



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No. **04-128524**

54. TITULO Nuevos análogos de adenosina y
su uso como agentes farmacéuticos.

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H 19/163 // A61K31/00
A61P3/06

71 SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt am Main, Alemania

74 APODERADO Gustavo Hollmann Prestepo

BOGOTA, D.C., 24 de diciembre de 2004

0209

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: **Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, Alemania**

Nacionalidad o Domicilio: **Frankfurt am Main,
Alemania**

Lugar de Constitución:

Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección **Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308**

Teléfono: **6161948**

Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número **2.878.023** TP **5903**

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **Dr. Antony Bigot**

Dirección **8 rue Jean Rostand**

Nacionalidad o Domicilio: **91300 Massy, Francia**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2003/006749** Fecha **Junio 26 de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 2004/003002 A1** Fecha **Enero 8 de 2004**

⑥ Título (54) **NUEVOS ANALOGOS DE ADENOSINA Y SU USO COMO AGENTES FARMACEUTICOS.**

⑦ Clasificación Internacional (51) **C07H 19/167 // A61K 31/70 // A61P 3/06**

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

Europa

(32) Fecha

Junio 27, 2002

(31) Numero de Solicitud

02014324.4

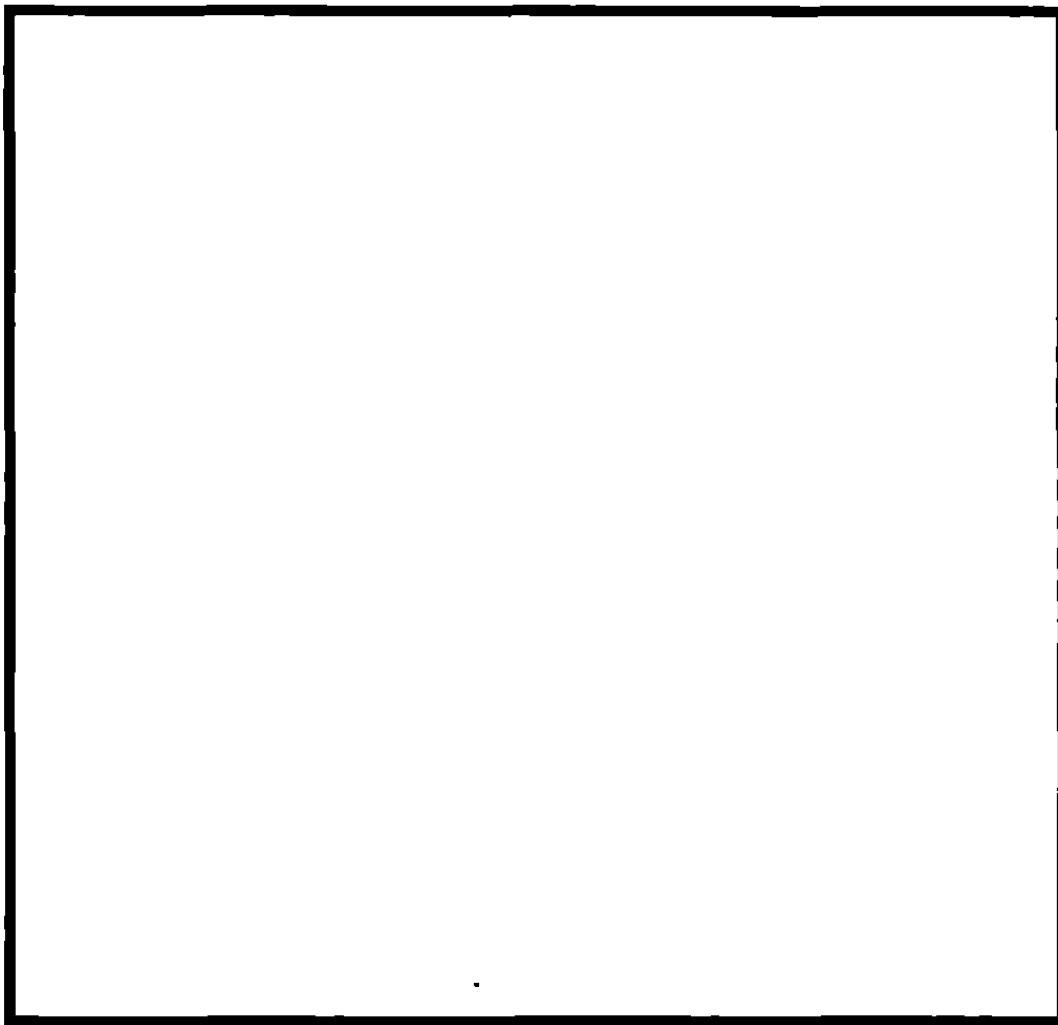
⑨

Comprobante de pago No. **04 - 96,257**

Fecha **Diciembre 14, 2004**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ 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.
- ☐ 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 12x12.
- ☐ 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 Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

