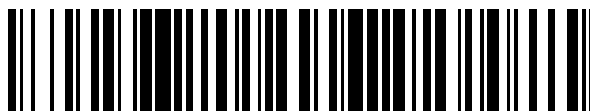


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 555**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/34** (2006.01)

**A61K 31/52** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2010 E 10709526 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2408775**

54 Título: **Derivados oxidados de triazolilpurinas útiles como ligandos del receptor A2A de adenosina y su uso como medicamentos**

30 Prioridad:

**20.03.2009 EP 09155690**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**06.08.2015**

73 Titular/es:

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE  
RIUNITE S.P.A. (100.0%)  
Viale Shakespeare, 47  
00144 Rome, IT**

72 Inventor/es:

**CABRI, WALTER;  
MINETTI, PATRIZIA;  
PIERSANTI, GIOVANNI y  
TARZIA, GIORGIO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 542 555 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados oxidados de triazolilpurinas útiles como ligandos del receptor A<sub>2A</sub> de adenosina y su uso como medicamentos

## Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de triazolilpurina, a procesos para su preparación, y a composiciones farmacéuticas que los contienen para el tratamiento de trastornos neurológicos para los cuales la inhibición del receptor A<sub>2A</sub> de adenosina producirá una mejora en el estado de salud de un paciente.

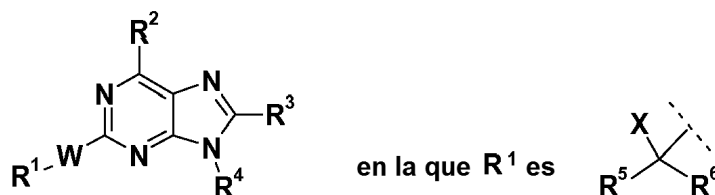
## Antecedentes de la invención

- 10 La adenosina A<sub>2</sub> es un modulador endógeno que, entre otros efectos, media en una depresión general del sistema nervioso central, la vasodilatación y la inhibición de la agregación plaquetaria.

- 15 Los receptores de adenosina representan una subclase (PI) del grupo de receptores de nucleótidos y nucleósidos de purina conocidos como purinorreceptores. Hasta la fecha se conocen cuatro subtipos de receptores de adenosina (concretamente, los receptores A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> (de alta y baja afinidad) y A<sub>3</sub>). Los receptores de adenosina están todos acoplados a proteínas G; los subtipos A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> están asociados con proteínas G inhibitoras, y los subtipos A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> están asociados con proteínas G estimuladoras. La activación de los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> provoca la inhibición de la adenilato ciclasa y la fosfolipasa C, que inhibe la neurotransmisión. Los receptores A<sub>1</sub> se expresan en gran cantidad en el cerebro, en especial en el hipocampo, el tálamo, el cerebelo y la corteza, comparado con los receptores A<sub>3</sub>, que se expresan moderadamente en el cerebro. La activación de los receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> provoca la activación de la adenilato ciclasa y la fosfolipasa C, que provoca la estimulación de la neurotransmisión. Los receptores A<sub>2A</sub> se coexpresan en el cerebro con los receptores D2 de dopamina, en especial en el cuerpo estriado, el tubérculo olfatorio y el núcleo accumbens, y están implicados en patologías neurodegenerativas.

- 20 Los receptores A<sub>2a</sub> están densamente distribuidos en el sistema nervioso central (cuerpo estriado, núcleo accumbens y tubérculos olfatorios), en donde desempeñan un importante papel en la regulación del estado emocional y la actividad motora (Poulsen, S.A., et al., Bioorg. Med. Chem., 1998, 6, 619; Ongini, E., et al., Trends Pharmacol. Sci., 1996, 17, 364). La enfermedad de Parkinson ha sido tratada durante más de treinta años mediante estrategias de sustitución de dopamina (Cotzias, G.C., et al., N. Engl. J. Med., 1969, 280, 337). Sin embargo, debido a que el uso a largo plazo de agentes de sustitución de dopamina está asociado con efectos secundarios gravemente discapacitantes, de modo más notable disquinesia (Chase T.N., Neurology, 1998, 50, S17-S25), se considera que los tratamientos no dopaminérgicos como monoterapia son una estrategia prometedora para tratar esta enfermedad (Brotchie, J.M., Curr. Opin. Neurol., 1997, 10, 340). Además, algunas pruebas científicas sugieren que una mayor síntesis de receptores A<sub>2a</sub> de adenosina en las neuronas de la vía estriatopallidal está asociada con el desarrollo de disquinesias después de una terapia a largo plazo con levodopa en la enfermedad de Parkinson (Calon, F., et al., Brain, 2004, 127, 1075; Xiao, D., et al., J. Neurosci., 2006, 26, 52, 13548). Los antagonistas de A<sub>2A</sub>, en asociación con una dosis baja de L-DOPA, muestran una actividad antiparkinsoniana similar a la producida por una dosis completa de L-DOPA sin exacerbar efectos secundarios motores anómalos (Tronci E., et al., Eur J. Pharmacol., 2007, 566, 94; Jenner P., Expert Opin. Investig. Drugs, 2005, 14, 6, 729).

- 35 La adenosina también se ha implicado en numerosas otras patologías, tales como la epilepsia, el preconditionamiento isquémico cerebral, el sueño y las reacciones inmunológicas dentro del cerebro (Brundege, J.M., et al., Adv. Pharma., 1997, 39, 353). Los derivados de imidazopirimidina de fórmula A como compuestos antidiabéticos se describen en la patente US RE39112 E (Eisai Co., Ltd.).



Fórmula A

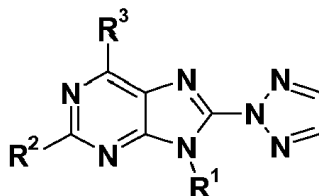
Un 94% de estos últimos compuestos (223 de 237 de ejemplos de compuestos) presentan un resto fenilo que contiene flúor como grupo R<sup>3</sup> y/o un alcohol terciario dentro del radical R<sup>1</sup>, lo cual sugiere que estos restos constituyen una característica importante para conferir actividad.

- 45 Las triazolilpurinas útiles como ligandos del receptor A<sub>2A</sub> de adenosina se describen en el documento WO 03/011864.

Una patente (EP1412354) presentada por el solicitante describe derivados de triazolilimidazopiridina y triazolilpurina dotadas de propiedades antipsicóticas. Sin embargo, ninguno de los compuestos de la presente invención se describe ni se sugiere.

### Descripción de la invención

- 5 La invención proporciona nuevos compuestos de fórmula I, o uno de sus hidratos o solvatos, y composiciones que incluyen dichos compuestos dotados de propiedades inhibitoras de  $A_{2a}$  de adenosina:



Fórmula I

R<sup>1</sup> = es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula R<sup>9</sup>-(CHR<sup>8</sup>)<sub>p</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>;

- 10 R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H, hidroxilo o =O con el significado de carbonilo;

R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H o están ausentes;

m, n y p son independientemente un número entero entre 0 y 2;

m + n + p ≥ 4;

R<sup>3</sup> es NH<sub>2</sub>, NHR<sup>10</sup>;

- 15 R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, siendo dichos grupos alquilo lineales o ramificados; arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> o (aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, y seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado saturado o insaturado, amino, mono- o disustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

- 20 sus formas ópticamente activas, tales como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, y sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> no son todos H al mismo tiempo.

- 25 Los inventores han descubierto que los derivados (I), preparados según la invención, son agentes útiles para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos y afecciones patológicas en los que la modulación de la actividad del receptor  $A_{2A}$  produciría una mejora en la salud del paciente.

Una realización de esta invención son los compuestos I para su uso como medicamentos.

En otra realización, dicho medicamento se emplea para tratar a un sujeto que sufre trastornos motores que se derivan de alteraciones funcionales en los ganglios basales.

- 30 En otra realización, dichos trastornos motores consisten en los trastornos implicados en enfermedades que comprenden la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Wilson.

En otra realización, los compuestos de fórmula I también son útiles para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la isquemia cerebral y/o asociados con procesos neurodegenerativos.

- 35 El término "alquilo" se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo preferidos son grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, neobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, n-hexilo y similares.

- 40 El término "alqueno" se refiere a grupos alqueno lineales o ramificados que preferiblemente tienen de 2 a 12 átomos de carbono, o preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, también denominados grupos alqueno "inferior", y que tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación de alqueno. Los grupos alqueno preferidos incluyen etenilo (-CH=CH<sub>2</sub>), propenilo (alilo, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) y similares. El término alqueno incluye radicales que tienen orientación "cis" y "trans", o, como alternativa, "Z" y "E".

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, no aromático) de 3 a 10 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados. Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, adamantilo y similares.

5 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo de cinco, seis o siete miembros saturado o parcialmente insaturado (es decir, no aromático) que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y cuyos anillos pueden estar sustituidos con alquilo inferior, alqueno inferior, o arilo. El heterocicloalquilo preferido incluye pirrolidina, piperidina, piperazina, cetopiperazina, 2,5-cetopiperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, tiomorfolina, dihidropirranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurano, dihidropirrol, imidazolidina, dihidropirazol, pirazolidina y similares.

10 El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos que pueden estar unidos de una manera colgante o que pueden estar condensados. El arilo preferido incluye fenilo.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R, en el que R incluye "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" y "heterocicloalquilo".

15 El término "alcoxialquilo" se refiere a grupos alquilo, tal como se definió anteriormente, que tienen un sustituyente alcoxi según se definió anteriormente, que incluye 2-etoxietilo, metoximetilo y similares.

20 El término "amino" se refiere al grupo -NRR', en el que cada R, R' es independientemente H, "alquilo", "alqueno", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros tal como se definió anteriormente. El término "aminoalquilo" o "amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a grupos alquilo, según se definió anteriormente, que tienen un sustituyente amino según se definió anteriormente.

