostrada a continuación.



20 Otro antagonista preferido de los receptores de
adenosina A_{2A} utilizado en el método de la presente
invención es la 5-amino-2-(2-furil)-7-[4-(3-hidroxi-3-
metilbutil)piperazinil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (a
la que en adelante se hará referencia como Compuesto C),
25 mostrada a continuación.



Otro antagonista preferido de los receptores de adenosina A_{2A} utilizado en el método de la presente invención es la 5-amino-2-(2-furil)-7-(2-(4-[4-(2-metoxi-
 5 ctoxi)fenil]piperazinil)etil)pirazolo[4,3-a]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina (a la que en adelante se hará referencia como Compuesto D), mostrada a continuación.



10 En la definición de cada grupo en la fórmula (I), (I-A), (I-B), (I-i), (I-ii), (I-iii), (II), (III), (III-A), (IV) a (XII), (XII-A), (XIII) a (XVIII) y (XVIII-A):

15 El alquilo inferior y el resto de alquilo inferior del alcoxi inferior, el alquilo inferior hidroxisustituido, el alcanilo inferior y el alcoxicarbonilo inferior incluyen grupos alquilo de cadena lineal o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,
 20 sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

El alquenilo inferior incluye grupos alquenilo de cadena lineal o ramificados de 2 a 8 átomos de carbono, tales como vinilo, alilo, metacrilo, crotilo, 3-butenilo,
 25 2-pentanilo, 4-pentanilo, 2-hexenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo y 2-octenilo.

El alquinilo inferior incluye grupos alquinilo de cadena lineal o ramificados de 2 a 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 de 3 a 8 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El cicloalquenilo incluye grupos cicloalquenilo de 4 a 8 átomos de carbono, tales como ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

El arilo incluye los que tienen de 6 a 14 átomos de carbono, tales como fenilo y naftilo.

Son ejemplo del heterocarilo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, piridazinonilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, cxcxadiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, 2-oxobenzimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, purinilo, dibenzofuranil e imidazo[1,2-a]piridil.

Son ejemplos del grupo heterocíclico piranilo, tiopirranilo, pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tiomorfolino, tiomorfolinilo, homopiperidino, homopiperidinilo, homopiperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxoxazolidinilo, oxadiazolinilo, oxolanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidrobenzofuranilo, oxopiperazinilo, oxopirrolidinilo, dioxolanilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, benzopirranilo, benzodihidropiranilo, perhidrodiazepinilo y perhidrodiazocinilo, además de los grupos

enumerados como ejemplos del heteroarillo.

El halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El anillo carbonado formado combinando A y los dos átomos de carbono adyacentes incluye los que tienen de
5 4 a 8 átomos de carbono y al menos un doble enlace, tales como ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

Son ejemplos del anillo heterocíclico formado combinando A y los dos átomos de carbono adyacentes pirrol,
10 pirano, tiopirano, piridina, tiazol, imidazol, pirimidina, triazina, indol, quinolina, benzotiazol, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrahidropirazina, tetrahydroquinolina y tetrahydroisoquinolina.

El anillo carbonado formado junto con el átomo
15 de carbono adyacente incluye cicloalcano y cicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, tal como ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

El alquilo inferior sustituido, el alcoxi inferior sustituido, el alcanolio inferior sustituido, el alcóxicarbonilo inferior sustituido, el alquénilo inferior sustituido y el alquínilo inferior sustituido tienen cada uno de 1 a 3 sustituyentes (A) independientemente
20 seleccionados. Son ejemplos de los sustituyentes (A) hidroxil, ciano, nitro, carboxil, carbonilo, amino, benzilo, fenoxil, halógeno, trifluorometil, trifluorometoxil, alcoxi inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquil, alcanolio inferior,
25 alcóxicarbonilo inferior, alquilamino inferior, di(alquil inferior)amino, arilo sustituido o sin sustituir y un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir. En los ejemplos de los sustituyentes (A), el resto alquilo del alcoxi inferior, el alcanolio inferior, el alcóxicarbonilo inferior, el alquilamino inferior y el di(alquil inferior)amino (dos restos alquilo inferior del di(alquil inferior)amino pueden ser iguales o diferentes) tienen el
30

mismo significado que el alquilo inferior definido anteriormente, y el halógeno, el cicloalquilo, el arilo y el grupo heterocíclico tienen los mismos significados que el halógeno, el cicloalquilo, el arilo y el grupo heterocíclico definidos anteriormente, respectivamente.

En los ejemplos de los sustituyentes (A), el alcoxi inferior sustituido tiene de 1 a 3 sustituyentes (a) independientemente seleccionados. Son ejemplos del sustituyente (a) hidroxí, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior sustituido, halógeno, amino, azido, carboxi y alcóxicarbonilo inferior. En los ejemplos del sustituyente (a), el resto alquilo inferior del alcoxi inferior y del alcóxicarbonilo inferior tiene el mismo significado que el alquilo inferior definido anteriormente y los dos restos alquilo inferior del alcoxi inferior-alcoxi inferior sustituido pueden ser iguales o diferentes y tienen cada uno el mismo significado que el alquilo inferior definido anteriormente, y el halógeno tiene el mismo significado que el halógeno definido anteriormente. En los ejemplos de los sustituyentes (A), el arilo sustituido y el grupo heterocíclico sustituido tienen cada uno de 1 a 3 sustituyentes (B) independientemente seleccionados mencionados a continuación.

El arilo sustituido, el naftilo sustituido, el fenilo sustituido, el anillo heterocíclico sustituido, el heteroarilo sustituido, el cicloalquilo sustituido, el cicloalqueno sustituido, el anillo carbonado sustituido formado combinando A y los dos átomos de carbono adyacentes, el anillo heterocíclico sustituido formado combinando A y los dos átomos de carbono adyacentes y el anillo carbonado sustituido formado junto con el átomo de carbono adyacente tienen cada uno de 1 a 4 sustituyentes (B) independientemente seleccionados. Son ejemplos de los sustituyentes (B) hidroxí, nítro, amino, carboxi, sulfo, trífucrometilo, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior sustituido o sin sustituir, alquilamino inferior, di(alquil

inferior)amino, arilo substituido o sin substituir, ariloxi, aralquilo, aralquiloxi, alcanóilo inferior, alcanóiloxi inferior, aroilo, aroiloxi, alcanóiloxi aril-substituido, alcoxycarbonilo inferior, alquilcarbamoilo inferior, di(alquil inferior)carbamoilo, alcoxisulfonilo inferior, alquilsulfamoilo inferior y di(alquil inferior)sulfamoilo. En los ejemplos de los substituyentes (B), el alquilo inferior y el resto alquilo del alcoxí inferior, del alquilamino inferior, del di(alquil inferior)amino, del alcanóilo inferior, del alcanóiloxi inferior, del alcoxycarbonilo inferior, del alquilcarbamoilo inferior, del di(alquil inferior)carbamoilo, del alcoxisulfonilo inferior, del alquilsulfamoilo inferior y del di(alquil inferior)sulfamoilo tienen el mismo significado que el alquilo inferior definido anteriormente; el arilo y el resto arilo del ariloxi tienen el mismo significado que el arilo antes definido; el halógeno, el alquenoilo inferior y el alquinilo inferior tienen los mismos significados que el halógeno, el alquenoilo inferior y el alquinilo inferior antes definidos, respectivamente; y los dos restos alquilo inferior del di(alquil inferior)amino, del di(alquil inferior)carbamoilo y del di(alquil inferior)sulfamoilo pueden ser iguales o diferentes. En los ejemplos de los substituyentes (B), el aralquilo y el resto aralquilo del aralquiloxi incluyen los que tienen de 7 a 15 átomos de carbono, tales como bencilo, fenetilo, benzhidrilo y naftilmétilo; el resto alquilo aril-substituido del alcanóiloxi aril-substituido incluye bencilo y fenetilo; y el aroilo y el resto aroilo del aroiloxi incluyen benzóilo y naftóilo. En los ejemplos de los substituyentes (B), el alcoxí inferior substituido y el arilo substituido tienen cada uno de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados entre los ejemplos de los substituyentes (a) antes mencionados.

El amino substituido y el carbamoilo substituido tienen cada uno 1 ó 2 substituyentes (C) independientemente seleccionados. Son ejemplos de los

substituyentes (C) alquilo inferior substituido o sin substituir y alcoxi inferior substituido o sin substituir. En los ejemplos de los substituyentes (C), el alquilo inferior y el resto alquilo del alcoxi inferior tienen el mismo significado que alquilo inferior definido anteriormente. En los ejemplos de los substituyentes (C), el alquilo inferior substituido y el alcoxi inferior substituido tienen cada uno de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados entre los ejemplos de los substituyentes (a) mencionados anteriormente.

En adelante, se hará referencia a los compuestos representados por las fórmulas (I), (I-A), (I-B), (II), (III), (III-A), (IV) a (XII), (XII-A), (XIII) a (XVIII) y (XVIII-A) como Compuestos (I), (I-A), (I-B), (II), (III), (III-A), (IV) a (XII), (XII-A), (XIII) a (XVIII) y (XVIII-A), respectivamente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los Compuestos (I), (I-A), (I-B), (II), (III), (III-A), (IV) a (XII), (XII-A), (XIII) a (XVIII) y (XVIII-A) incluyen sales de adición de ácidos, sales metálicas, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas y sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, sulfato, nitrato y fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos, tales como acetato, maleato, fumarato y citrato; las sales metálicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio y sal de potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales 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 aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición con morfolina o piperidina; y las sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición con lisina, glicina o fenilalanina.

El ansiolítico distinto del antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} usado en el método de la presente invención no está limitado, en la medida en que tenga actividad ansiolítica. Como ejemplos del ansiolítico, se incluyen inhibidores de la recaptación de triptamina, tales como buspirona, sertralina, paroxetina, nefazodona y fluxetina; agonistas de los receptores del GABA, tales como benzodiazepinas (v.g. diazepam, tofisopam, alprazolam y flutopazepam); antagonistas de los factores de liberación de corticotropinas, tales como la pivagabina; e inhibidores de la MAO, tales como la amisulprida.

La producción de los Compuestos (I), (I-A), (I-B), (II), (III), (III-A), (IV) a (XII), (XII-A), (XIII) a (XVIII) y (XVIII-A) y sus sales farmacéuticamente aceptables puede ser llevada a cabo fácilmente quienes tienen conocimientos ordinarios en esta técnica, según evidencian las enseñanzas de las patentes EE.UU., PCT o publicaciones de solicitudes de patentes Europeas antes mencionadas, o similar.

Las composiciones farmacéuticas para administración según la presente invención consisten en al menos un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} como principio(s) activo(s) eventualmente combinado con soporte(s) farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones pueden ser administradas por cualquier medio que consiga sus fines pretendidos. Las cantidades y los regímenes para la administración de las composiciones farmacéuticas pueden ser fácilmente determinados por quienes tienen conocimientos ordinarios en la técnica en el tratamiento de pacientes que sufren de trastornos de ansiedad.

Las composiciones farmacéuticas aquí descritas pueden ser administradas por cualquier método adecuado, incluyendo, sin limitación, la vía oral, intranasal, intrapulmonar, parenteral, tal como subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal, intraduodenal, transdérmica o bucal.

La dosificación administrada es una cantidad efectiva y depende de la edad, de la salud y del peso del paciente, del tipo de tratamiento previo o concomitante, de haberlo, de la frecuencia de tratamiento y de la naturaleza del efecto deseado. Se tienen en cuenta típicamente varios factores al determinar una dosificación apropiada. Estos factores incluyen la edad, el sexo y el peso del paciente, la condición que esté siendo tratada, la gravedad de la condición y la forma del fármaco que se esté administrando.

Una "cantidad efectiva" es la cantidad suficiente para obtener un resultado clínico beneficioso o deseado. Se puede administrar una cantidad efectiva en una o más dosis.

Los antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} pueden ser preferiblemente administrados en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 20,0 mg por kilogramo de peso corporal. Es más preferible un margen de dosificación de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal. Como los antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} usados en la presente invención se aclorarán eventualmente del torrente sanguíneo, está indicada y se prefiere la re-administración de las composiciones farmacéuticas.

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

En términos de tratamiento, una cantidad efectiva es la cantidad que resulta suficiente para paliar,

mejorar, estabilizar, revertir o enlentecer la progresión de la enfermedad o trastorno, o para reducir de algún otro modo las consecuencias patológicas de la enfermedad o trastorno. La cantidad efectiva es generalmente determinada por el médico según cada caso y está dentro de los conocimientos de un experto en la técnica.

Además del (de los) principio(s) activo(s), las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden contener también un soporte farmacéuticamente aceptable adecuado que facilite el procesamiento del (de los) principio(s) activo(s) en una preparación farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, las preparaciones, particularmente aquellas preparaciones que pueden ser administradas por vía oral y que pueden ser usadas para el tipo preferido de administración, tales como tabletas, grageas o cápsulas, y también las preparaciones que pueden ser administradas por vía rectal, tales como supositorios, así como soluciones adecuadas para administración por inyección o administración oral, contienen de aproximadamente un 0,1 a un 99 por ciento, preferiblemente de aproximadamente un 20 a un 85 por ciento, de principio(s) activo(s), junto con el excipiente. Se pueden preparar preparaciones líquidas, por ejemplo, disolviendo o dispersando el principio(s) activo(s) en un excipiente líquido, tal como agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol o etanol. Las composiciones farmacéuticas pueden contener también otro(s) agente(s) medicinal(es), agente(s) farmacéutico(s), soporte(s) o sustancia(s) auxiliar(es), tales como agente(s) humectante(s) o emulsor(es) o agente(s) tamponante(s) del pH.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención son administradas mediante un modo apropiado para la forma de composición. Como vías típicas, se incluyen la subcutánea, la intramuscular, la intraperitoneal, la intradérmica, la oral, la intranasal y la intrapulmonar (es decir, por aerosol). Las composiciones farmacéuticas según la presente invención para uso humano

son típicamente administradas por vía oral.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral, intranasal o tópica pueden ser suministradas en forma sólida, semisólida o líquida, incluyendo tabletas, cápsulas, polvos, líquidos y suspensiones. Las composiciones farmacéuticas para inyección pueden ser suministradas como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones o como formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección. Para administración a través del tracto respiratorio, una composición farmacéutica preferida es una que proporcione un aerosol sólido, en polvo o líquido cuando se use con un dispositivo aerosolizador apropiada. Aunque no es necesario, las composiciones farmacéuticas son preferiblemente suministradas en formas de dosificación unitaria adecuada para la administración de una cantidad precisa. La presente invención también contempla formas de liberación lenta o de liberación mantenida, mediante las cuales se proporcionan niveles relativamente consistentes del (de los) principio(s) activo(s) a lo largo de un período prolongado.

Los antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} pueden ser administrados de un modo compatible con la formulación de la dosificación y en una cantidad tal que sea terapéuticamente efectiva. Las dosificaciones sistémicas dependen de la edad, del peso y de las condiciones del paciente y de la vía de administración.

Las composiciones farmacéuticas útiles en los métodos según la presente invención son fabricadas de un modo conocido. La preparación de las composiciones farmacéuticas es llevada a cabo según procedimientos generalmente aceptados para la preparación de preparaciones farmacéuticas [v.g., Remington's Pharmaceutical Sciences 18ª Edición (1990), E. W. Martin ed., Mack Publishing Co., Pa]. Dependiendo del uso pretendido y del modo de administración, puede ser deseable procesar aún más el principio activo en la preparación de las composiciones

farmacéuticas. Un procesamiento adecuado puede incluir la esterilización, la mezcla con componentes apropiados no tóxicos y que no interfieran, la división en unidades de dosis y la introducción en un dispositivo de liberación.

- 5 Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden ser obtenidas combinando el(los) principio(s) activo(s) con excipiente(s) sólido(s), eventualmente triturando la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agente(s) auxiliar(es) adecuado(s), si se desca o es necesario, para obtener
10 tabletas.

- Como excipientes adecuados, se incluyen rellenanates, tales como sacáridos, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; derivados de celulosa; compuestos de zinc y/o fosfatos de calcio, tales como
15 fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato de calcio; ligantes, tales como pasta de almidón, usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata; gelatina; tragacanto, y/o polivinilpirrolidona.

- 20 Como agentes auxiliares, se incluyen agentes reguladores del flujo y lubricantes, tales como sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo y/o polietilenglicol. Las tabletas, capsulitas o núcleos de cápsulas son provistos de revestimientos adecuados, los
25 cuales, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, se pueden usar soluciones concentradas de sacáridos, que pueden contener eventualmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca o solventes o mezclas de
30 solventes orgánicos adecuados. Con objeto de producir revestimientos resistentes a los jugos gástricos, es decir, revestimientos entéricos, se usan soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se
35 pueden añadir tintes o pigmentos a las tabletas o revestimientos, por ejemplo, para identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de principios activos.

Otras composiciones farmacéuticas que pueden ser usadas por vía oral incluyen cápsulas ajustables por empuje hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas ajustables por empuje pueden contener el(los) principio(s) activo(s) en forma de gránulos, que pueden ser mezclados con rellenan(s) tal(es) como lactosa, ligantes tales como almidones y/o lubricante(s) tal(es) como talco o estearato de magnesio y eventualmente estabilizador(es). En las cápsulas blandas, el(los) principio(s) activo(s) es(son) preferiblemente disuelto(s) o suspendido(s) en un líquido adecuado, tal como aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden añadir estabilizador(es).

Cuando el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es usado en combinación con un ansiolítico distinto del antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} en el método de tratamiento de un trastorno de ansiedad, consistente en administrar una cantidad efectiva de al menos un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} en combinación con un ansiolítico distinto del antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} de la presente invención, el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} y el ansiolítico distinto del antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} pueden ser administrados a un paciente que lo necesite como una sola preparación o como una combinación de varias preparaciones, siempre que ambos principios activos se formulen en una preparación, y es preferible una combinación de más de dos preparaciones. Además, cuando se usan el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} y el ansiolítico distinto del antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} o se administran como una combinación de varias preparaciones, estas preparaciones pueden ser usadas o administradas simultáneamente o por separado en un momento diferente.

Cuando el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} y el ansiolítico distinto del antagonista de

los receptores de adenosina A_{2A} son administrados como una combinación de varias preparaciones, por ejemplo, el primer componente (a) consistente en el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} y el segundo componente (b) consistiente en el ansiolítico distinto del antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} pueden ser formulados independientemente en una preparación para preparar un kit para el tratamiento y administrados usando el kit con el mismo objeto por la misma vía o por vías diferentes, simultáneamente o por separado en un tiempo diferente.

Como ejemplos del kit, se incluyen los que incluyen el contenido y más de dos recipientes (por ejemplo, un vial o una bolsa), que no están limitados en cuanto a material, forma o similar en la medida en que no causen deterioro de los ingredientes, que son el contenido, debido a la temperatura externa o a la luz durante el almacenamiento, a elución de los ingredientes químicos del recipiente y similares, y que estén en una forma que permita que el anterior primer componente y segundo componente, que son el contenido, sean administrados por vías diferentes (por ejemplo, un tubo o similar) o por la misma vía. Más específicamente, como ejemplos del kit se incluyen el kit de tabletas, inyección o similares.

Los siguientes Ejemplos de Ensayo no limitativos dan una mayor ilustración de la presente invención. Todas las referencias aquí citadas son aquí incorporadas a modo de referencia.

Ejemplo de Ensayo 1: Prueba del tablero con agujeros en el ratón

El método siguió el descrito en Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 147, 372-387 (1964), con una ligera modificación.

Se puso a los ratones individualmente sobre un tablero cuadrado (35 x 35 cm) elevado 60 cm por encima del suelo, que contenía 16 agujeros igualmente espaciados (25 mm de diámetro). Se contó el número de veces que introducían la cabeza durante una prueba de 5 minutos.

Se administró el compuesto de ensayo o vehículo por vía oral 60 minutos antes de la prueba.

Resultados:

La Tabla 1-A muestra el efecto del Compuesto A en la Prueba del Tablero con Agujeros en el ratón.

El Compuesto A aumentó significativamente el número de veces que introducían la cabeza (+63%) y los cuadrantes en los que entraron (+92%) a 3 mg/kg.

Los datos fueron analizados comparando el resultado de un grupo de ensayo con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no apareada.

Tabla 1-A

TRATAMIENTO (mg/kg) p.o. -60 min.	NÚMERO DE INMERSIONES DE CABEZA			NÚMERO DE ENTRADAS EN LOS 4 CUADRANTES		
	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	28,6 ± 2,4	.	-	12,7 ± 0,8	-	-
Compuesto A (3)	46,7 ± 3,2***	0,000	+63%	24,4 ± 1,7***	0,000	+92%

***: p < 0,001.

La Tabla 1-B muestra el efecto del Compuesto B en la Prueba del Tablero con Agujeros en el ratón. El Compuesto B aumentó significativamente el número de veces que introdujeron la cabeza (+45%) a 3 mg/kg.

Los datos fueron analizados comparando el resultado de un grupo de ensayo con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no apareada.

Tabla 1-B

TRATAMIENTO (mg/kg) p.o. -60 min.	NÚMERO DE INMERSIONES DE CABEZA		
	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	30,2 ± 3,9	-	-
Compuesto B (3)	43,9 ± 4,2*	0,0315	+45%

*: $p < 0,05$.

5 La Tabla 1-C muestra el efecto del Compuesto C en la Prueba del Tablero con Agujeros en el ratón.

El Compuesto C aumentó significativamente el número de veces que introdujeron la cabeza (+55%) a 10 mg/kg.

10 Los datos fueron analizados comparando el resultado de un grupo de ensayo con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no apareada.

Tabla 1-C

TRATAMIENTO (mg/kg) p.o. -60 min.	NÚMERO DE INMERSIONES DE CABEZA		
	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	30,2 ± 3,9	-	-
Compuesto C (10)	46,9 ± 3,4**	0,0074	+55%

15

** : $p < 0,01$.

Ejemplo de Ensayo 2: Prueba de enterramiento de canicas en el ratón

20 El método siguió el descrito en Eur. J. Pharmacol., 126, 223-229 (1986), con una ligera modificación.

Los ratones expuestos a un objeto novedoso (canicas) tienden a enterrarlo en el recubrimiento de serrin del suelo.

5 Los ratones fueron individualmente colocados en jaulas de plástico transparente con 25 canicas coloreadas (1,5 cm de diámetro) sobre 5 cm de suelo de serrin. Se cubrió la jaula con una jaula similar dada la vuelta.

Se contó el número de canicas cubiertas por serrin (50% o más) al final de una prueba de 30 minutos.

10 Se administró el compuesto de ensayo o vehículo por vía oral 60 minutos antes de la prueba.

Resultados:

La Tabla 2-A muestra el efecto del Compuesto A en la Prueba de Enterramiento de Canicas en el ratón.

15 El Compuesto A redujo significativamente el número de canicas enterradas a 3 mg/kg (-50%).

Los datos fueron analizados comparando el resultado de grupos tratados con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no apareada.

20

Tabla 2-A

TRATAMIENTO (mg/kg)	NÚMERO DE CANICAS CUBIERTAS POR SERRÍN		
	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
p.o. -60 min.			
Vehículo	20,9 ± 1,4	-	-
Compuesto A (3)	10,5 ± 2,9**	0,004	-50%

** : p < 0,01.

25 La Tabla 2-B muestra el efecto del Compuesto B en la Prueba de Enterramiento de Canicas en el ratón.

El Compuesto B redujo significativamente el número de canicas cubiertas por serrin (-55%) a 3 mg/kg.

Los datos fueron analizados comparando el

resultado de grupos tratados con el de un grupo control de
vehículo usando una prueba t de Student no apareada.