25 La expresión "sales o complejos farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos de los compuestos de fórmula (I) identificados más adelante que conservan la actividad biológica deseada. Los ejemplos de dichas sales incluyen, aunque sin restricción, las sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido algínico, ácido poliglútamico, ácido naftalensulfónico, ácido toluensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido metanosulfónico y ácido poligalacturónico. Cuando la sal es de un monoácido (por ejemplo, el clorhidrato, el bromhidrato, el p-toluensulfonato, o el acetato), se emplea la forma de hidrógeno de un diácido (por ejemplo, el bisulfato o el succinato), o la forma de dihidrógeno de un triácido (por ejemplo, el dibifosfato o el citrato) en al menos un equivalente molar y normalmente en un exceso molar del ácido. Sin embargo, cuando se pretenden usar sales tales como sulfato, hemisuccinato, bifosfato o fosfato, generalmente se usan los equivalentes químicos exactos y apropiados del ácido.

35 Un "derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que, tras su administración al paciente, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, la actividad descrita en la presente.

Los compuestos según la fórmula I pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos, tales como L-DOPA.

40 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles empleando los siguientes procedimientos y métodos generales. Se apreciará que cuando se indiquen condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), también pueden emplearse otras condiciones experimentales a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactantes o disolventes concretos empleados, pero estas condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la técnica mediante procedimientos de optimización habituales.

45 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente invención generalmente se administran en forma de una composición farmacéutica. Por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para este también están dentro del alcance de la presente invención. Estas composiciones pueden prepararse de una manera muy conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Los expertos en la técnica conocen una amplia diversidad de estos compuestos vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica.

50 Los compuestos de la presente invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleado de modo convencional, pueden presentarse en forma de composiciones farmacéuticas y sus dosificaciones unitarias, y estas formas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con estos, todos para un uso oral, o en forma de disoluciones inyectables estériles para un uso parenteral (que incluye un uso subcutáneo). Estas composiciones

farmacéuticas y sus formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin otros principios o compuestos activos, y estas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo que corresponde al intervalo de dosificación diaria previsto que se va a emplear.

- 5 En general, los compuestos de esta invención se administran en una "cantidad farmacéuticamente eficaz". La cantidad del compuesto que realmente se va a administrar será determinada generalmente por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, que incluyen el trastorno que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto concreto que se va a administrar, la combinación del fármaco, la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares. Generalmente, una dosis eficaz se encontrará entre 0,01 mg/kg y 100 mg/kg, preferiblemente entre 0,05 mg/kg y 50 mg/kg. Las composiciones se pueden administrar individualmente a un paciente o pueden administrarse en combinación con otros agentes, fármacos u hormonas. Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz puede calcularse inicialmente tanto en ensayos de cultivos celulares como en modelos animales, normalmente con ratones, ratas, cobayas, conejos, perros o cerdos.
- 10
- 15 También puede utilizarse un modelo animal para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración adecuados. Después, esta información puede utilizarse para determinar las dosis y las vías útiles para la administración a seres humanos. Para el cálculo de la dosis equivalente en humanos (HED) se recomienda emplear la tabla de conversión proporcionada por FDA en Guidance for Industry and Reviewers, documento disponible en FDA. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante una diversidad de vías, que incluyen la vía oral, rectal, sublingual, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal, intraperitoneal, intranasal y de modo local sobre el tejido enfermo después de una operación quirúrgica.
- 20

Dependiendo de la vía de administración prevista, los compuestos se formulan preferiblemente como composiciones parenterales, tópicas u orales. Las composiciones para la administración oral pueden adoptar la forma de disoluciones o suspensiones líquidas en masa, o polvo en masa. Sin embargo, de modo más habitual, las composiciones se presentan en formas de dosis unitarias para facilitar una dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas rellenas con cantidades medidas previamente de las composiciones líquidas, o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares para el caso de las composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto de la invención habitualmente es un componente menor (de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 40% en peso) estando compuesto el resto por diversos vehículos o portadores y adyuvantes del procesado útiles para conformar la forma de dosificación deseada. El tratamiento de dosificación puede ser un calendario de dosis individual o un calendario de dosis múltiples. Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado, con tampones, agentes suspensores y dispensantes, colorantes, aromas y similares.

25

30

35

Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o bien compuestos de una naturaleza similar: un ligante, tal como celulosa microcristalina, goma arábiga, goma de tragacanto, gelatina o polivinilpirrolidona; un excipiente, tal como almidón o lactosa; un agente disgregante, tal como ácido algínico, primogel, o almidón de patata o de maíz; un lubricante, tal como estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante, tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Los comprimidos pueden estar revestidos según métodos muy conocidos por los expertos en la técnica de la práctica farmacéutica.

40

Las composiciones parenterales generalmente se basan en disolución salina estéril inyectable o disolución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Tal como se mencionó anteriormente, el compuesto de fórmula I en estas composiciones generalmente es un componente menor, que varía con frecuencia entre 0,05 al 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

45

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de transporte de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos también puede encontrarse en los materiales incorporados en Remington's Pharmaceutical Sciences.

50

Los componentes descritos anteriormente para las composiciones parenterales o de administración oral son solo representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares, se indican en la parte 5 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, 2000, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania,

55

Otra realización de la invención es un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas caracterizado por la mezcla de uno o más compuestos de fórmula (I) con excipientes, estabilizantes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados.

5 Tal como se indicó anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles como medicamentos debido a sus propiedades de modulación de A<sub>2a</sub> para el tratamiento de trastornos en los que dicha modulación produce la mejora de la salud del paciente. En particular, pueden tratarse pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Wilson, trastornos psiquiátricos, la enfermedad de Hallervorden-Spatz, la atrofia palidal progresiva y la diabetes. Los objetos de la presente invención son las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I descritos anteriormente, en combinación con excipientes y/o diluyentes farmacológicamente aceptables.

10 Otra realización de la invención es un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I según se definió anteriormente. Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos sintéticos convencionales y se describen a continuación.

### MÉTODO A

Los compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> = es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula R<sup>9</sup>-(CHR<sup>8</sup>)<sub>p</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>;

15 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>9</sup> son H;

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H o hidroxilo, siendo al menos uno de ellos hidroxilo;

m y p son independientemente un número entero entre 0 y 2;

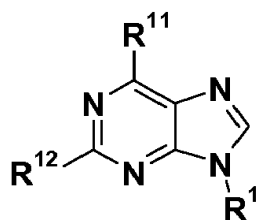
n es 1 o 2;

m + n + p ≥ 4;

20 R<sup>3</sup> es NH<sub>2</sub>, NHR<sup>10</sup>; y

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, siendo dichos grupos alquilo lineales o ramificados; arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> o (aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, y seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado saturado o insaturado, amino, mono- o disustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

25 pueden sintetizarse mediante un proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II



Fórmula II

en la que

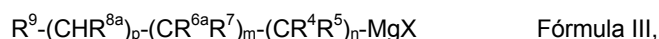
R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

30 R<sup>11</sup> es N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>13</sup> es bencilo, p-(MeO)-bencilo, p-(Cl)-bencilo o p-(Br)-bencilo;

R<sup>12</sup> es Cl;

con un compuesto de fórmula III



35 en la que,

X es Cl o Br;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>9</sup> son H;

$R^{6a}$  y  $R^{8a}$  son, cada vez que aparecen, independientemente OH o H, siendo al menos uno de ellos OH;

m y p son independientemente un número entero entre 0 y 2;

n es 1 o 2;

$m + n + p \geq 4$ ;

- 5 en presencia de  $Fe(acac)_3$  en un disolvente aprótico, tal como THF o NMP, a una temperatura que varía de 0 °C a la temperatura ambiente.

#### MÉTODO B

Los compuestos de fórmula (I), en la que

$R^1$  es alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado;

- 10  $R^2$  es un grupo de fórmula  $R^9-(CHR^8)_p-(CR^6R^7)_m-(CR^4R^5)_n$ ;

$R^4$  y  $R^5$  son H;

$R^6$  y  $R^8$  son, cada vez que aparecen, independientemente H o =O con el significado de carbonilo; siendo al menos uno de  $R^6$  y  $R^8$  =O con el significado de carbonilo;

- 15  $R^7$  y  $R^9$  son, cada vez que aparecen, independientemente H, o están ausentes en caso de que el correspondiente átomo de carbono que porta dicho grupo  $R^6$  o  $R^8$  esté implicado en un enlace carbonilo;

m y p son independientemente un número entero entre 0 y 2;

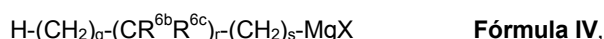
n es 1 o 2;

$m + n + p \geq 4$ ;

$R^3$  es  $NH_2$ ,  $NHR^{10}$ ;

- 20  $R^{10}$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , alcoxialquilo  $C_1-C_3$ , amino(alquilo  $C_1-C_6$ ), en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_1-C_3$ , siendo dichos grupos alquilo lineales o ramificados; arilo  $C_6-C_{14}$  o (aril  $C_6-C_{14}$ )(alquilo  $C_1-C_6$ ), estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, y seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$  lineal o ramificado saturado o insaturado, amino, mono- o disustituido con alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado;

- 25 pueden ser sintetizados mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II, tal como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula IV



en la que

X es Cl o Br;

- 30  $R^{6b}$  y  $R^{6c}$  son, cada vez que aparecen, independientemente ambos H o, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo 1,3-dioxano opcionalmente sustituido con dos o más grupos metilo, y al menos una de las veces que aparecen son un grupo 1,3-dioxano sustituido con dos o más grupos metilo;

q es un número entero entre 0 y 3;

- 35 r y s son independientemente un número entero entre 1 y 3; siendo

$q + r + s \geq 4$ ;

en presencia de  $Fe(acac)_3$  en un disolvente aprótico, tal como THF o NMP, a una temperatura que varía de 0 °C a la temperatura ambiente.

#### MÉTODO C

- 40 Los compuestos de fórmula (I), en la que

$R^1$  es alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado;

$R^2$  es un grupo de fórmula  $R^9-(CHR^8)_p-(CR^6R^7)_m-(CR^4R^5)_n$ ;

R<sup>4</sup> es hidroxilo o =O con el significado de carbonilo;

R<sup>5</sup> es H o está ausente cuando R<sup>4</sup> es =O con el significado de carbonilo;

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H, hidroxilo o =O con el significado de carbonilo;

5 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H, o están ausentes en caso de que el correspondiente átomo de carbono que porta dicho grupo R<sup>6</sup> o R<sup>8</sup> esté implicado en un enlace carbonilo;

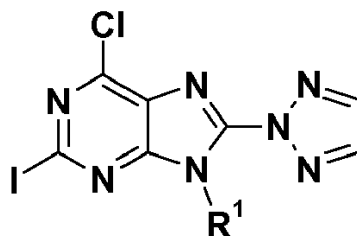
n es 1;

m y p son independientemente un número entero entre 1 y 2, siendo m + p ≥ 3;

10 R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, siendo dichos grupos alquilo lineales o ramificados; arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> o (aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, y seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado saturado o insaturado, amino, mono- o disustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

pueden ser sintetizado mediante un proceso que comprende las siguientes etapas:

a) la reacción de un compuesto de fórmula V



Fórmula V

15

en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

con i-PrMgCl;

b) la adición *in situ* de un compuesto de fórmula VI



20 en la que:

R<sup>6d</sup> y R<sup>7d</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H o OH, siendo al menos uno de ellos H; o

R<sup>6d</sup> y R<sup>7d</sup>, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo 1,3-dioxano opcionalmente sustituido con dos o más grupos metilo;

R<sup>8d</sup> es H o hidroxilo;

25 s y t son independientemente un número entero entre 1 y 2, siendo s + t ≥ 3;

en un disolvente aprótico, tal como THF, a una temperatura que varía de -78 °C a la temperatura ambiente.

#### MÉTODO D

Los compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> = es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

30 R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula R<sup>9</sup>-(CHR<sup>8</sup>)<sub>p</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H, hidroxilo o =O con el significado de carbonilo;

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H, o están ausentes en caso de que el correspondiente átomo de carbono que porta dicho grupo R<sup>6</sup> o R<sup>8</sup> esté implicado en un enlace carbonilo;



m y p son independientemente un número entero entre 0 y 2;

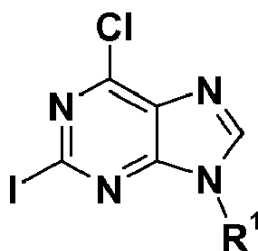
n = 2;

m + n + p ≥ 4;

R<sup>3</sup> es NH<sub>2</sub>, NHR<sup>10</sup>;

- 5 R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, siendo dichos grupos alquilo lineales o ramificados; arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> o (aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, y seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado saturado o insaturado, amino, mono- o disustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

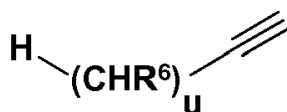
- 10 pueden sintetizarse mediante un proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula VII



Fórmula VII

en la que

R<sup>1</sup> = es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado; con un compuesto de fórmula VIII



Fórmula VIII

- 15 en la que

R<sup>6</sup> es, cada vez que aparece, independientemente H o hidroxilo,

u es un número entero igual o mayor que 2;

en presencia de bis-trifenilfosfina-dicloruro de paladio, CuI y opcionalmente una amina terciaria, tal como trietilamina, en un disolvente polar, tal como dioxano, a una temperatura que varía de 0 °C a la temperatura ambiente.

## 20 MÉTODO E

Los compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> = es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula R<sup>9</sup>-(CHR<sup>8</sup>)<sub>p</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>;

R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H, hidroxilo o =O con el significado de carbonilo;

- 25 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H, o están ausentes en caso de que el correspondiente átomo de carbono que porta dicho grupo R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>8</sup> esté implicado en un enlace carbonilo;

m, n y p son independientemente un número entero entre 0 y 2;

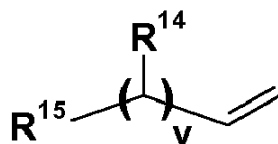
m + n + p ≥ 4;

R<sup>3</sup> es NH<sub>2</sub>, NHR<sup>10</sup>;

- 30 R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, siendo dichos grupos alquilo lineales o ramificados;

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> o (aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, y seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado saturado o insaturado, amino, mono- o disustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

5 pueden ser sintetizados mediante un proceso que comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula II, tal como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula IX



**Fórmula IX**

en la que

R<sup>14</sup> es, cada vez que aparece, independientemente H o OH;

R<sup>15</sup> es H u OH;

10 v es ≥ 2;

en presencia de un catalizador de Hermann y acetato de sodio en un disolvente polar, tal como NMP.

**MÉTODO F**

Los compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> = es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

15 R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula R<sup>9</sup>-(CHR<sup>8</sup>)<sub>p</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H, hidroxilo o =O con el significado de carbonilo;

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H o están ausentes;

m y p son independientemente un número entero entre 0 y 2;

20 n ≥ 1;

m + n + p ≥ 4;

R<sup>3</sup> es NH<sub>2</sub>, NHR<sup>10</sup>;

25 R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, siendo dichos grupos alquilo lineales o ramificados; arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> o (aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, y seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado saturado o insaturado, amino, mono- o disustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

pueden ser sintetizados mediante un proceso que comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula VII, tal como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula X

30 
$$R^9-(CHR^8)_p-(CR^{6d}R^{7d})_m-(CR^4R^5)_n-ZnBr$$
 **Fórmula X;**

en la que

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;

R<sup>6d</sup> y R<sup>7d</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H o OH, siendo al menos uno de ellos H; o

35 R<sup>6d</sup> y R<sup>7d</sup>, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo 1,3-dioxano opcionalmente sustituido con dos o más grupos metilo;

R<sup>8</sup> es, cada vez que aparece, independientemente H o hidroxilo;

R<sup>9</sup> es H;

m y p son independientemente un número entero entre 0 y 2;

$n \geq 1$ ;

$m + n + p \geq 4$ ;

en un disolvente polar, tal como THF.

- 5 En todas las transformaciones comentadas, cualquier grupo reactivo que pueda interferir se puede proteger y a continuación desproteger según los procedimientos establecidos y descritos en la química orgánica (véase, por ejemplo: Greene T. W. y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, Inc., 3ª Ed., 1999) y bien conocidos por los expertos en la técnica.

### Descripción de los dibujos

- 10 Figura 1:

Muestra la eficacia de ST3932 para antagonizar la catalepsia inducida por haloperidol en ratones.

Figura 2:

Muestra la eficacia de ST4206 para aumentar el número de rotaciones contralaterales de ratas lesionadas con 6-OHDA.

- 15 Figura 3:

Muestra la eficacia de ST3829 para aumentar el número de rotaciones contralaterales de ratas lesionadas con 6-OHDA.

Figura 4:

- 20 Muestra la eficacia de ST3932 para aumentar el número de rotaciones contralaterales de ratas lesionadas con 6-OHDA.

Figura 5:

Muestra la eficacia de ST4206 para aumentar el número de rotaciones contralaterales de ratas lesionadas con 6-OHDA.

### Ejemplos

- 25 **Abreviaturas:**

AcOEt:	acetato de etilo
atm:	atmósfera
sa:	singulete ancho
DCM:	diclorometano
30 DMEM:	medio de Eagle modificado de Dulbecco
DMSO:	dimetilsulfóxido
EDTA:	ácido etilendiaminotetraacético
Et <sub>2</sub> O:	dietil éter
FBS:	suero bovino fetal
35 MeOH:	metanol
MgCl <sub>2</sub> :	dicloruro de magnesio
MS:	espectro de masas
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> :	sulfato de sodio
NEt <sub>3</sub> :	trietilamina
40 NMP:	N-metilpirrolidinona

PBS:	disolución salina tamponada con fosfato
PCC:	clorocromiato de piridinio
RP-HPLC:	cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa
Rt:	tiempo de retención
5 TA:	temperatura ambiente
TfOH:	ácido trifluorometansulfónico

Características generales: Los espectros de  $^1\text{H}$  se registraron en una disolución de  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{DMSO-}d_6$  según se indica, a 200 MHz con un instrumento Bruker. Los valores de desplazamiento químico se indican en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. Se llevó a cabo la cromatografía en columna de resolución rápida usando gel de sílice (Merck, malla 230-400).

La cromatografía quiral se realizó empleando un cromatógrafo de HPLC Shimadzu LC-10AS conectado a un detector de Vis-UV SPD 10A Shimadzu y un integrador Shimadzu C-R6A Chromatopak. La fase estacionaria consistió en una columna Chiralpak AD-H, Daicel Chemical Industries (Chiral France) [tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa revestido sobre gel de sílice de 5 mm] con un diámetro de 0,46 cm, y una longitud de 25 cm. La fase móvil consistió en n-hexano/2-propanol:9 /1 a un flujo igual a 1 ml/min,  $\lambda$  289 nm.

### Ejemplo 1

#### 4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-1-ol (ST4023)

##### ETAPA A: 4-(6-cloro-9-metil-9H-purin-2-il)but-3-in-1-ol

Se añadieron  $\text{NEt}_3$  (4,9 ml, 34,5 mmol) y but-3-in-1-ol (1,1 ml, 25,63 mmol) a una disolución de 6-cloro-2-yodo-9-metil-9H-purina (6,8 g, 23,3 mmol),  $\text{CuI}$  (454 mg, 2,23 mmol) y bis-trifenilfosfina-dicloruro de paladio (811 mg, 1,15 mmol) en dioxano (93 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) al residuo oscuro obtenido. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (DCM/MeOH:94/6) para producir un precipitado blancuzco.