Tabla 2-B

TRATAMIENTO (mg/kg) p.o. -60 min.	NÚMERO DE CANICAS CUBIERTAS POR SERRÍN		
	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	20,6 ± 1,1	-	-
Compuesto B (3)	9,3 ± 1,9***	0,0001	-55%

***: $p < 0,001$

5 La Tabla 2-C muestra el efecto del Compuesto C en la Prueba de Enterramiento de Canicas en el ratón.

El Compuesto C redujo el número de canicas cubiertas por serrín (-17%) a 10 mg/kg.

10 Los datos fueron analizados comparando el resultado de grupos tratados con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no apareada.

Tabla 2-C

TRATAMIENTO (mg/kg) p.o. -60 min.	NÚMERO DE CANICAS CUBIERTAS POR SERRÍN		
	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	20,9 ± 1,1	-	-
Compuesto C (10)	17,0 ± 1,6	0,08	-17%

15 Ejemplo de Ensayo 3: Indefensión aprendido en la rata

El método siguió el descrito en J. Exp. Psychol., 74, 1-9 (1967), con una ligera modificación.

Se dio un precondicionamiento con choque

eléctrico inevitable en los pies individualmente a cada rata en la caja de lanzadera el día 1. Un generador de choque de corriente constante (1,3 mA) administró choques revueltos inevitables al suelo de la rejilla durante un periodo de precondicionamiento de 50 minutos. También se puso a las ratas control individualmente en una cámara idéntica durante 50 minutos, pero no se dio ningún choque. Se realizaron una sesión de entrenamiento de evitación condicionada (FR1: vibrador 10 segundos, choque de pies de 0,6 mA; 5 segundos, tiempo de intervalo; 10 segundos/prueba, 15 pruebas de escape) y una sesión de ensayo (FR2: 0,6 mA de choque de pies; 10 segundos, tiempo de intervalo; 0,5 segundos, 0,6 mA de choque de pies; 10 segundos, tiempo de intervalo; 15 segundos/prueba, 15 pruebas) el día 2 consecutivamente. La sesión FR1 consistía en 15 pruebas, durante las cuales una única respuesta de lanzadera finalizó el choque y las ratas aprendieron cómo escapar de los choques. La sesión FR2 posterior consistía en 15 pruebas, durante las cuales cada rata tenía que cruzar desde un lado de la caja de lanzadera hasta el otro y luego cruzaba de regreso para finalizar el choque. El choque (0,6 mA) finalizaba automáticamente en una prueba cuando no cumplía el requerimiento de respuesta apropiada en 20 segundos desde el establecimiento del choque.

Se administró el compuesto de ensayo o el vehículo por vía oral 60 minutos antes de la prueba.

Se calculó la razón de respuesta de escape a partir de la fórmula siguiente.

$$\text{Razón de respuesta de escape (\%)} = \frac{\text{Número de respuestas exitosas de escape}}{15} \times 100$$

La razón de respuesta entre pruebas es calculada a partir de la fórmula siguiente.

$$\text{Razón de respuesta entre pruebas (\%)} = \frac{\text{Número de cruces de la lanzadera durante el periodo}}{\text{entre pruebas}/15} \times 100$$

Resultados:

La Figura 1 muestra el efecto del Compuesto A

en la Prueba de Indefensión Aprendida en la rata.

Los datos fueron analizados comparando el resultado de un grupo de ensayo con el de un grupo control de vehículo usando una prueba de Steel.

5 El Compuesto A revirtió de un modo dosis-dependiente la incapacidad de escapar a 1,25 mg/kg y más con un simple tratamiento, pero no aumentó los cruces entre pruebas.

10 Ejemplo de Ensayo 4: Prueba del laberinto elevado en forma de signo más en la rata

El método siguió el descrito en Naunyn. Schmied. Arch. Pharmacol., 327, 1-5 (1964), con una ligera modificación.

15 El laberinto consistía en 4 brazos de igual longitud y anchura (50 x 10 cm) dispuestos en forma de un signo más (+). Dos brazos enfrentados estaban encerrados por paredes de 40 cm de alto (brazos cerrados). Los otros 2 brazos no tenían paredes (brazos abiertos). El laberinto estaba elevado 50 cm por encima del suelo. Se puso una rata
20 en el centro del laberinto en forma de más y se la dejó explorar durante 5 minutos. Se registró el número de entradas en los brazos abiertos y cerrados y el tiempo empleado en los brazos abiertos.

25 Se administró el compuesto de ensayo o el vehículo por vía oral 60 minutos antes de la prueba, respectivamente.

Resultados:

30 La Tabla 3-A muestra el efecto del Compuesto A en la Prueba del Laberinto Elevado en Forma de Signo Más en la rata.

El Compuesto A aumentó significativamente el número de entradas en los brazos abiertos (+184%) y el tiempo empleado en los brazos abiertos (+268%) a 3 mg/kg.

35 Los datos fueron analizados comparando el resultado de un grupo tratado con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no apareada.

Tabla 3-A

TRATAMIENTO (mg/kg) pu -60 min.	BRAZOS ABIERTOS					
	NÚMERO DE ENTRADAS			TIEMPO EMPLEADO (seg.)		
	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	1,9 ± 0,3	-	-	38,9 ± 7,7	-	-
Compuesto A (3)	5,4 ± 0,7***	<0,001	+184%	143 ± 20,9***	<0,001	+268%

***: p < 0,001.

La Tabla 3-B muestra el efecto del Compuesto B en la Prueba del Laberinto Elevado en Forma de Signo Más en la rata.

El Compuesto B aumentó significativamente el número de entradas en los brazos abiertos (+222%) y el tiempo empleado en los brazos abiertos (+505%) a 1 mg/kg.

Los datos fueron analizados comparando el resultado de un grupo tratado con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no apareada.

Tabla 3-B

TRATAMIENTO (mg/kg) po -60 min.	BRAZOS ABIERTOS					
	NÚMERO DE ENTRADAS			TIEMPO EMPLEADO (seg.)		
	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	1,8 ± 0,0	-	-	15,6 ± 8,1	-	-
Compuesto B (1)	5,8 ± 0,8''	0,0042	+222%	94,4 ± 15,2'''	<0,001	+505%

: p < 0,01, *: p < 0,001.

5 La Tabla 3-C muestra el efecto del Compuesto C en la Prueba del Laberinto Elevado en Forma de Signo Más en la rata.

 El Compuesto C aumentó el número de entradas en los brazos abiertos (+83%) y el tiempo empleado en los
10 brazos abiertos (+109%) a 30 mg/kg.

 Los datos fueron analizados comparando el resultado de un grupo tratado con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no apareada.

Tabla 3-C

15

TRATAMIENTO (mg/kg) po -60 min.	BRAZOS ABIERTOS					
	NÚMERO DE ENTRADAS			TIEMPO EMPLEADO (seg.)		
	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	2,3 ± 0,5	-	-	26,4 ± 6,6	-	-
Compuesto C (30)	4,2 ± 0,8	0,0503	+83%	55,2 ± 10,7'	0,0245	+109%

*: $p < 0,05$.

Ejemplo de Ensayo 5: Prueba de interacción social en la rata

El método siguió el descrito en Br. J. Pharmacol., 62, 19-24 (1978), con una ligera modificación.

Se pusieron dos ratas machos en esquinas opuestas de un ruedo abierto por arriba (50 x 50 x 50 cm) y se dejó que interaccionaran entre sí. Se registró el tiempo empleado en interacción social activa (es decir, en olerse, seguirse, acicalarse, montarse o arrastrarse por debajo o por encima del compañero) durante una sesión de 10 minutos.

Se administró el compuesto de ensayo o vehículo por vía oral 60 minutos antes de la prueba, recibiendo cada rata de la misma pareja el mismo tratamiento.

Resultados:

La Tabla 4-A muestra el efecto del Compuesto A en la Prueba de Interacción Social en la rata.

El Compuesto A aumentó significativamente el tiempo empleado en interacción social en un 57% a 3 mg/kg.

Los datos fueron analizados comparando el resultado de un grupo tratado con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no pareada

Tabla 4-A

TRATAMIENTO (mg/kg) po -60 min.	TIEMPO EMPLEADO EN INTERACCIÓN SOCIAL ACTIVA (seg.)		
	Media $\pm$ s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	97,5 $\pm$ 8.7	-	-
Compuesto A (3)	153 $\pm$ 11.2**	0.001	+57%

** : $p < 0,01$.

La Tabla 4-B muestra el efecto del Compuesto B en la Prueba de Interacción Social en la rata.

El Compuesto B aumentó significativamente el tiempo empleado en la interacción social activa en un 58% a 3 mg/kg.

Los datos fueron analizados comparando el resultado de un grupo tratado con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no apareada.

Tabla 4-B

TRATAMIENTO (mg/kg) po -60 min.	TIEMPO EMPLEADO EN INTERACCIÓN SOCIAL ACTIVA (seg.)		
	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	89,0 ± 5,7	-	-
Compuesto B (3)	141 ± 6,8***	0,0001	+58%

10 ***: p < 0,001.

La Tabla 4-C muestra el efecto del Compuesto C en la Prueba de Interacción Social en la rata.

El Compuesto C aumentó significativamente el tiempo empleado en la interacción social activa en un 35% a 30 mg/kg.

Los datos fueron analizados comparando el resultado de un grupo tratado con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no apareada.

Tabla 4-C

TRATAMIENTO (mg/kg) po -60 min.	TIEMPO EMPLEADO EN INTERACCIÓN SOCIAL ACTIVA (seg.)		
	Media $\pm$ s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	96,2 $\pm$ 8,2	-	-
Compuesto C (30)	130 $\pm$ 9,7**	0.0016	+35%

5 **: p < 0.01.

Ejemplo de Ensayo 6: Prueba del tablero con agujeros en el
ratón

El método sigue el descrito en Arch. Int.
Pharmacodyn. Ther., 147, 372-387 (1964), con una ligera
10 modificación.

Se ponen ratones individualmente en un tablero
cuadrado (35 x 35 cm) elevado 60 cm por encima del suelo,
que contenía 16 agujeros igualmente espaciados (25 mm de
diámetro). Se registra el número de veces que introducían
15 la cabeza durante una prueba de 5 minutos.

Se administra el compuesto de ensayo o vehículo
por vía oral 60 minutos antes de la prueba o
intraperitonealmente 30 minutos antes de la prueba, solos o
en combinación con otros agentes. Se usan los siguientes
20 otros agentes: benzodiazepinas, IRSS, agonistas de los
receptores 5-HT, u otros agentes ansiolíticos.

Los datos son analizados comparando los efectos
del compuesto de ensayo con los de la combinación.

Ejemplo de Ensayo 7: Prueba de enterramiento de canicas en
ratón

25 El método siguió el descrito en Eur. J.
Pharmacol., 126, 223-229 (1986), con una ligera

modificación.

Los ratones expuestos a un objeto novedoso (canicas) tienden a enterrarlo en el recubrimiento de serrín del suelo.

5 Se pusieron ratones individualmente en jaulas de plástico transparente con 25 canicas coloreadas (diámetro de 1,5 cm) sobre 5 cm del suelo de serrín. Se cubrió la jaula con una jaula similar dada la vuelta. Se contó el número de canicas cubiertas por serrín (50% o
10 más) al final de una prueba de 30 minutos.

Se administró el compuesto de ensayo o vehículo por vía oral 60 minutos antes de la prueba solos o en combinación con buspirona o fluoxetina.

Resultados:

15 La Tabla 5 muestra el efecto del tratamiento conjunto de Compuesto A con buspirona o fluoxetina en la Prueba de Enterramiento de Canicas en el ratón.

Una sola administración de Compuesto A (1 mg/kg), buspirona (15 mg/kg) o fluoxetina (20 mg/kg) no
20 mostró efectos significativos. Sin embargo, la coadministración de Compuesto A con buspirona o con fluoxetina redujo significativamente el número de canicas cubiertas por serrín en un 43% o un 52%, respectivamente.

Los datos fueron analizados comparando el
25 resultado de un grupo tratado con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no pareada.

Tabla 5

TRATAMIENTO (mg/kg) po -60 min.	NÚMERO DE CANICAS CUBIERTAS POR SERRÍN		
	Media $\pm$ s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	17,1 $\pm$: 1,6	-	-
Compuesto A (1)	14,1 $\pm$: 1,6	0,219	-18%
Buspirona (15)	12,7 $\pm$: 1,8	0,084	-26%
Compuesto A (1) + buspirona (15)	9,8 $\pm$: 2,1*	0,010	-43%
Fluoxetina (20)	13,6 $\pm$: 2,5	0,230	-20%
Compuesto A (1) + fluoxetina (20)	8,2 $\pm$: 2,4*	0,010	-52%

*: p < 0,05.

5 Ejemplo de Ensayo 8: Prueba del laberinto elevado en forma de signo más en la rata

El método siguió el descrito en Naunyn. Schmied. Arch. Pharmacol., 327, 1-5 (1984), con una ligera modificación.

10 El laberinto consistía en 4 brazos de igual longitud y anchura (50 x 10 cm) dispuestos en forma de un signo más (+). Se encerraron dos brazos enfrentados mediante paredes de 40 cm de alto (brazos cerrados). Los otros 2 brazos no tenían paredes (brazos abiertos). El
15 laberinto estaba elevado a 50 cm del suelo. Se puso una rata en el centro del laberinto en forma de signo más y se dejó que explorara durante 5 minutos. Se registró el número de entradas en los brazos abiertos y cerrados y el tiempo empleado en los brazos abiertos.

20 Se administró el compuesto de ensayo o el vehículo por vía oral 60 minutos antes de la prueba solo o

en combinación con alprazolam.
Resultados:

La Tabla 6 muestra el efecto del tratamiento conjunto de Compuesto A con alprazolam en la Prueba del Laberinto Elevado en Forma de Signo Más en la rata.

El Compuesto A o el alprazolam solos mostraron un efecto moderado a 1 mg/kg, mientras que la combinación de ambos compuestos dio como resultado un efecto mucho mayor sobre el número de entradas en los brazos abiertos (+239%) y el tiempo empleado en los brazos abiertos (+139%).

Se analizaron los datos comparando el resultado de un grupo tratado con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no pareada.

15

Tabla 6

TRATAMIENTO (mg/kg) p.o. -60 min.	BRAZOS ABIERTOS					
	NÚMERO DE ENTRADAS			TIEMPO EMPLEADO (seg.)		
	Media + s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control	Media ± s.e.m.	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	2,9±0,6	-	-	37,4±9,5	-	-
Compuesto A (1)	3,6±0,8	0,112	+65%	55,2±12,1	0,255	+49%
Alprazolam (1)	4,4±0,9*	0,1145	+51%	57,3±12,3	0,216	+53%
Compuesto A (1) + alprazolam (1)	7,8±1,1***	<0,001	+239%	89,2±12,4**	0,002	+139%

*: p < 0,05; ** = p < 0,01; *** = p < 0,001.

Ejemplo de Ensayo 9: Expresión del gen precoz inmediato c-fos

5 Dos a tres horas tras la administración del compuesto de ensayo a ratas o ratones, se extirpan los cerebros completos, se embeben en el compuesto OCT y se congelan sobre hielo seco. Se cortan secciones en corona (10 µm) en el criostato, se montan descongelados en portaobjetos revestidos de gelatina y se guardan a -80°C hasta su ulterior procesamiento. Se hibridan entonces las secciones con las sondas de ARN antisentido específicas para los transcritos c-fos. Se preparan sondas de ARN antisentido mediante polimerasas T3, T7 o SP6 usando [³²S]CTP o UTP en condiciones estándar. Se someten las sondas marcadas a hidrólisis alcalina parcial para reducir la longitud media de las sondas a aproximadamente 150 nucleótidos. Se realizan las hibridaciones según se describe en Nature, 361, 424-428 (1995). Se procesan entonces todas las preparaciones por autorradiografía para visualizar las señales hibridadas.

20 Se realizan métodos inmunohistoquímicos para hacer el mapa de los grupos celulares con núcleos positivos a FOS.

Ejemplo de Ensayo 10: Prueba del conflicto de Vogel en la rata

25 El método siguió el descrito en Psychopharmacol., 21, 1-7 (1971), con una ligera modificación.

30 Se privaron ratas Wistar machos (160 - 200 g) de agua durante 48 horas antes de la sesión de la prueba, consistente en un periodo de 5 minutos. Se puso entonces cada rata en una jaula de ensayo (25 x 30 x 25 cm). Se dejó que la rata explorara el bebedero para beber agua. Al beber la rata unas gotas de agua, se administró el choque eléctrico (0,16 mA, duración de 0,2 segundos) desde la rejilla del suelo. Se midió el número de choques recibidos en la sesión de la prueba de castigo de 5 minutos.

Se administró el compuesto de ensayo o un

vehículo por vía oral 60 minutos antes de la prueba, respectivamente.

Resultados:

La Tabla 7 muestra el efecto de los Compuestos C y D en la Prueba del Conflicto de Vogel en la rata.

Los Compuestos C y D aumentaron significativamente el número de choques (Compuesto C: +118,8%, Compuesto D: +89,5%) a 1 mg/kg.

Los datos fueron analizados comparando el resultado de un grupo de ensayo con el de un grupo control de vehículo usando una prueba t de Student no pareada.

Tabla 7

TRATAMIENTO (mg/kg) Po -60 min.	NÚMERO DE CHOQUES		
	Media $\pm$ s.e.m	Valor de p	% Cambio con respecto al control
Vehículo	4,8 $\pm$ 1,3	-	-
Compuesto C (1)	10,5 $\pm$ 2,1 :	0,029	+118.8%
Vehículo	5,7 $\pm$ 0,8	-	-
Compuesto D (1)	10,8 $\pm$ 1,6 *	0,021	+89.5%

15 *: p < 0,05.

Entre las pruebas antes descritas, la prueba del tablero con agujeros (Ejemplos de Ensayo 1 y 6) es un modelo de trastorno de ansiedad, especialmente para el TAG (Eur. J. Pharmacol., 350, 21-29 (1998), y Pol. J. Pharmacol., 49, 79-84 (1997)).

La prueba del enterramiento de canicas (Ejemplos de Ensayo 2 y 7) es un modelo de trastorno de ansiedad, especialmente para el TOC (Jpn. J. Pharmacol., 68, 65-70 (1995)).

25 La indefensión aprendida (Ejemplo de Ensayo 3) es un modelo de trastorno de ansiedad, especialmente para

el TEPT [Green y col. En: Behavioral models in psychopharmacology: theoretical, industrial, y clinical perspectives, Cambridge University Press, p.21-49 (1991), y Ann. NY Acad. Sci., 821, 332-351 (1997)].

5 La prueba del laberinto elevado en forma de signo más (Ejemplos de Ensayo 4 y 8) es un modelo de trastorno de ansiedad, especialmente para el TAG, para el trastorno del pánico, para la agorafobia y para la fobia específica [Psychopharmacol., 161, 314-323 (2002); Jpn. J. Psychopharmacol., 15, 125-133 (1995), y Pol. J. Pharmacol., 49, 79-84 (1997)].

La prueba de la interacción social (Ejemplo de Ensayo 5) es un modelo de trastorno de ansiedad, especialmente para el TAG y para la fobia social [Physiol. Behav., 71, 551-557 (2000)].

La prueba del conflicto de Vogel (Ejemplo de Ensayo 10) es un modelo de trastorno de ansiedad, especialmente para el TAG [Eur. J. Pharmacol., 463, 67-96 (2003)].

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 representa los efectos del Compuesto A sobre la indefensión aprendida (IA) en la rata.

Cada columna representa la razón media ($\pm$ SEM) de la respuesta de escape (comportamiento dirigido por el escape, barras cerradas) y de la respuesta entre pruebas (actividad motora general, barras rayadas) durante la prueba FR2.

#) significa $p < 0,01$ frente al grupo Normal y * y ** significan $p < 0,05$ y $p < 0,01$ frente al grupo IES-Cont., respectivamente (n = 10).

MEJORES MODOS DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

Se describen determinadas realizaciones de la presente invención en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Tabletass

5 Se preparan tabletas que tienen la siguiente composición de una manera convencional.

Se mezcla el Compuesto A (40 g) con 286,8 g de lactosa y 60 g de almidón de patata, seguido de adición de 120 g de una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosas. Se amasa la mezcla resultante, se granula y se seca después mediante un método convencional. Se refinan los gránulos para obtener gránulos usados para preparar tabletas. Después de mezclar los gránulos con 1,2 g de estearato de amonio, se da forma a la mezcla de tabletas, que contienen cada una 20 mg del principio activo, utilizando un fabricante de tabletas (Modelo RT-15, Kikusui) que tiene manos de mortero de 8 mm de diámetro.

En la Tabla 8 se muestra la prescripción.

Tabla 8

20	Compuesto A	20	mg
	Lactosa	143,4	mg
	Almidón de patata	30	mg
	Hidroxipropilcelulosa	6	mg
	Estearato de magnesio	0,6	mg
25		200	mg

Ejemplo 2: Cápsulas

Se preparan cápsulas que tienen la siguiente composición de una manera convencional.

Se mezcla el Compuesto A (200 g) con 995 g of Avicel y 5 g de estearato de magnesio. Se pone la mezcla en cápsulas duras del N° 4 que tienen cada una una capacidad de 120 mg utilizando un rellenedor de cápsulas (Modelo LZ-64, Zanashi), para obtener cápsulas con 20 mg cada una del principio activo.

35 En la Tabla 9 se muestra la prescripción.

Tabla 9

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

Ejemplo 3: Inyecciones

Se preparan inyecciones que tienen la siguiente composición de una manera convencional.

Se disuelve el Compuesto A (1 g) en 100 g de
10 aceite de soja purificado, seguido de adición de 12 g de
lecitina de yema de huevo purificada y 25 g de glicerina
para inyección. Se completa la mezcla resultante hasta
1.000 ml con agua destilada para inyección, se mezcla a
conciencia y se emulsiona mediante un método convencional.
15 Se somete la dispersión resultante a filtración aséptica
usando filtros de membrana desechables de 0,2 µm y se pone
luego asépticamente en viales de vidrio en porciones de 2
ml, para obtener inyecciones que contienen 2 mg del
principio activo por vial.

20 En la Tabla 10 se muestra la prescripción.

Tabla 10

	Compuesto A	2	mg
	Aceite de soja purificado	200	mg
	Lecitina de yema de huevo	24	mg
25	purificada		
	Glicerina para inyección	50	mg
	Aqua destilada para inyección	1,72	ml
		2,00	ml

Ejemplo 4: Tabletas

30 Se preparan tabletas que tienen la siguiente
composición de una manera convencional.

Se mezclan Compuesto A (20 g) y sertralina (20
g) con 286,8 g de lactosa y 60 g de almidón de patata,
seguido de adición de 120 g de una solución acuosa al 10%
35 de hidroxipropilcelulosa. Se amasa la mezcla resultante, se
granula y se seca después mediante un método convencional.
Se refinan los gránulos para obtener gránulos usados para

preparar tabletas. Después de mezclar los gránulos con 1,2 g de estearato de magnesio, se da forma a la mezcla de tabletas, cada una de las cuales contiene 10 mg de Compuesto A y 10 mg de sertralina usando un fabricante de 5 tabletas (Modelo RT-15, Kikusui) que tiene manos de mortero de 8 mm de diámetro.

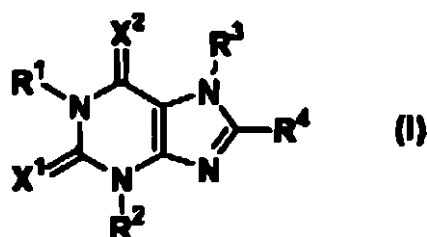
En la Tabla 11 se muestra la prescripción.