Rendimiento, 77%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2,67 (t, 2H,  $J = 6,82$  Hz), 3,68 (t, 2H,  $J = 6,82$  Hz), 3,86 (s, 3H), 5,01 (sa, 1H), 8,68 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 23,33, 30,63, 59,62, 80,55, 88,11, 130,42, 144,73, 148,86, 149,28, 152,79

MS(ESI) m/e: 237-239 (M + H) $^+$

##### ETAPA B: 4-(6-amino-9-metil-9H-purin-2-il)but-3-in-1-ol

A una disolución de 4-(6-cloro-9-metil-9H-purin-2-il)but-3-in-1-ol (650 mg, 2,74 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió una disolución en agua al 30% en p/p de amoníaco (8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche en un autoclave a 70 °C.

La disolución se evaporó a presión atmosférica a 50 °C para eliminar el amoníaco. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h, para producir un precipitado blanco. El sólido se filtró y se secó al vacío.

Rendimiento, 78%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2,52 (t, 2H,  $J = 6,82$  Hz), 3,58 (dt, 2H,  $J = 6,82$  Hz,  $J = 5,5$  Hz), 3,68 (s, 3H), 4,90 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 7,25 (sa, 2H), 8,09 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 23,24, 29,84, 59,95, 82,23, 83,46, 118,51, 142,58, 146,01, 150,38, 156,05

MS(ESI) m/e: 218 (M + H) $^+$

##### ETAPA C: 4-(6-amino-9-metil-9H-purin-2-il)butan-1-ol

A una disolución de 4-(6-amino-9-metil-9H-purin-2-il)-but-3-in-1-ol (1,5 g, 6,88 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió paladio al 10% sobre grafito (1,35 g, al 20% en peso). La mezcla se agitó durante 16 h en un autoclave a 50 °C bajo 4 atm. de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de un lecho corto de Celite y la disolución obtenida se evaporó a presión reducida para producir un residuo que se usó para la siguiente reacción sin más purificación.

Rendimiento, 70%.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,49 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,34 (sa, 1H), 7,01 (s, 2H), 7,97 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 25,54, 29,68, 32,85, 39,04, 61,09, 117,39, 141,33, 151,04, 156,05, 164,93

5 MS(ESI) m/e: 222,0 (M + H)<sup>+</sup>

**ETAPA D: 4-(6-amino-8-bromo-9-metil-9H-purin-2-il)butan-1-ol**

10 Se añadió bromo (0,4 ml, 6,8 mmol) gota a gota a -14 °C a 4-(6-amino-9-metil-9H-purin-2-il)butan-1-ol (250 mg, 1,13 mmol) disuelto en una mezcla de dioxano (5 ml) y tampón acetato a pH 4 (2,5 ml) (obtenido disolviendo 4 g de acetato de sodio en 100 ml de agua y ajustando a pH 4 con ácido acético glacial). La reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 15 minutos. El exceso de bromo se eliminó con metabisulfito de sodio y la reacción se llevó a pH 8 mediante la adición de una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La fase acuosa se extrajo con DCM (6x 10). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida para producir un residuo que se empleó para la siguiente reacción sin más purificación.

15 **ETAPA E: 4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-1-ol (ST4023)**

A una disolución de 4-(6-amino-8-bromo-9-metil-9H-purin-2-il)butan-1-ol (1,4 g, 4,56 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se le añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5,9 g, 18,24 mmol) y después 1H-1,2,3-triazol (1,2 g, 1,0 ml, 17,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 90°C. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (DCM/MeOH:93/7).

20 Rendimiento, 30%.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,46 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,67 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 3,38 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,38 (sa, 1H), 7,38 (s, 2H), 8,31 (s, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 25,43, 30,65, 32,80, 39,15, 61,04, 114,92, 138,06, 141,42, 151,14, 156,17, 166,17.

MS(ESI) m/e: 289 (M + H)<sup>+</sup>

25 **Ejemplo 2**

**4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-2-ol (ST3932)**

**ETAPA A: 4-(6-cloro-9-metil-9H-purin-2-il)but-3-in-2-ol**

30 A una disolución de 6-cloro-2-yodo-9-metil-9H-purina (6,8 g, 23,3 mmol), CuI (454 mg, 2,23 mmol) y bis-trifenilfosfina-dicloruro de paladio (811 mg, 1,15 mmol) en dioxano (93 ml) se le añadió trietilamina (4,9 ml, 34,5 mmol) y but-3-in-2-ol (1,1 ml, 25,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) al residuo oscuro obtenido. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (DCM/MeOH:94/6).

35 Rendimiento, 77%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,62 (d, 3H,  $J = 6,67$  Hz), 3,95 (s, 3H), 4,81 (q, 1H,  $J = 6,64$ ), 8,17 (sa, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23,52, 29,72, 57,31, 81,41, 89,94, 130,59, 144,75, 148,20, 149,21, 152,65.

MS(ESI) m/e: 237-239 (M + H)<sup>+</sup>

40 **ETAPA B: 4-(6-amino-9-metil-9H-purin-2-il)but-3-in-2-ol**

A una disolución de 4-(6-cloro-9-metil-9H-purin-2-il)but-3-in-2-ol (4,8 g, 20,34 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadió una disolución en agua al 30% en p/p de amoníaco (60 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche en un autoclave a 70 °C. La disolución se evaporó a presión atmosférica a 50 °C y después a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (DCM/MeOH:97/3).

45 Rendimiento, 78%.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,42 (d, 3H,  $J = 6,67$  Hz), 3,75 (s, 3H), 4,61 (q, 1H), 5,71 (sa, 1H), 7,42 (sa, 2H), 8,17 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 24,75, 29,89, 56,83, 83,14, 87,63, 130,01, 142,74, 145,65, 150,28, 156,07.

MS(ESI) m/e: 218 (M + H) $^+$

**ETAPA C: 4-(6-amino-9-metil-9H-purin-2-il)butan-2-ol**

5 El 4-(6-amino-9-metil-9H-purin-2-il)but-3-in-2-ol (1,5 g, 6,88 mmol) se colocó en un autoclave con etanol (30 ml) y se añadió paladio al 10% sobre grafito (0,350 g, al 20% en peso). La mezcla se agitó durante la noche en un autoclave a 50 °C bajo 4 atm. de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite y la disolución resultante se evaporó a presión reducida para producir un residuo que se usó sin más purificación.

Rendimiento, 70%.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (CD $_3$ OD)  $\delta$ : 1,21 (d, 3H,  $J$  = 6,32 Hz), 1,9 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,35 (sa, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 8,00 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (CD $_3$ OD)  $\delta$ : 22,01, 28,72, 34,97, 37,72, 66,89, 116,59, 141,54, 150,37, 155,56, 165,42.

MS(ESI) m/e: 222 (M + H) $^+$

**ETAPA D: 4-(6-amino-8-bromo-9-metil-9H-purin-2-il)butan-2-ol**

15 Se añadió bromo (2,1 ml, 41 mmol) gota a gota a -14 °C a una disolución de 4-(6-amino-9-metil-9H-purin-2-il)butan-2-ol (800 mg, 3,60 mmol) en una mezcla de MeOH/THF (20 ml, 1/1) y tampón acetato, pH = 4 (10 ml). Este último se obtuvo disolviendo 4 g de acetato de sodio en 100 ml de agua y ajustando a pH 4 mediante la adición de ácido acético glacial. La reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 10 minutos. El exceso de bromo se extinguió con la adición metabisulfito de sodio y la reacción se llevó a pH 8 mediante la adición de una disolución saturada de Na $_2$ CO $_3$ . Los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida para producir un sólido que se filtró y se empleó sin más purificación.

Rendimiento, 76%.

**ETAPA E: 4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-2-ol (ST3932)**

25 A una disolución de 4-(6-amino-8-bromo-9-metil-9H-purin-2-il)butan-2-ol (1,4 g, 4,56 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se le añadió CsCO $_3$  (5,9 g, 18,24 mmol) y 1H-1,2,3-triazol (1,2 g, 1,0 ml, 18,24 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 90°C. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (DCM/MeOH:93/7).

Rendimiento, 27%.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,09 (d, 3H,  $J$  = 6,2 Hz), 1,78 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,45 (sa, 1H), 7,32 (sa, 2H), 8,29 (s, 2H).

30 RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 24,0, 30,6, 35,9, 38,5, 66,2, 114,9, 138,0, 141,4, 151,2, 156,2, 166,4.

MS(ESI) m/e: 289 (M + H) $^+$

**Ejemplo 3**

**(S)-4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-2-ol (ST5748)**

35 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2, empleando (S)-(-)-but-3-in-2-ol en la ETAPA 1 en lugar de su racemato. En la ETAPA E, la mezcla de reacción bruta se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (DCM/MeOH:95/5).

HPLC: Rt: 29 mn

**Ejemplo 4**

**(R)-4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-2-ol (ST5749)**

40 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2, empleando (R)-(-)-but-3-in-2-ol en la ETAPA 1 en lugar de su racemato. En la ETAPA E, la mezcla de reacción bruta se purificó primero mediante una cromatografía de resolución rápida (DCM/MeOH:95/5).

HPLC: Rt: 26 mn

**Ejemplo 5****1-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-1-ol (ST3829)****ETAPA A: 1-(6-cloro-9-metil-9H-purin-2-il)butan-1-ol**

5 A una disolución de 6-cloro-2-yodo-9-metil-9H-purina (3,7 g, 12,6 mmol) en THF anhidro (48 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (8 ml, 15,12 mmol). Después de 30 minutos se añadió butiraldehído (1,7 ml, 16,38 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 8 h y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una  
10 cromatografía de resolución rápida (gradiente de DCM/MeOH:98/2 a DCM/MeOH:96/4).