Tabla 11

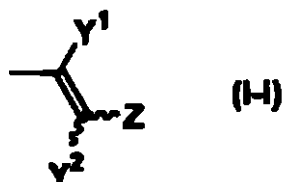
10	Compuesto A	10	mg
	Sertralina	10	mg
	Lactosa	143,4	mg
	Almidón de patata	30	mg
	Hidroxipropilcelulosa	6	mg
	Estearato de magnesio	0,6	mg
15		200	mg

Reivindicaciones

1. Un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad seleccionado entre el grupo consistente en trastorno del pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno del estrés post-traumático y fobia específica, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de al menos un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} a un paciente que lo necesite.
2. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I):



- [donde R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquenoilo inferior o alquinilo inferior; R^4 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (donde R^5 representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-i)

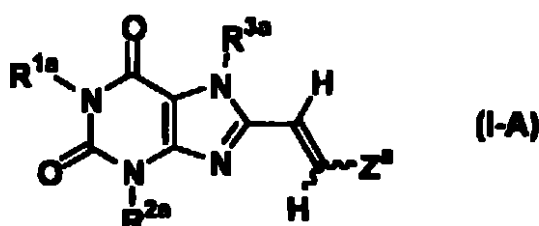


(donde Y^1 y Y^2 representan independientemente hidrógeno,

halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo
 substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico
 substituido o sin substituir), y X⁻ y X⁺ representan
 independientemente O o S], o una sal farmacéuticamente
 5 aceptable del mismo.

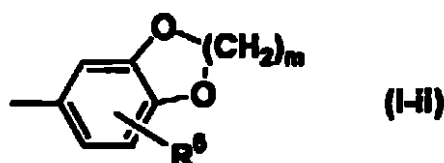
4. El método de tratamiento de un trastorno de
 ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el
 antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un
 compuesto representado por la fórmula (I-A):

10



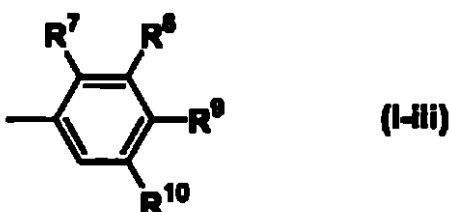
[donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o
 etilo, R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior y Z^a
 representa la fórmula (I-ii)]

15



(donde R⁶ representa hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior,
 alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino y m representa un
 número entero de 1 a 3) o la fórmula (I-iii)

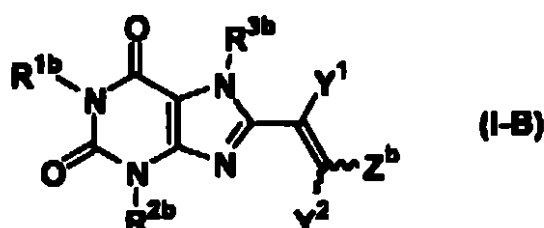
20



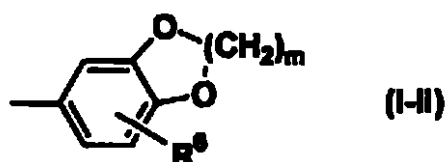
(donde al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ representa alquilo
 inferior o alcoxi inferior y los otros representan
 hidrógeno; R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo inferior)], o
 25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El método de tratamiento de un trastorno de

ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-B):



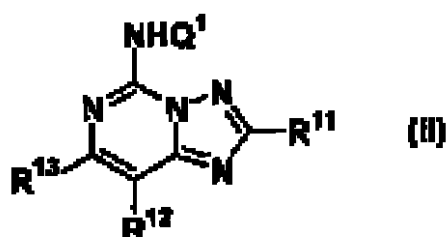
[donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alqueno inferior o alquino inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido o la fórmula (I-ii)]



(donde R^6 y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente), e Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

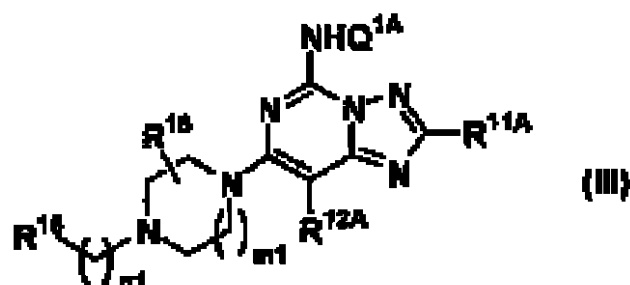
6. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (II):



[donde R¹¹ representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; R¹² representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; R¹³ representa hidrógeno, halógeno o -WR¹⁴ (donde W representa -O- o -S- y R¹⁴ representa alquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), y Q¹ representa hidrógeno ó 3,4-dimetoxibencilo], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

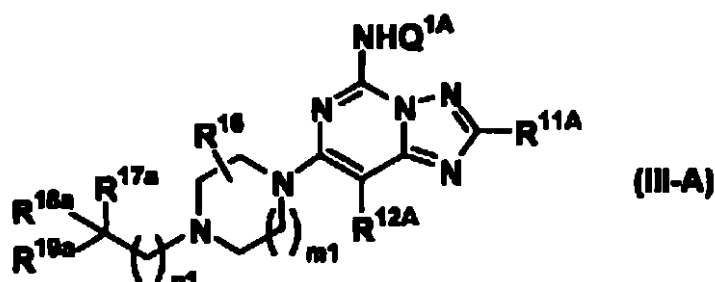
9. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (III):



[donde R^{11A} representa arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; R^{12A} representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; m y n son independientemente un número entero de 0 a 4; Q^{1A} representa hidrógeno ó 3,4-dimetoxibencilo; R¹⁵ representa hidrógeno, arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico

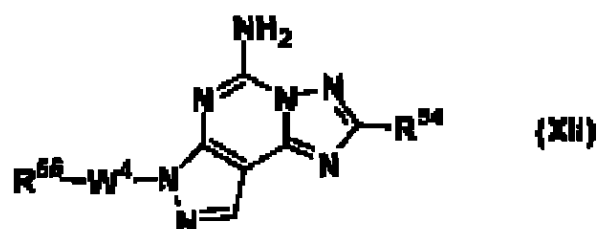
substituido o sin substituir o $-CR^{17}R^{18}R^{19}$ (donde R^{17} , R^{18} y R^{19} representan independientemente hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior substituido o sin substituir, alcoxi inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir; o R^{18} y R^{19} se combinan junto con un átomo de carbono adyacente para formar un anillo carbonado substituido o no substituido), y R^{16} representa hidrógeno, halógeno, hidroxí o alquilo inferior substituido o sin substituir], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (III-A):



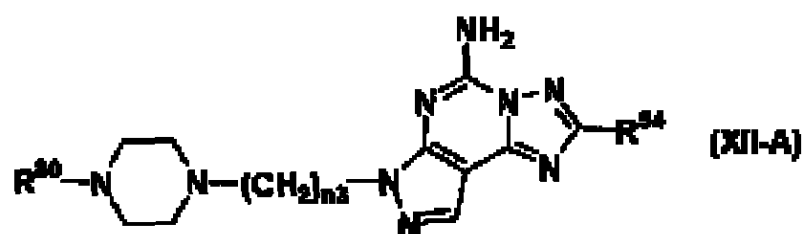
(donde Q^{1A} , R^{11A} , R^{12A} , R^{16} , m_1 y m_2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente; R^{17a} representa hidroxí, alquilo inferior hidroxil-substituido, alcoxi inferior substituido o sin substituir o imidazo[1,2-a]piridilo, y R^{18a} y R^{19a} representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir, o arilo substituido o sin substituir; o R^{18a} y R^{19a} se combinan junto con un átomo de carbono adyacente para formar un anillo carbonado substituido o no substituido), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XII):



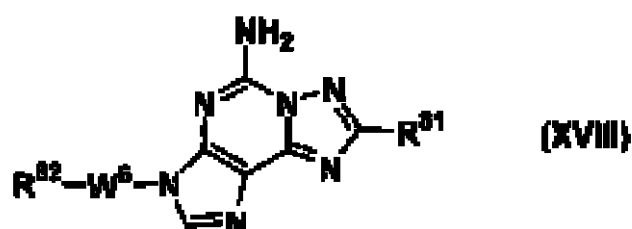
(donde R^{34} representa arilo substituido o sin substituir, cicloalquaniilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; W^4 representa un enlace sencillo o $-C(=O)-$, y R^{56} representa alquilo inferior substituido o sin substituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XII-A):



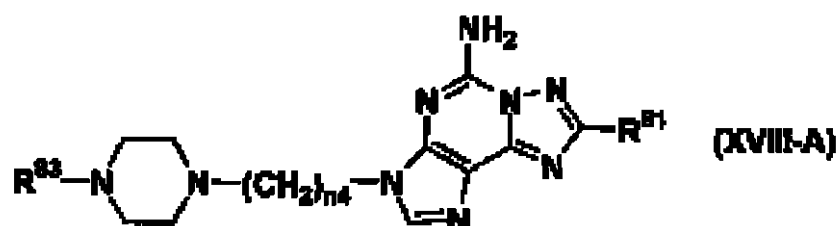
15 (donde R^{34} tiene el mismo significado que el definido anteriormente; $n3$ es un número entero de 1 a 4 y R^{36} representa arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 12. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XVIII):



15 donde R^{31} representa arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenoilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; W^6 representa un enlace
5 sencillo o $-C(=O)-$, y R^{32} representa alquilo inferior sustituido o sin sustituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 13. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XVIII-A):



15 (donde R^{31} tiene el mismo significado que el definido anteriormente; $n4$ es un número entero de 1 a 4 y R^{33} representa arilo sustituido o sin sustituir, o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 14. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque el trastorno de ansiedad es el trastorno del pánico.

25 15. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque el trastorno de ansiedad es la agorafobia.

16. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,

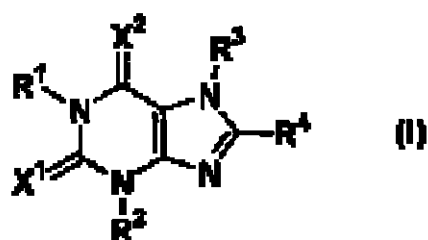
caracterizado porque el trastorno de ansiedad es el trastorno obsesivo-compulsivo.

17. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque el trastorno de ansiedad es la fobia social.

18. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque el trastorno de ansiedad es el trastorno del estrés post-traumático.

19. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque el trastorno de ansiedad es la fobia específica.

20. Un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado de xantina representado por la fórmula (I):



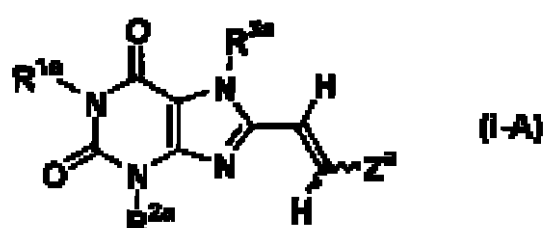
20 (donde R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior; R⁴ representa cicloalquilo, -(CH₂)_n-R⁵ (donde R⁵ representa anillo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-i)



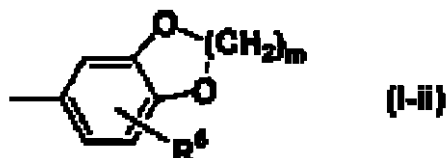
(donde Y¹ y Y² representan independientemente hidrógeno,

halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo
substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico
substituido o sin substituir), y X¹ y X² representan
independientemente O o S), o una sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo.