Rendimiento, 59%.

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,96 (t, 3H, J = 7,34), 1,45 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,83 (t, 1H, J = 6,5), 8,47 (s, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD) δ: 12,85, 18,41, 29,22, 38,90, 73,80, 129,13, 147,46, 149,6, 152,53, 166,27.

15 MS (ESI+): 241-243 (M + H)<sup>+</sup>

**ETAPA B: 1-(6-amino-9-metil-9H-purin-2-il)butan-1-ol**

A una disolución de 1-(6-cloro-9-metil-9H-purin-2-il)butan-1-ol (1,8 g, 7,47 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió una disolución en agua al 30% en p/p de amoniaco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche en un autoclave a 70 °C. La disolución se evaporó a presión atmosférica a 50 °C y después a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (DCM/MeOH:95/5).  
20

Rendimiento, 80%.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,06), 1,40 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 4,84 (d, 1H), 7,31 (s, 2H), 8,12 (s, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 14,95, 19,37, 30,29, 39,99, 73,86, 118,35, 142,33, 151,18, 156,52, 166,43.

25 MS (ESI+): 222 (M + H)<sup>+</sup>

**ETAPA C: 1-(6-amino-8-bromo-9-metil-9H-purin-2-il)butan-1-ol**

Se añadió bromo (3,6 ml, 70,4 mmol) gota a gota a -14 °C a 1-(6-amino-9-metil-9H-purin-2-il)butan-1-ol (1700 mg, 7,69 mmol) disuelto en una mezcla de MeOH (20 ml), THF (20 ml) y tampón acetato a pH 4 (20 ml) (obtenido disolviendo 4 g de acetato de sodio en 100 ml de agua y ajustando a pH 4 con ácido acético glacial). La reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 10 minutos. El exceso de bromo se eliminó con metabisulfito de sodio y la reacción se llevó a pH 8 mediante la adición de una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida para producir un sólido que se filtró y se empleó para la siguiente reacción sin más purificación.  
30

Rendimiento, 82%.

**35 ETAPA D: 1-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-1-ol (ST3829)**

A la disolución de 1-(6-amino-8-bromo-9-metil-9H-purin-2-il)butan-1-ol (1,4 g, 4,56 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se le añadió CsCO<sub>3</sub> (5,9 g, 18,24 mmol) y después 1H-1,2,3-triazol (1,2 g, 1,0 ml, 18,24 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 90°C. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (DCM/MeOH:93/7).

40 Rendimiento, 30%.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92 (t, 3H, J = 7,18), 1,40 (q, 2H, J = 8,2), 1,75 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,50 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 7,58 (sa, 1H), 8,37 (s, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 14,94, 19,37, 31,34, 39,88, 74,06, 115,90, 138,63, 142,27, 151,42, 156,64, 167,72.

MS (ESI+): 289 (M + H)<sup>+</sup>

45

**Ejemplo 6****1-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-1-ona (ST4208)**

Se añadió MnO<sub>2</sub> (439 mg, 5,04 mmol) a una disolución de 1-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-1-ol (51 mg, 0,2 mmol) en DCM (4 ml) a temperatura ambiente. La disolución heterogénea resultante se agitó durante la noche. Después de una filtración a través de un lecho corto de Celite, el disolvente se retiró a presión reducida para producir el producto deseado como un polvo blanco.

Rendimiento, 40%.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,4 (s, 2H), 7,7 (sa, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,14 (t, 2H), 1,66 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

IEP-EM (m/z): 287,1 (M + H)<sup>+</sup>

**10 Ejemplo 7****4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-2-ona (ST4206)**

Se añadieron tamices moleculares 4Å (100 mg) y PCC (59 mg, 0,273 mmol) a 0 °C a una disolución de 4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)-butan-2-ol (25 mg, 0,086 mmol) en DCM (1,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después de diluyó con Et<sub>2</sub>O a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM a DCM/MeOH:95/5) para producir un polvo blanco.

Rendimiento, 37%.

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN) δ: 8,1 (s, 2H), 5,9 (sa, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,07 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,2 (s, 3H).

20 IEP-EM (m/z): 287,1 (M + H)<sup>+</sup>

En una alternativa, la 4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)-butan-2-ona puede prepararse a partir de un intermedio avanzado obtenido mediante un proceso que implica al método B, según se mencionó anteriormente y según se describe a continuación.

**PREPARACIÓN 1****25 4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-2-ona (ST4206)****ETAPA A: Dibencil-{9-metil-2-[2-(2,5,5-trimetil-[1,3]dioxan-2-il)etil]-9H-purin-6-il}amina**

i) Se añadió 1,2-dibromoetano (770 µl, 8,9 mmol) a una suspensión de Mg (3,1 g, 127,5 mmol) en THF (75 ml) en una atmósfera inerte (Ar). Después se añadió una disolución de 2-(2-bromoetil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (8,0 ml, 42,5 mmol) y 1,2-dibromoetano (3,08 ml, 36 mmol) en THF (75 ml), y después de que se compleja la reacción exotérmica, la mezcla de reacción resultante se calentó hasta 50 °C durante 1 h.

ii) Se añadió Fe(acac)<sub>3</sub> (315 mg, 0,89 mmol) a una disolución de dibencil-(2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)amina (3,24 g, 8,9 mmol) en THF (115 ml) y NMP (28,5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron 140 ml del reactivo recién preparado obtenido en la ETAPA A (i) a la mezcla de reacción y se mantuvo la agitación durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se vertió en agua y se extrajo por medio de AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida se obtuvo cuantitativamente el aducto deseado como un aceite marrón.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,85 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 2H), 3,47-3,61 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,91 (sa, 2H), 5,40 (sa, 2H), 7,2-7,4 (m, 10H), 7,66 (s, 1H).

40 IEP-EM (m/z): 486 (M + H)<sup>+</sup>

**ETAPA B: Dibencil-{8-bromo-9-metil-2-[2-(2,5,5-trimetil-[1,3]dioxan-2-il)etil]-9H-purin-6-il}amina**

Se añadió bromo (0,89 ml, 17,5 mmol) gota a gota a 0 °C a una disolución de dibencil-{9-metil-2-[2-(2,5,5-trimetil-[1,3]dioxan-2-il)etil]-9H-purin-6-il}amina (1,7 g, 3,50 mmol) en 20 ml de una mezcla de MeOH/THF (20 ml, 1/1) y tampón acetato, pH = 4 (10 ml). Este último se obtuvo disolviendo 4 g de acetato de sodio en 100 ml de agua y ajustando a pH 4 mediante la adición de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El exceso de bromo se extinguió con la adición metabisulfito de sodio y la reacción se llevó a pH 8 mediante la adición de una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida para producir un sólido que se filtró y se empleó sin más purificación en la siguiente etapa.



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,85 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,82-2,89 (m, 2H), 3,47-3,61 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,91 (sa, 2H), 5,40 (sa, 2H), 7,20-7,40 (m, 10H).

IEP-EM (m/z): 564-566 (M + H)<sup>+</sup>

**ETAPA C: Dibencil-{9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-2-[2-(2,5,5-trimetil-[1,3]dioxan-2-il)etil]-9H-purin-6-il}amina**

5 A una disolución de dibencil-{8-bromo-9-metil-2-[2-(2,5,5-trimetil-[1,3]dioxan-2-il)etil]-9H-purin-6-il}amina (1,9 g, 3,50 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,72 g, 5,2 mmol), seguido de 1H-1,2,3-triazol (362 mg, 5,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 100°C. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (DCM/MeOH:93/7).

Rendimiento, 30%.

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,85 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 3,47-3,61 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,91 (sa, 2H), 5,40 (sa, 2H), 7,2-7,4 (m, 10H), 8,00 (s, 2H).

MS(ESI) m/e: 553 (M + H)<sup>+</sup>

**ETAPA D: 4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)butan-2-ona (ST4206)**

15 El intermedio obtenido en la ETAPA C se desprotegió empleando condiciones de TFOH convencionales que, después de una cromatografía en gel de sílice, permiten la obtención del aducto deseado cuantitativamente.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ : 8,10 (s, 2H), 5,90 (sa, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,07 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,20 (s, 3H).

IEP-EM (m/z): 287 (M + H)<sup>+</sup>

20 En una alternativa, la 4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)-butan-2-ona puede prepararse a partir de un intermedio avanzado obtenido mediante un proceso que implica al método E, según se mencionó anteriormente y según se describe a continuación.

**PREPARACIÓN 2**

25 Se añadió catalizador de Hermann (8 mg, 0,008 mmol, 0,08 eq),  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (8 mg, 0,025 mmol, 0,25 eq), NaOAc (9 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq) y 3-buten-2-ol (13  $\mu\text{l}$ , 0,15 mmol, 1,5 eq) a una disolución de (2-cloro-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-6-il)-bis-(4-metoxibencil)amina (49 mg, 0,10 mmol) en NMP (1 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 100 °C durante 16 h y después se añadió más catalizador de Hermann,  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ , y NaOAc en las mismas proporciones, junto con 3 eq más de 3-buten-2-ol. La agitación continuó durante 22 h a 140 °C antes de enfriar hasta la temperatura ambiente. La suspensión bruta resultante se diluyó con AcOEt y el sólido se retiró mediante filtración. La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La eliminación del disolvente al vacío y una purificación mediante una cromatografía preparativa en capa fina permitió la obtención, como un sólido blanco, de la 4-{6-[bis-(4-metoxibencil)amino]-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il}-butan-2-ona deseada.

Rendimiento, 42%.

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 4,85 (sa, 2H), 5,39 (sa, 2H), 6,82 (d, 4H), 7,18 (d, 4H), 7,94 (s, 2H).

35 **ENSAYOS BIOLÓGICOS**

Los compuestos de la presente invención se ensayaron en un ensayo de unión de competición para su capacidad para inhibir el receptor  $\text{A}_{2a}$ .

**Ejemplo 8**

**Inhibición del receptor  $\text{A}_{2a}$**

40 **MÉTODO**

**Cultivo de células HEK293 y preparación de las membranas**

45 Células HEK293 que expresan de modo estable el gen del receptor  $\text{A}_{2a}$  de adenosina humano (PerkinElmer, Boston, MA, EEUU, n° de catálogo RBHA2AC) se cultivaron en matraces Falcon en DMEM (Cambrex, Verviers, Bélgica) suplementado con FBS al 10% (Cambrex), piruvato de sodio 1 mmol/l (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, EEUU), G418 0,4 mg/ml (Sigma-Aldrich) a 37 °C en una atmósfera de 5% de  $\text{CO}_2$ . Para los experimentos de unión de radioligandos, las células se recogieron a una confluencia del 80% en Tris-HCl 5 mmol/l (Sigma-Aldrich), pH 7,4, que contenía EDTA 2 mmol/l, se contaron, se lavaron en PBS (Cambrex), se resuspendieron en tampón de incubación A que contenía Tris-HCl 50 mmol/l, pH 7,4,  $\text{MgCl}_2$  10 mmol/l (Sigma-Aldrich) y se homogeneizaron empleando un Ultra

Turrax T25. Las membranas se centrifugaron y se homogeneizaron una vez más y el sedimento final se conservó a -80 °C hasta su uso. Antes del ensayo de unión de competición, el sedimento se suspendió en tampón A a la concentración de proteínas deseada, y la suspensión de membranas se incubó con adenosina desaminasa 2 U/ml (ADA, Sigma-Aldrich) durante 30 min a 37 °C para eliminar la adenosina endógena.

### 5 **Concentración de proteínas y ensayo de unión de competición**

Se determinó la concentración de proteínas de la suspensión de membranas empleando el método Bradford (Pierce, Rockford, IL, EEUU) con albúmina bovina como patrón. Se realizaron experimentos de unión de competición incubando membranas (5-10 µg de proteínas/muestra) con una única concentración del antagonista de A<sub>2a</sub> [<sup>3</sup>H]ZM241385 (Biotrend, Colonia, Alemania) (2 nmol/l) en presencia de diversas concentraciones (que varían de 10<sup>-5</sup> a 10<sup>-11</sup> mol/l) de compuestos de ensayo y de referencia en placas de filtro de 96 pocillos (sistema MultiScreen, n.º de catálogo. MAFBN0B10, Millipore, Billerica, MA, EEUU) durante 1 h a 4 °C en un volumen total de 200 µl/pocilo en un tampón apropiado (Tris-HCl 50 mmol/l, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mmol/l). Se determinó la unión no específica en presencia de 10 µmol/l de ZM241385 frío (Tocris, Ellisville, MO, EEUU). Al final de la incubación se separaron los radioligandos unidos y libres filtrando las placas de filtro de 96 pocillos empleando un aparato de filtración Millipore (colector de vacío MultiScreenHTS). Las placas de filtro después se lavaron varias veces con tampón enfriado en hielo (Tris-HCl 50 mmol/l, pH 7,4) y se midió la radiactividad unida al filtro empleando un contador MicroBeta (PerkinElmer) después de la adición de 30 µl/pocillo de cóctel de centelleo OptiPhase SuperMix (PerkinElmer). Se realizaron cuatro experimentos por triplicado con una estación de trabajo automática JANUS<sup>®</sup> (Perkin Elmer).

Los datos se analizaron mediante un análisis de regresión no lineal con el software comercial GraphPad PRISM y se expresaron como IC<sub>50</sub>, definida como la concentración de compuestos que inhiben 50% de la unión de [<sup>3</sup>H]ZM241385. Los valores de la constante de unión inhibitoria (K<sub>i</sub>) se calcularon a partir de los valores de IC<sub>50</sub> según la ecuación de Cheng y Prusoff,  $K_i = IC_{50} / (1 + [C] / K_d)$ , en la que [C] es la concentración del radioligando, y K<sub>d</sub> es su constante de disociación.

### **Resultados**

25 Todos los compuestos ensayados demostraron ser muy activos en el ensayo de unión del receptor A<sub>2A</sub> (tabla 1).

**Tabla 1**

Ejemplos	A <sub>2A</sub> K <sub>i</sub> nM
1	53
2	8
3	19
4	8
5	22
6	19
7	12

### **Ejemplo 9**

#### **Inhibición del receptor A<sub>1</sub>**

### 30 **MÉTODO**

Se realizaron experimentos de unión de competición incubando membranas procedentes de células CHO-K1 transfectadas de modo estable con el receptor A<sub>1</sub> de adenosina humano (n.º de catálogo ES-010-M400UA, Perkin Elmer, Boston, MA, EEUU) (5-10 µg de proteínas/muestra) con una única concentración de [3H]DPCPX (1,7 nmol/l) (Perkin Elmer), en presencia de diversas concentraciones (que varían de 10<sup>-5</sup> a 10<sup>-10</sup> M) de DPCPX frío, ST4206 y ST4208 en placas de filtro de 96 pocillos (sistema MultiScreen, n.º de catálogo MAFBN0B10, Millipore, Billerica, MA, EEUU) durante 60 min a 25 °C en un volumen total de 200 µl/pocillo de Hepes 25 mmol/l, MgCl<sub>2</sub> 5 mmol/l, CaCl<sub>2</sub> 1 mmol/l, NaCl 100 mmol/l, pH 7,4 (todos de Sigma-Aldrich). Se determinó la unión no específica en presencia de 250 µmol/l de DPCPX frío (8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina, Sigma-Aldrich). Al final de la incubación se separaron los

radioligandos unidos y libres filtrando las placas de filtro de 96 pocillos empleando un aparato de filtración Millipore (colector de vacío MultiScreenHTS). Las placas de filtro después se lavaron varias veces con tampón enfriado en hielo (Tris-HCl 50 mmol/l, pH 7,4) y se midió la radiactividad unida al filtro empleando un contador MicroBeta (PerkinElmer) después de la adición de 30 µl/pocillo de cóctel de centelleo OptiPhase SuperMix (PerkinElmer).

- 5 Los datos se analizaron empleando una regresión no lineal con el software comercial GraphPad PRISM. Los datos se expresan como concentración del compuesto de ensayo que provoca una inhibición semimáxima de los valores control ( $IC_{50}$ ). Los valores de la constante de unión inhibitoria ( $K_i$ ) se calcularon a partir de los valores de  $IC_{50}$  según la ecuación de Cheng y Prusoff,  $K_i = IC_{50} / (1 + [C] / K_d)$ , en la que  $[C]$  es la concentración del radioligando, y  $K_d$  es su constante de disociación.

10 **Resultados**

Los compuestos ensayados se unen a los receptores  $A_1$  de adenosina con los valores de  $K_i$  indicados en la tabla 2.

Tabla 2

Ejemplos	$A_1$ $K_i$ nM
1	51
2	27
5	120
6	216
7	197

**Ejemplo 10**

15 **Inhibición de AMPc**

Los compuestos de la presente invención se ensayaron para evaluar su capacidad para inhibir la acumulación de AMPc inducida por el agonista de  $A_{2A}$  5'-N-etilcarboxamidoadenosina (NECA).

**Métodos**

- 20 Se realizó la determinación cuantitativa de AMPc con un sistema de inmunoensayo enzimático (n.º de catálogo. RPN2255, Amersham Biosciences) según las instrucciones del fabricante. Células HEK293 que expresan de modo estable el gen del receptor  $A_{2a}$  de adenosina humano (PerkinElmer, Boston, MA, EEUU, n.º de catálogo RBHA2AC) se cultivaron en matraces Falcon en DMEM (Cambrex, Verviers, Bélgica) suplementado con FBS al 10% (Cambrex), piruvato de sodio 1 mmol/l (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, EEUU), y G418 0,4 mg/ml (Sigma-Aldrich) a 37 °C en una atmósfera de 5% de  $CO_2$ . Las células se cultivaron en placas de 96 pocillos a una concentración de  $10^3$  células/pocillo 48 horas antes de la exposición al compuesto de ensayo. Antes de la estimulación de las células con los compuestos, las células se trataron durante 10 min a 37 °C con 0,5 mmol/l del inhibidor de fosfodiesterasa Ro 20-1724 (Sigma-Aldrich) y con 2 U/ml de adenosina desaminasa (ADA, Sigma-Aldrich). Después el medio se cambió por medio fresco que contenía concentraciones escalares de los compuestos de ensayo ( $10^{-10}$ - $10^{-4}$  mol/l) a 37 °C y, después de 10 min, se añadió NECA 100 nmol/l. El AMPc se extrajo 20 min después y se cuantificó.

- 30 Los datos se analizaron empleando un análisis de regresión no lineal con el software comercial GraphPad PRISM. Se indican las concentraciones de compuesto de ensayo que provocan una inhibición semimáxima de los valores control ( $IC_{50}$  calculada mediante el software GraphPad Prism) (promedio ± MEE de cuatro experimentos independientes).

**Resultados**

- 35 Todos los compuestos resultaron eficaces para inhibir la acumulación de AMPc inducida por el agonista (tabla 3) y se comportaron tal como se esperaba para los antagonistas del receptor  $A_{2a}$ .