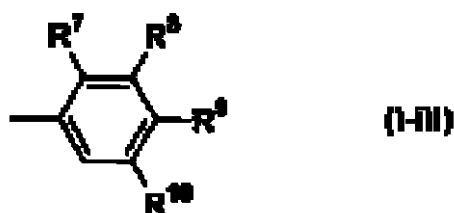
21. El método de tratamiento de un trastorno de
ansiedad según la reivindicación 20, caracterizado porque
el derivado de xantina es un compuesto representado por la
fórmula (I-A):
10



(donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o
etilo, R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior y Z^a
representa la fórmula (I-ii)
15



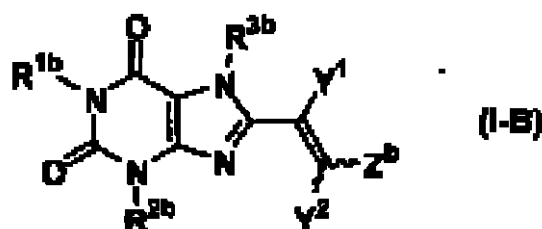
(donde R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior,
alcoxi inferior, halógeno, nitró o amino y m representa un
número entero de 1 a 3) o la fórmula (I-iii)
20



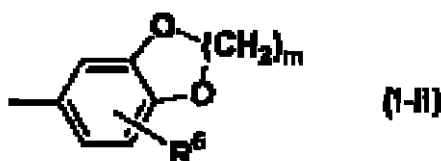
(donde al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ representa alquilo
inferior o alcoxi inferior y los otros representan
hidrógeno; R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo inferior)), o
25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El método de tratamiento de un

trastorno de ansiedad según la reivindicación 20, caracterizado porque el derivado de xantina es un compuesto representado por la fórmula (I-B):



[donde R^{1b} y R^{2b} representen independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alquénilo inferior o alquínilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido o la fórmula (I-ii)



(donde R^6 y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente), e Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

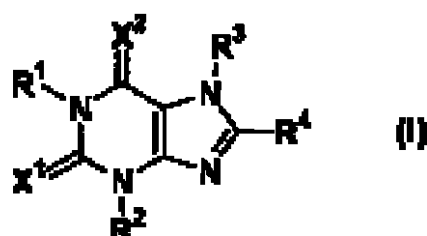
23. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 20, caracterizado porque el derivado de xantina es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

24. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, caracterizado porque el trastorno de ansiedad es el trastorno de ansiedad generalizada.

25. Un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de al menos un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} en combinación con un ansiolítico distinto del antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} a un paciente que lo necesite.

26. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 25, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 25, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I):

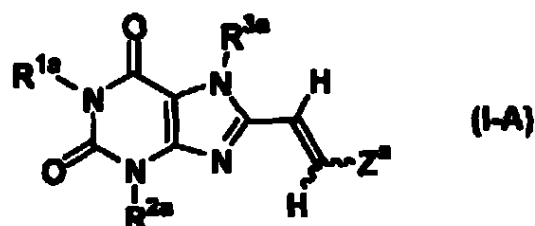


[donde R¹, R² y R³ representen independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquienilo inferior o alquínilo inferior; R⁴ representa cicloalquilo, -(CH₂)_n-R⁵ (donde R⁵ representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-1)

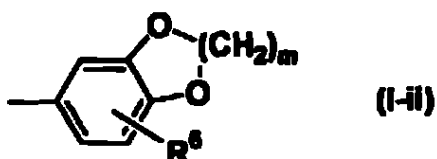


(donde Y¹ y Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo sustituido o sin sustituir, o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), y X¹ y X² representan independientemente O o S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

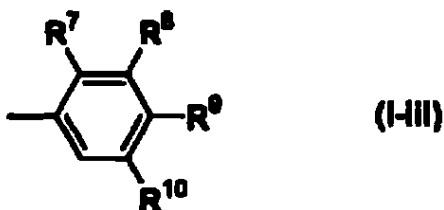
28. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 25, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-A):



(donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo, R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior y Z^1 representa la fórmula (I-ii)

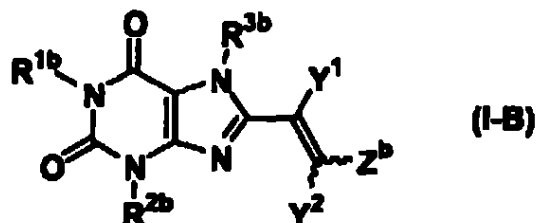


(donde R^6 representa hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino y m representa un número entero de 1 a 3) o la fórmula (I-iii)



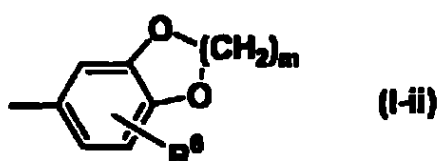
(donde al menos uno de R^7 , R^8 y R^9 representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R^{10} representa hidrógeno o alquilo inferior);, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 25, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-B):



[donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alquenoilo inferior o alquinilo inferior; R^x representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^h representa naftilo sustituido o no sustituido o la fórmula (I-ii)

5



(donde R^6 y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente), e Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

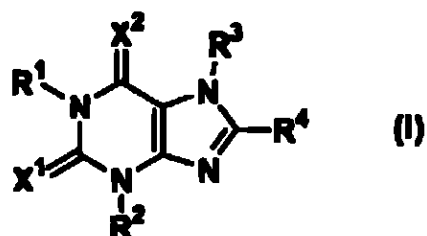
30. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 25, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

31. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 30, caracterizado porque el trastorno de ansiedad es trastorno del pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno del estrés post-traumático, trastorno de ansiedad generalizada o fobia específica.

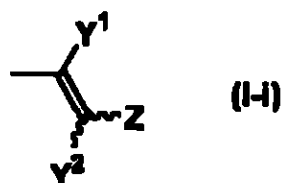
32. Una composición caracterizada porque comprende un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} y un ansiolítico distinto del antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} .

33. La composición según la reivindicación 32, caracterizada porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. La composición según la reivindicación 32, caracterizada porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (V):

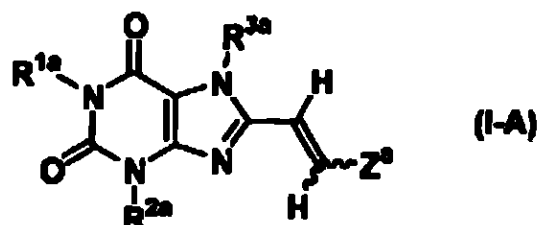


[donde R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquenoilo inferior o alquinilo inferior; R⁴ representa cicloalquilo, -(CH₂)ₙ-R⁵ (donde R⁵ representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-i)]

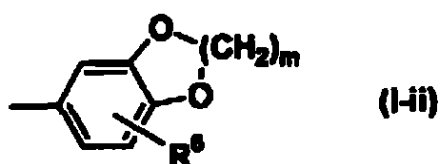


(donde Y¹ y Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), y X¹ y X² representan independientemente O o S], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. La composición según la reivindicación 32, caracterizada porque el antagonista de los receptores de adenosina A₂ₐ es un compuesto representado por la fórmula (I-A):

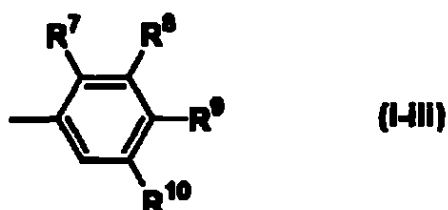


[donde R¹ᵃ y R²ᵃ representan independientemente metilo o etilo, R³ᵃ representa hidrógeno o alquilo inferior y Zᵃ representa la fórmula (I-ii)]



(donde R^6 representa hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino y m representa un número entero de 1 a 3) o la fórmula (I-III)

5

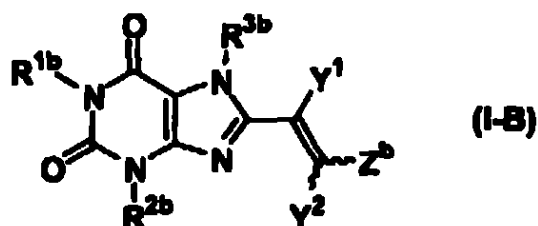


(donde al menos uno de R^7 , R^8 y R^9 representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R^{10} representa hidrógeno o alquilo inferior)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

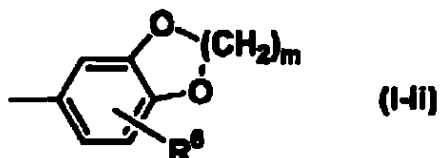
36. La composición según la reivindicación 32, caracterizada porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-B):

15



(donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alquenoil inferior o alquínil inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido o la fórmula (I-II)

20



(donde R^6 y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente); y Y^1 y Y^2 tienen

los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

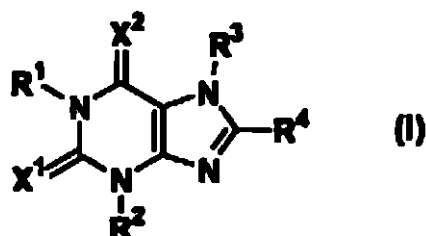
37. La composición según la reivindicación 32, caracterizada porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de triazolopirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

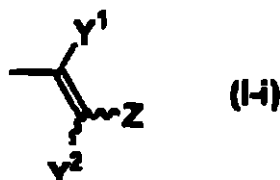
39. Un agente para tratar un trastorno de ansiedad seleccionado entre el grupo consistente en trastorno del pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno del estrés post-traumático y fobia específica, caracterizado porque comprende un compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

40. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I):

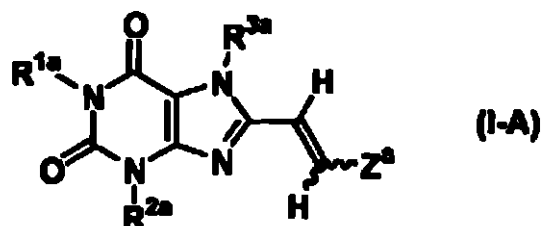


[donde R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquiniilo inferior; R⁴ representa cicloalquilo, -(CH₂)_n-R⁵ (donde R⁵ representa arilo substituido o sin substituir o un grupo heterociclico substituido o sin substituir y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-i)

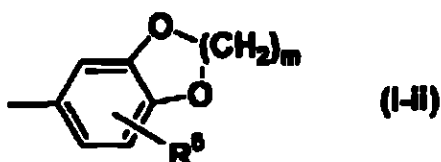


(donde Y¹ y Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo substituido o sin substituir o un grupo heterociclico substituido o sin substituir), y X¹ y X² representan independientemente O o S], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

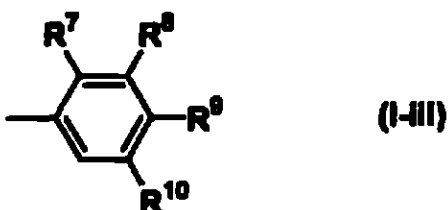
42. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-A):



[donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo, R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior y Z^a representa la fórmula (I-ii)

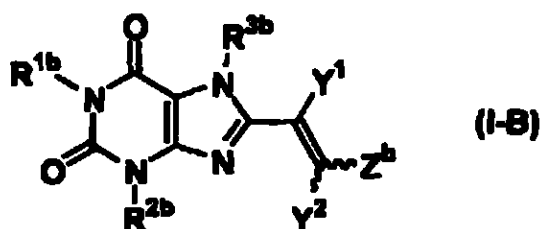


(donde R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, nitro o amino y m representa un
5 número entero de 1 a 3) o la fórmula (I-iii)

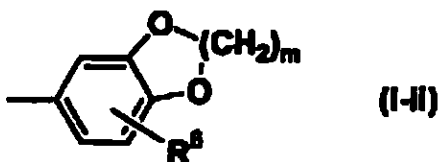


(donde al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ representa alquilo inferior o alcoxilo inferior y los otros representan
10 hidrógeno; R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo inferior}}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad
15 antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-B):



(donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alqueno inferior o alquino inferior;
20 R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido o la fórmula (I-ii)

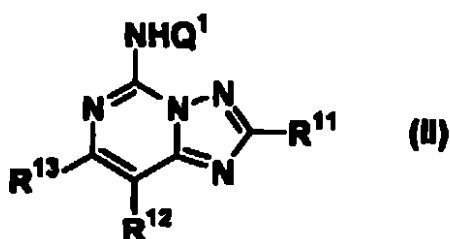


(donde R^6 y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente), e Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

44. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

45. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de triazolopirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

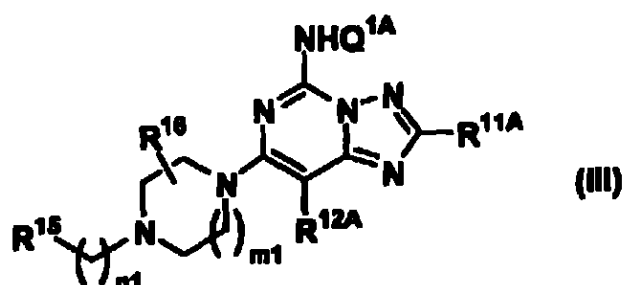
46. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (II):



[donde R^{11} representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; R^{12} representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; R^{13} representa hidrógeno, halógeno o $-WR^{14}$ (donde W representa $-O-$ o $-S-$; y R^{14} representa alquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin

substituir), y Q^1 representa hidrógeno ó 3,4-dimetoxibencilo], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (III):



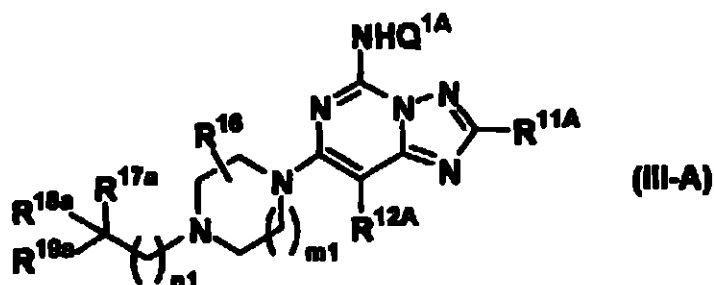
10

[donde R^{11A} representa arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; R^{12A} representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; m_1 y n_1 son independientemente un número entero de 0 a 4; Q^{1A} representa hidrógeno ó 3,4-dimetoxibencilo; R^{13} representa hidrógeno, arilo substituido o sin substituir, un grupo heterocíclico substituido o sin substituir o $-CR^{17}R^{18}R^{19}$ (donde R^{17} , R^{18} y R^{19} representan independientemente hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior substituido o sin substituir, alcoxi inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir; o R^{17} y R^{18} se combinan junto con un átomo de carbono adyacente para formar un anillo carbonado substituido o no substituido), y R^{14} representa hidrógeno, halógeno, hidroxí o alquilo inferior substituido o sin substituir], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

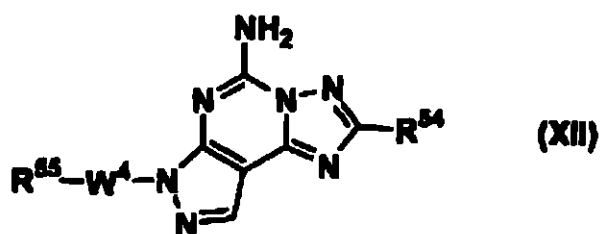
48. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad

antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (III-A):



5 (donde Q^{1A} , R^{11A} , R^{12A} , R^{16} , m_1 y n_1 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente; R^{17a} representa hidroxil, alquilo inferior hidroxil-substituido, alcoxi inferior substituido o sin substituir o imidazo[1,2-a]piridil, y R^{18a} y R^{19a} representan
10 independientemente hidrógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir o arilo substituido o sin substituir; o R^{18a} y R^{19a} se combinan junto con un átomo de carbono adyacente para formar un anillo carbonado substituido o no substituido), o una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo.

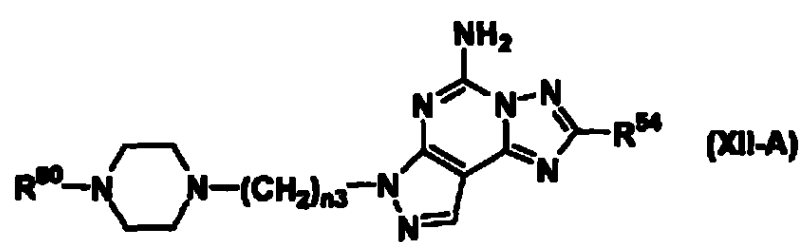
49. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un
20 compuesto representado por la fórmula (XII):



(donde R^{54} representa arilo substituido o sin substituir, cicloalqueno substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; W^4 representa un enlace sencillo o $-C(=O)-$, y R^{55} representa alquilo inferior substituido o sin substituir), o una sal farmacéuticamente
25

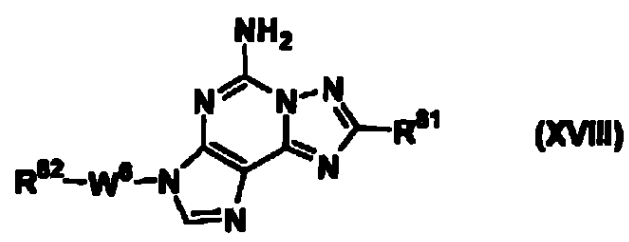
aceptable del mismo.

50. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XII-A):



(donde R⁵⁴ tiene el mismo significado que el definido anteriormente, n3 es un número entero de 1 a 4 y R⁵⁰ representa arilo sustituido o sin substituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin substituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

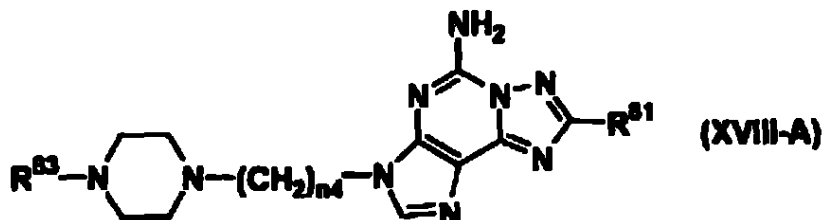
51. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XVIII):



(donde R⁶¹ representa arilo sustituido o sin substituir, cicloalquenilo sustituido o sin substituir o heteroarilo sustituido o sin substituir; W⁶ representa un enlace sencillo o -C(O)-, y R⁶² representa alquilo inferior sustituido o sin substituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

52. El agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 39,

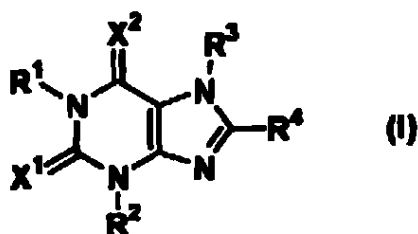
caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XVIII-A):



(donde R^{31} tiene el mismo significado que el definido anteriormente, m es un número entero de 1 a 4 y R^{33} representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

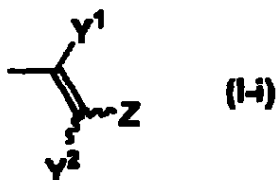
10

53. Un agente para tratar un trastorno de ansiedad, caracterizado porque incluye un derivado de xantina representado por la fórmula (I):



(donde R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior; R^4 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (donde R^5 representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-i)

20



(donde Y^1 y Y^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo

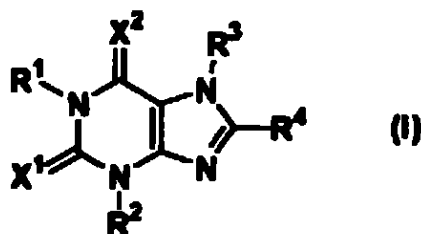
25

substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir), y X^1 y X^2 representan independientemente O o S], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

5 54. Uso de un compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de A_{2A} o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad seleccionado entre el grupo consistente en
10 trastorno del pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno del estrés post-traumático y fobia específica.

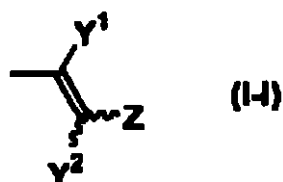
55. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad
15 antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

56. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad
20 antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I):



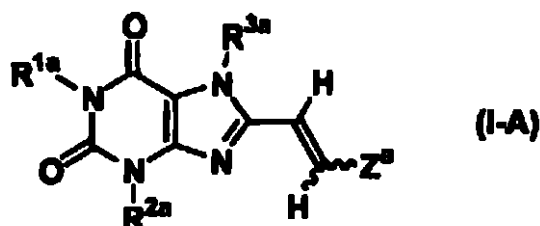
15 donde R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior; R^4 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (donde R^5 representa arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-i)

30

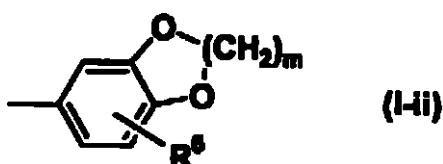


(donde Y^1 y Y^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y 2 representa arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir), y X^1 y X^2 representan independientemente O o S], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

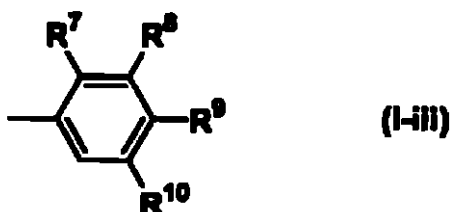
57. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad 10 antagonista de los receptores de adenosina A_2A es un compuesto representado por la fórmula (I-A):



15 [donde R^1 y R^2 representan independientemente metilo o etilo; R^3 representa hidrógeno o alquilo inferior y Z representa la fórmula (I-ii)

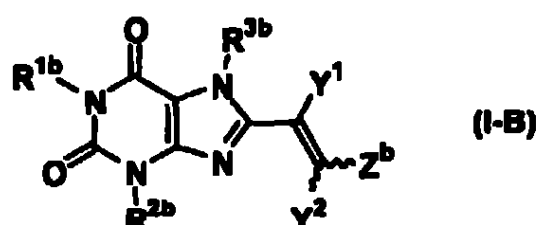


20 (donde R¹ representa hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior, alcoxil inferior, halógeno, nitro o amino y m representa un número entero de 1 a 3) o la fórmula (I-iii)



(donde al menos uno de R^1 , R^a y R^b representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R^{1u} representa hidrógeno o alquilo inferior)], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

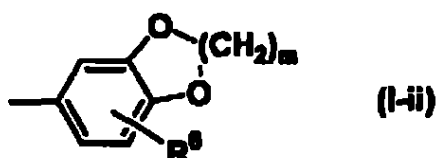
5 58. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I-B):



10

[donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alqueno inferior o alquino inferior; R^{2b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido o la fórmula (I-ii)

15



(donde R^6 y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente), e Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, respectivamente], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

59. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

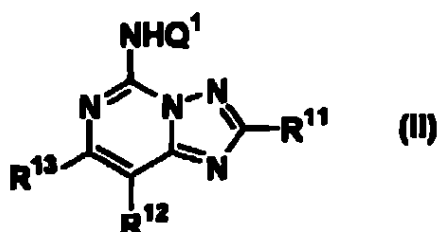
25

60. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de triazolopirimidina o una sal farmacéuticamente

30

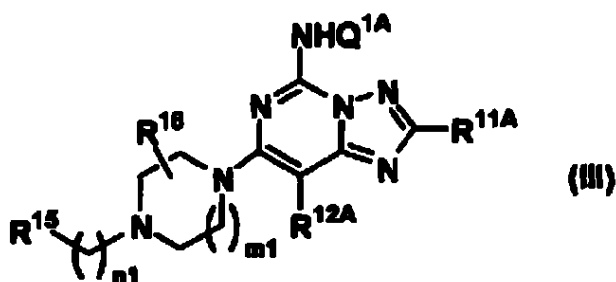
aceptable del mismo.

61. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un
5 compuesto representado por la fórmula (II):



[donde R^{11} representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; R^{12}
10 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; R^{13} representa hidrógeno, halógeno o $-WR^{14}$ (donde W representa $-O-$ o $-S-$ y R^{14} representa alquilo
15 inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), y Q^1 representa hidrógeno ó 3,4-dimetoxibencilo], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

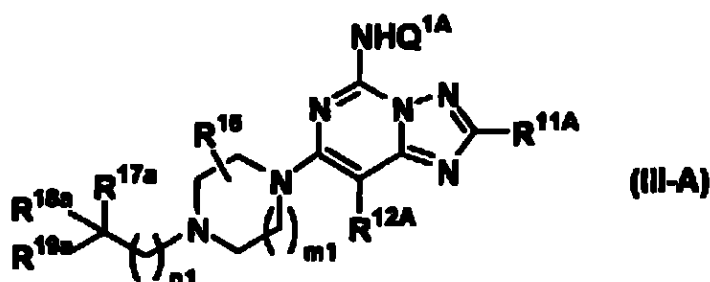
20 62. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (III):



25 [donde R^{11A} representa arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; R^{12A} representa

hidrógeno, halógeno, alquilo inferior substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; m1 y n1 son independientemente un número entero de 0 a 4; Q^{1A} representa
5 hidrógeno ó 3,4-dimetoxibencilo; R^{1A} representa hidrógeno, arilo substituido o sin substituir, un grupo heterocíclico substituido o sin substituir o -CR¹⁷R¹⁸R¹⁹ (donde R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ representan independientemente hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior substituido o sin substituir, alcoxi inferior
10 substituido o sin substituir, arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir; o R¹⁸ y R¹⁹ se combinan junto con un átomo de carbono adyacente para formar un anillo carbonado substituido o no substituido), y R¹⁶ representa hidrógeno,
15 halógeno, hidroxí o alquilo inferior substituido o sin substituir], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

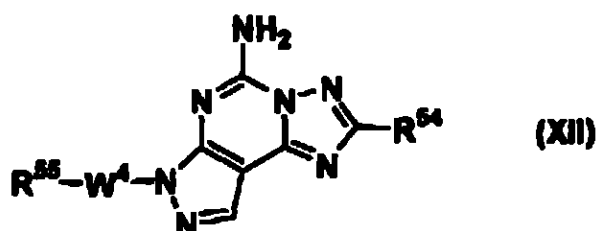
63. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad
20 antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (III-A):



(donde Q^{1A}, R^{17A}, R^{18A}, R^{19A}, m1 y n1 tienen los mismos
25 significados que los definidos anteriormente, respectivamente; R^{17A} representa hidroxí, alquilo inferior hidroxil-substituido, alcoxi inferior substituido o sin substituir o imidazo[1,2-a]piridilo, y R^{18A} y R^{19A} representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior substituido
30 o sin substituir o arilo substituido o sin substituir; o R^{18A} y R^{19A} se combinan junto con un átomo de carbono adyacente para formar un anillo carbonado substituido o no

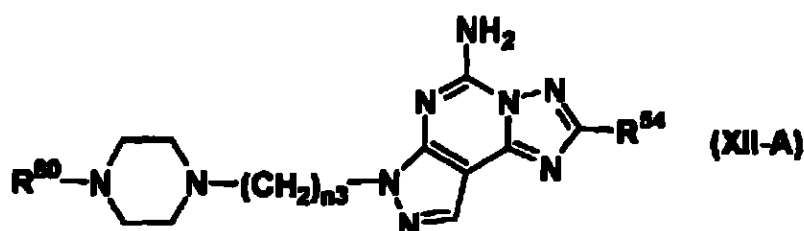
substituido), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

64. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XII):



(donde R^{54} representa arilo substituido o sin substituir, cicloalquenilo substituido o sin substituir o heteroarilo substituido o sin substituir; W^4 representa un enlace sencillo o $-C(O)-$, y R^{55} representa alquilo inferior substituido o sin substituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

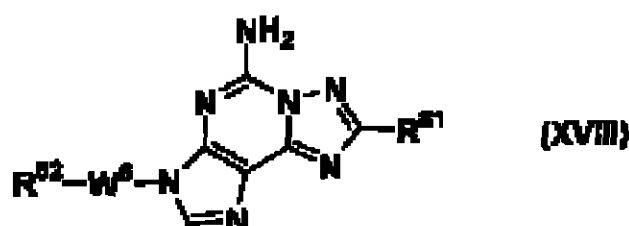
65. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XII-A):



(donde R^{54} tiene el mismo significado que el definido anteriormente, $n3$ es un número entero de 1 a 4 y R^{60} representa arilo substituido o sin substituir o un grupo heterocíclico substituido o sin substituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

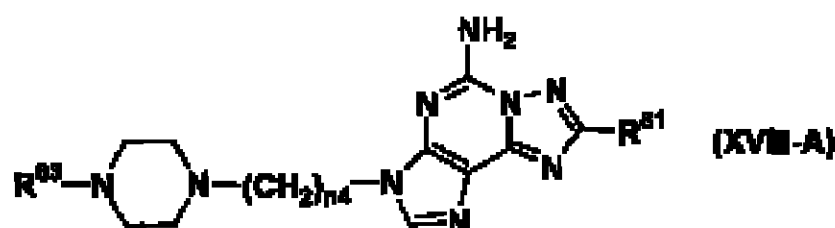
66. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un

compuesto representado por la fórmula (XVIII):



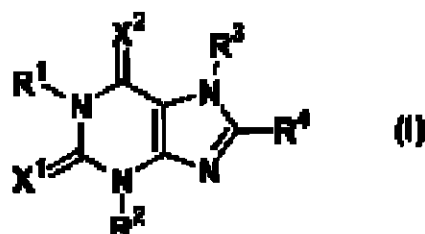
(donde R^{21} representa arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; W^6 representa un enlace sencillo o $-C(=O)-$, y R^{22} representa alquilo inferior sustituido o sin sustituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

67. El uso según la reivindicación 54, caracterizado porque el compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (XVIII-A):



(donde R^{21} tiene el mismo significado que el definido anteriormente, $n4$ es un número entero de 1 a 4 y R^{23} representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

68. Uso de un derivado de xantina representado por la fórmula (I):



[donde R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior; R^4 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (donde R^5 representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-1)



(donde Y^1 y Y^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), y X^1 y X^2 representan independientemente O o S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente para el tratamiento de un trastorno de ansiedad.

RESUMEN

Trastornos de ansiedad, tales como trastorno del pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno del estrés post-traumático, 5 trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica o similares, son tratados mediante administración de una cantidad efectiva de al menos un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} a un paciente que lo necesite, opcionalmente en combinación con un ansiolítico(s) 10 distinto(s) del antagonista de los receptores de adenosina.

SUPERINTENDENCIA Y REGISTRO

Solicitud de Patente de Invención

Folios 128

Fecha (Año): 2004-01-18 15:55:37

Trámite: 1. SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PRESENTE

Dependencia: DEPENDENCIA DE NUEVA INVENCIÓN

Solicitud de Patente de Invención

P E T I T O R I O

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006 01 10

☒ SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN ☐ PATENTE DE MODELO DE UNIDAD

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

SOLICITANTE
 Nombre: KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
 Dirección: 8-1, Ohtemachi 1-chome Chiyoda-ku
 Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
 E-mail:
 Documento: TOKIO, JAPON
 Lugar de continuación: TOKIO, JAPON

REPRESENTANTE
 Nombre: HUMBERTO RUBIO CAMACHO IDENTIFICACIÓN
 Dirección: Carrera 7 No 74 - 64 OL 506 CC ☒ NIF
 Teléfono: 3132408 Fax: 3131647 CF ☐ OTRO
 E-mail: No. 17122.052 T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES)
 Nombre: 1. Hiroshi KASE, 2. Naoki SENO, 3. Shunzo SHIOZAKI, 4. Minoru AOBAYASHI, 5. Junya KASE
 Dirección: 1. 3-5-11, Matsura-cho, Koganei-shi, 2. 1-100, Shirotagan, Nagatsuna-cho, Saitama-shi, 3. 1-100, Shirotagan, Nagatsuna-cho, Saitama-shi, 4. 1-100, Shirotagan, Nagatsuna-cho, Saitama-shi, 5. 1-100, Shirotagan, Nagatsuna-cho, Saitama-shi
 Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
 Documento: 1. Tokio, Japón, 2. Saitama, Japón, 3. Saitama, Japón, 4. Saitama, Japón, 5. Saitama, Japón

1.1 (A)
 Solicitud Internacional No. PCT/JP2004/005406 Fecha 10 DE DICIEMBRE DE 2004
 Publicación Internacional No. WO 2004/103137 Fecha 16 DE DICIEMBRE DE 2004

TÍTULO (54) UN METODO DE TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO DE LA ANSIEDAD

Clasificación Internacional (51) A61K31/522, 31/519, A61P25/22

Procedimiento
 (59) País de origen (62) Fecha (81) Número de Solicitud
 SI ☒ NO ☐
 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA 10 DE JUNIO DE 2003 60/509,048
 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA 24 DE DICIEMBRE DE 2002 60/532,793

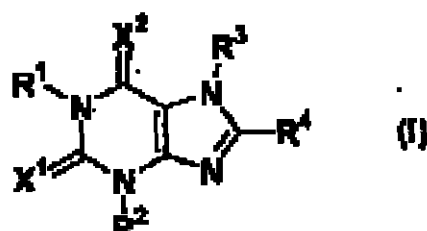
Comprobante de pago No. 05-76,783 Fecha 06 DE OCTUBRE DE 2005

Reivindicaciones

1. Un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad seleccionado entre el grupo consistente en trastorno del pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno del estrés post-traumático y fobia específica, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de al menos un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} a un paciente que lo necesita.

2. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El método de tratamiento de un trastorno de ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un compuesto representado por la fórmula (I):



[donde R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior; R^4 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (donde R^5 representa arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y n es un número entero de 0 a 4) o la fórmula (I-i)

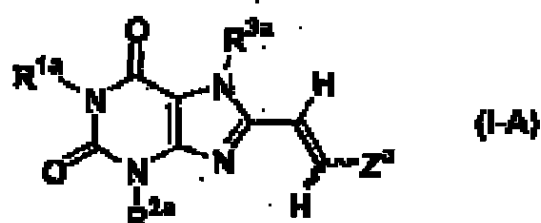


(donde Y^1 y Y^2 representan independientemente hidrógeno,

halógeno o alquilo inferior y Z representa arilo
 sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico
 sustituido o sin sustituir), y X^1 y X^2 representan
 independientemente O o S, o una sal farmacéuticamente
 5 aceptable del mismo.

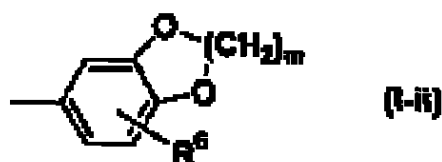
4. El método de tratamiento de un trastorno de
 ansiedad según la reivindicación 1, caracterizado porque el
 antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} es un
 compuesto representado por la fórmula (I-A):

10



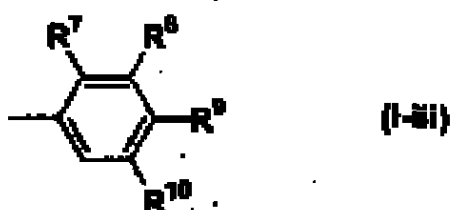
[donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o
 etilo, R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior y Z
 15 representa la fórmula (I-II)]

15



[donde R^6 representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior,
 alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino y m representa un
 número entero de 1 a 3] o la fórmula (I-iii)

20



[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
 25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El método de tratamiento de un trastorno de

SUBSECRETARÍA Y COMERCIO
Subsección de Patentes y Marcas
Calle (Calle) 200-21 No. 1, 2do. 37
Tramite : 011 PAT-PATENT 375 (FEE INC) 411 PRESENTAC
Dependencia : 2003 DIVISION DE MARCAS C/401/MS

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADIADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente ✓	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ✓	()	()
Descripción de la invención ✓	()	()
Dibujos de serios pertinentes ✓	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas ✓	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()	()	()
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion gráfica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()	()	()
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