Tabla 3

Ejemplos	AMPc IC <sub>50</sub> μM
1	2,12
2	0,45
3	0,26
4	0,42
5	2,32
6	2,92
7	0,99

**Ejemplo 11**

5 Con el fin de evaluar el perfil de selectividad de los compuestos de la presente invención, también se caracterizó a tres de ellos (ST3829, ST3932 y ST4023) por su afinidad hacia una batería de 51 receptores diferentes. La mayoría de los 51 ensayos se realizaron con receptores recombinantes humanos de los siguientes tipos: receptores de adenosina, adrenérgicos, de cannabinoides, de dopamina, de GABA, de histamina, de melatonina, muscarínicos, de prostanoides y de serotonina que pertenecen a la familia de receptores no peptídicos; receptores de angiotensina-II, bradiquinina, quimioquinas, colecistoquinina, endotelina, galanina, melacortina, neuroquinina, neuropéptido Y, 10 neurotensina, opioides y similares a opioides, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo y vasopresina, que pertenecen a la familia de receptores peptídicos; canal de Ca<sup>2+</sup>, canal de K<sup>+</sup> y canal de Na<sup>+</sup> que pertenecen a la familia de canales iónicos; y dopamina, norepinefrina y serotonina, que pertenecen a la familia de receptores de transportadores de amina. Estos tres compuestos se ensayaron a una concentración de 10 μM. De forma interesante, ninguno de ellos mostró afinidad sustancial por cualquiera de los receptores mencionados 15 anteriormente.

**Ejemplo 12****Modelo de ratones de la catalepsia inducida por haloperidol**

Se ensayaron ST3829, ST3932 y ST4023 para evaluar su capacidad para antagonizar la catalepsia inducida por haloperidol en ratones.

**Métodos**

Se inyectó haloperidol (2 mg/kg) i.p. a ratones CD1 2,5 h antes de la administración oral de ST3932 o ST4206. Este último se administró a unas dosis de 10, 20 o 40 mg/kg.

Después, cada ratón CD1 se colocó cuidadosamente sobre sus patas delanteras encima de un alambre a una altura de 4,5 cm. La catalepsia se midió como el tiempo (expresado en segundos) necesario para que el animal se bajase con al menos una de sus patas, con una consumación de 60 segundos, tiempo tras el cual el ratón se retiró cuidadosamente del alambre. Después, la catalepsia se puntuó cada 60 min durante 7 h.

**Evaluación de los datos**

30 Todos los datos se expresan como valores individuales y promedio, más o menos el error estándar (promedio ± MEE), del tiempo de catalepsia en segundos. Los análisis estadísticos se realizaron empleando el programa Sigma-Stat. Después del cálculo de la AUC a lo largo de 7 horas, se empleó un ANOVA de una vía, seguido de un ensayo de Dunnett. El tiempo basal no se considera estadísticamente porque este momento del tiempo solo se empleó para comprobar si la catalepsia había sido inducida con éxito en todos los animales.

**Resultados**

35 Tanto ST3932 como ST4206 antagonizaron significativamente la catalepsia inducida por haloperidol de una manera dependiente de la dosis (figuras 1 y 2).

**Ejemplo 13****Potenciación de la actividad antiparkinsoniana de L-DOPA**

5 Se colocaron ratas (Sprague Dawley) anestesiadas con hidrato de cloral (400 mg/kg) en un aparato estereotáctico Kopf. A través de una cánula de acero inoxidable se inyectó 6-OHDA a una velocidad de 1 µl/min hacia el fascículo prosencefálico medial izquierdo en las coordenadas A= -2,2, L= +1,5 y V= -7,8, según el atlas de Pellegrino. Todas las ratas, incluyendo las tratadas de modo simulado, fueron tratadas con desipramina (10 mg/kg) 10 min antes de la anestesia para evitar lesiones en las neuronas noradrenérgicas.

10 Dos semanas después de la inyección de 6-OHDA, todos los animales se ensayaron para su capacidad de rotación contralateral en respuesta a 30 mg/kg i.p. de benserazida, seguido de 50 mg/kg i.p. de L-Dopa 30 min después. Las ratas que no muestran al menos 200 rotaciones contralaterales dentro de las 3 h del periodo de ensayo se eliminaron del estudio. Una semana después de este ensayo, los animales seleccionados se aleatorizaron para participar en tres estudios. Cada estudio implicó a siete grupos de ocho animales.

15 Los compuestos ensayados (ST3829, ST3932 y ST4206) se disolvieron en una disolución que contenía sacarosa al 10% y Tween 80 al 0,3% en agua estéril para obtener tres formas de dosificación diferentes (concretamente, 10, 20 y 40 mg/kg).

Grupo 1	10 mg/kg de compuesto ensayado
Grupo 2	20 mg/kg de compuesto ensayado
Grupo 3	40 mg/kg de compuesto ensayado
Grupo 4	6 mg de benserazida + 3 mg de L-DOPA
Grupo 5	10 mg/kg de compuesto ensayado y 6 mg de benserazida + 3 mg de L-DOPA
Grupo 6	20 mg/kg de compuesto ensayado y 6 mg de benserazida + 3 mg de L-DOPA
Grupo 7	40 mg/kg de compuesto ensayado y 6 mg de benserazida + 3 mg de L-DOPA

En los grupos 5, 6 y 7, la benserazida se administró primero, seguido del compuesto ensayado 25 min después y, por último, por L-DOPA 5 min después.

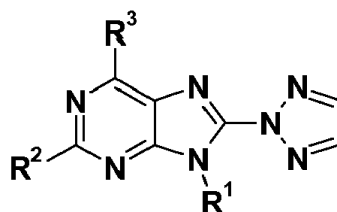
**Resultados**

20 En el modelo de rata con 6-OHDA de la enfermedad de Parkinson, los antagonistas de receptor A2a de adenosina aumentan el comportamiento de movimiento inducido por L-Dopa, mostrando efectos antiparkinsonianos. En este estudio se demostró que ST3932 y ST4206, administrados a ratas con una dosis umbral de L-Dopa, aumentan el comportamiento de movimiento contralateral inducido por L-Dopa, mostrando una marcada actividad antiparkinsoniana.

25

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula general I



Fórmula I

R<sup>1</sup> = es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

5 R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula R<sup>9</sup>-(CHR<sup>8</sup>)<sub>p</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>;

R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente H, hidroxilo o =O con el significado de carbonilo;

R<sup>5</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o están ausentes;

m, n y p son independientemente un número entero entre 0 y 2;

m + n + p ≥ 4;

10 R<sup>3</sup> es NH<sub>2</sub>, NHR<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, siendo dichos grupos alquilo lineales o ramificados; arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> o (aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, y seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado saturado o insaturado, amino, mono- o disustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado; sus formas ópticamente activas, tales como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, y sus sales farmacéuticamente aceptables; con la condición de que R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> no son todos H al mismo tiempo.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que n = 2, m = 1 y p ≥ 1.

3.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R<sup>6</sup> es OH o =O con el significado de carbonilo.

4.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que n = 1, y R<sup>4</sup> es OH o =O con el significado de carbonilo.

5.- Un compuesto según la reivindicación 1, incluido en el grupo que consiste en 4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)-butan-1-ol, (S)-4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)-butan-2-ol, 1-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)-butan-1-ol, 4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)-butan-2-ona, 4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)-butan-2-ol, (R)-4-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)-butan-2-ol y 1-(6-amino-9-metil-8-[1,2,3]triazol-2-il-9H-purin-2-il)-butan-1-ona.

6.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con L-DOPA.

7.- El compuesto según a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como medicamento.

8.- El compuesto según la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de un estado patológico para el cual la modulación de la actividad A<sub>2A</sub> produciría una mejora en la salud del paciente.

9.- El compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que dicho estado patológico es un trastorno motor.

10.- El compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que dicho trastorno motor es la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Wilson o la enfermedad de Hallervorden-Spatz.

11.- El compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que dicho estado patológico es la isquemia cerebral, opcionalmente asociada con procesos neurodegenerativos.

12.- Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 11 como ingrediente activo, en una mezcla con al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13.- Un proceso para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende mezclar al menos uno de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 11 con al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 14.- Un proceso para sintetizar compuestos de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula R<sup>9</sup>-(CHR<sup>8</sup>)<sub>p</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H o =O con el significado de carbonilo; siendo al menos uno de of R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> =O con el significado de carbonilo;

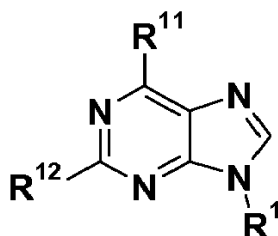
10 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H, o están ausentes en caso de que el correspondiente átomo de carbono que porta dicho grupo R<sup>6</sup> o R<sup>8</sup> esté implicado en un enlace carbonilo;

m y p son independientemente un número entero entre 0 y 2;

n es 1 o 2;

m + n + p ≥ 4;

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula II



**Fórmula II**

15

en la que

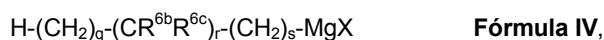
R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

R<sup>11</sup> es N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>13</sup> es bencilo, p-(MeO)-bencilo, p-(Cl)-bencilo o p-(Br)-bencilo;

20 R<sup>12</sup> es Cl;

y un compuesto de fórmula IV



en la que X es Cl o Br;

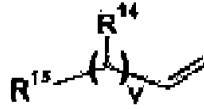
25 R<sup>6b</sup> y R<sup>6c</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente ambos H o, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo 1,3-dioxano opcionalmente sustituido con dos o más grupos metilo, y al menos una de las veces que aparecen son un grupo 1,3-dioxano opcionalmente sustituido con dos o más grupos metilo;

q es un número entero entre 0 y 3;

r y s son independientemente un número entero entre 1 y 3; siendo q + r + s ≥ 4;

30 en presencia de Fe(acac)<sub>3</sub> en un disolvente aprótico, tal como THF o NMP, a una temperatura que varía de 0 °C a la temperatura ambiente.

15.- Un proceso para sintetizar compuestos de la reivindicación 1, que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula II, como en la reivindicación 14, con un compuesto de fórmula VIII



**Fórmula VIII**

en la que

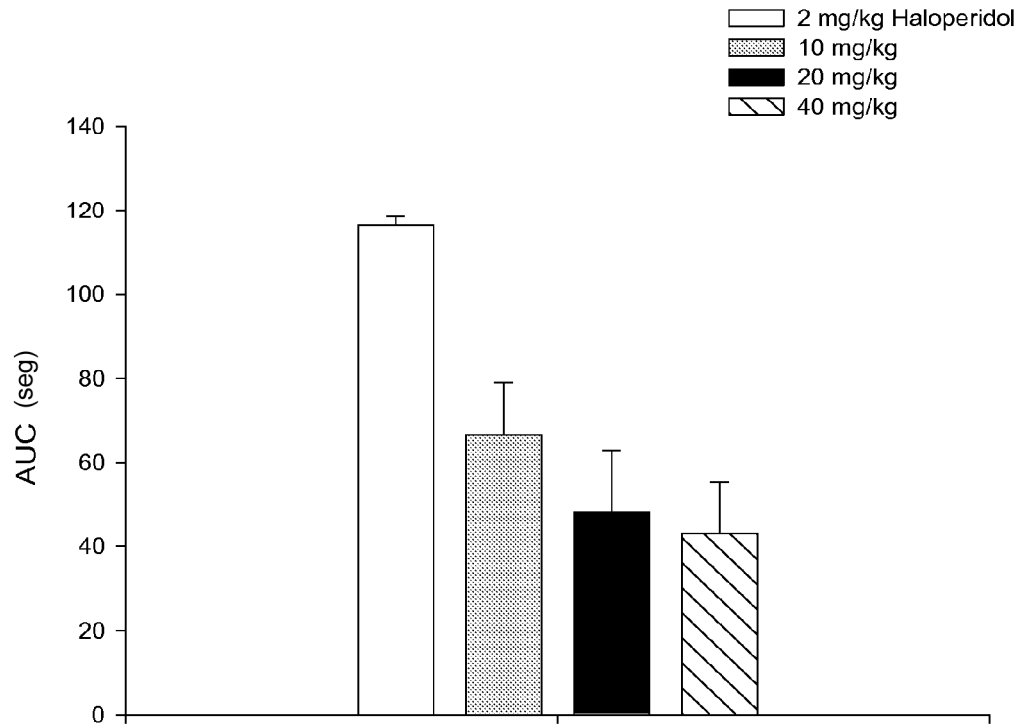
R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son, cada vez que aparecen, independientemente H o OH;

v ≥ 2 o 3;

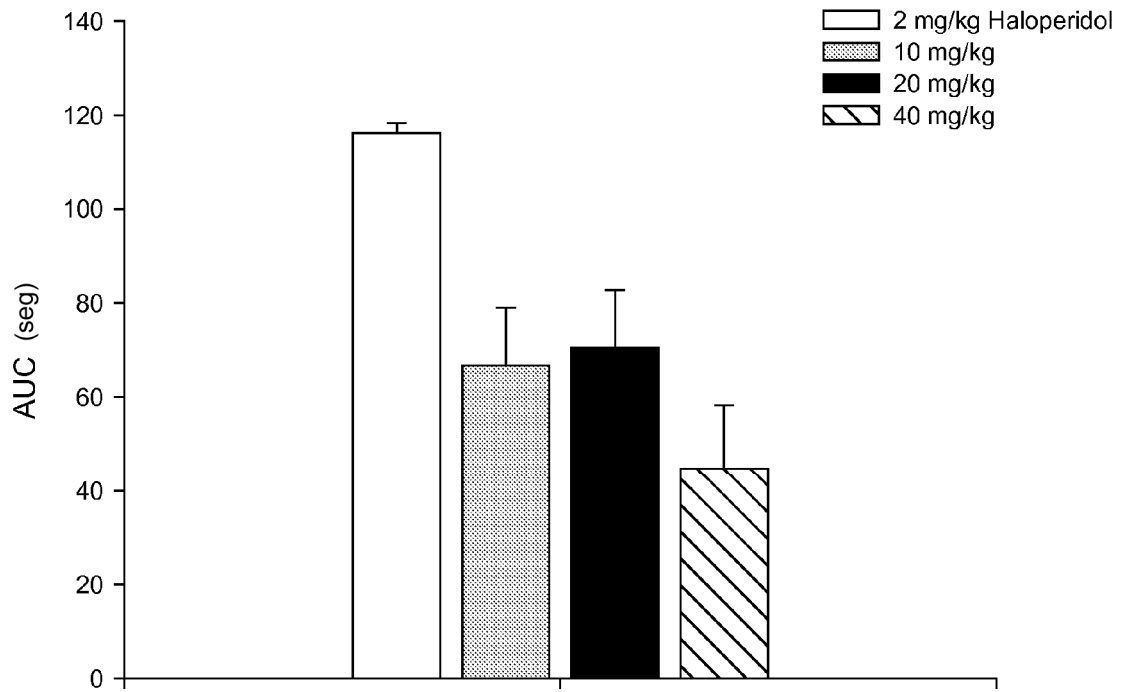
5 en presencia de un catalizador de Hermann y acetato de sodio en un disolvente polar, tal como NMP.



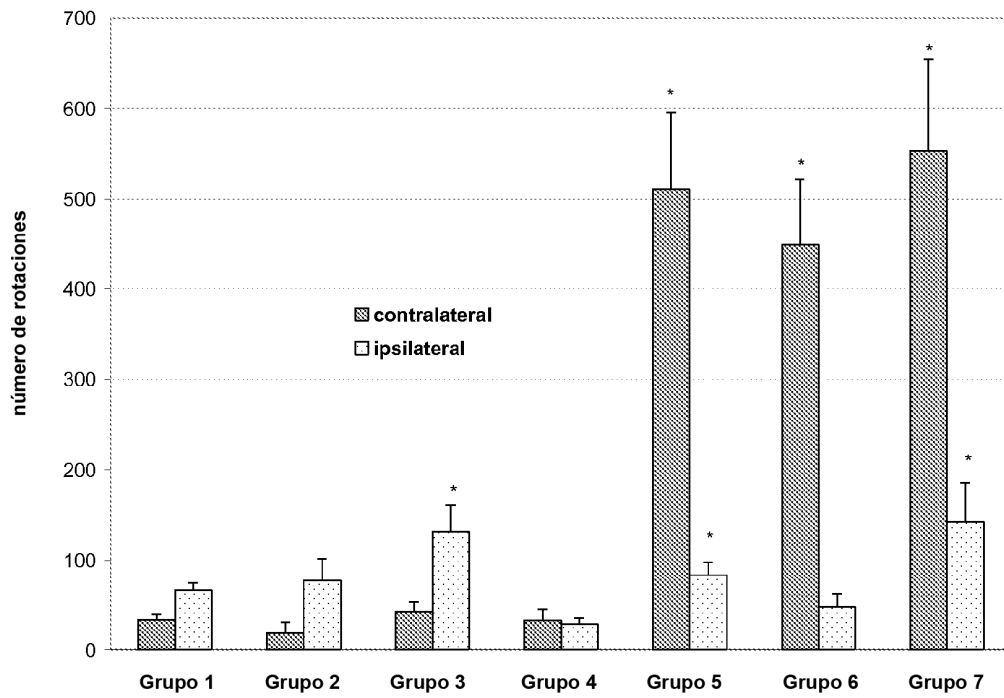
**Figura 1:** Eficacia de ST3932 para antagonizar la catalepsia inducida por haloperidol en ratones



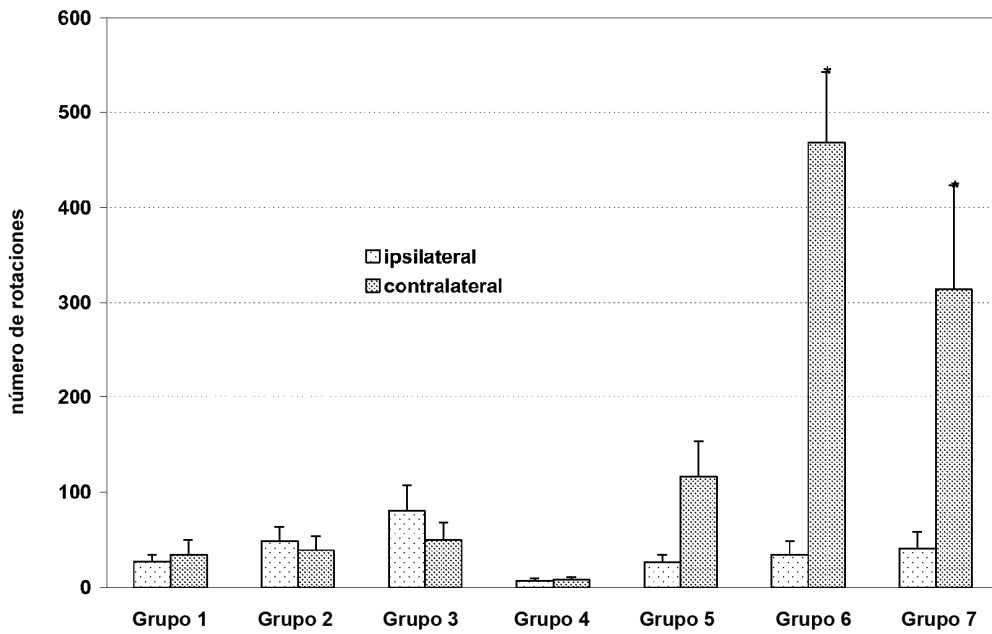
**Figura 2:** Eficacia de ST4206 para antagonizar la catalepsia inducida por haloperidol en ratones



**Figura 3:** Eficacia de ST3829 en un modelo animal antiparkinsoniano



**Figura 4:** Eficacia de ST3932 en un modelo animal antiparkinsoniano



**Figura 5:** Eficacia de ST4206 en un modelo animal antiparkinsoniano