C.E. 2.878.023 Bogotá

T.P. 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
STENGELIN Siegfried	Sachsenring 27,	65817 Eppstein, Alemania
JÄHNE Gerhard	Seebachstr. 22,	65929 Frankfurt am Main, Alemania
HERLING Andreas	Am Walberstück 5,	65520 Bad Camberg, Alemania
MÜLLER Günter	Im Haindell 1b,	65843 Sulzbach, Alemania
HOCK Franz Jakob	Altstadt 19,	64807 Dieburg, Alemania
MYERS Michael R.	11227 Windemere,	Fishers, IN 46038, Estados Unidos

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del Formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional

Copia del Formulario PCT/IB/304 correspondiente a la Notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Copia del Formulario PCT/IB/308 informando de la solicitud internacional a las oficinas designadas.

Formulario PCT/IB/332 información relativa a la notificación de su elección a las oficinas elegidas.

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04120524 00000000 Folios: 160
Fecha (MM): 2004-12-24 10:51:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 96,257
FECHA : DICIEMBRE 14 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

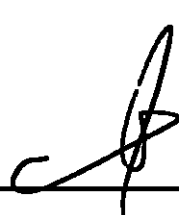
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37351006	13/12/2004	2,532,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref. 56622

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. H. LLMANN. RESTREPO

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

**Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer**

acting on behalf of and representing

Company's
Name

**Aventis Pharma
Deutschland GmbH**

Company's
Domicile

domiciled in
**D-65926 Frankfurt am Main
Germany**

heraby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; validity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and fees as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt..am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi.)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

**Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer**

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(nombres) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recaer de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y marcas, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de nulidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, emendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes permitidos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, así como el resguardo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado, y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al cumplimiento de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento hago saber a quien corresponda, válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

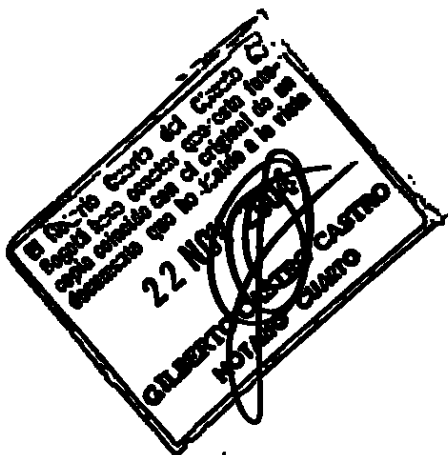
de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

COMPANIES

SOCIETADEN

40 10



It is officially certified hereby that

Die umstehenden heute vor mir anerkannten Unterschriften der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me -
have signed this document.

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is confirmed, that the person mentioned sub 1. according to the Commercial Register which has been inspected by the Notary Public today as Prokurist is entitled to jointly with an other authorized person sign for and represent in legally binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die zu 1. genannte Person laut Eintragung im Handelsregister, das vom Notar heute eingesehen wurde, als Prokurist mit einem anderen Zeichnungsberechtigten zeichnungs- und vertretungsberechtigt ist für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned sub 2. is authorized according to the Authorization of June 2, 1997 to act as proxy and to represent said company in legally binding manner together with an other authorized person of this company.

und der zu 2. Genannte aufgrund der vorliegenden Handlungsvollmacht vom 2. Juni 1997 handlungsbevollmächtigt und zugleich mit einem anderen Zeichnungsberechtigten der Firma zur Vertretung dieser Firma tigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
N o t a r

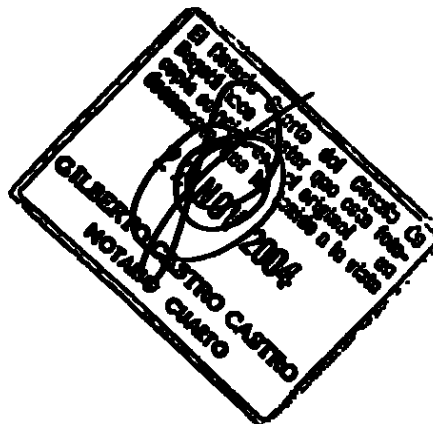


Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--
Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40


N o t a r



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars *Dr. Hans August Reil*
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels wird hiernit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

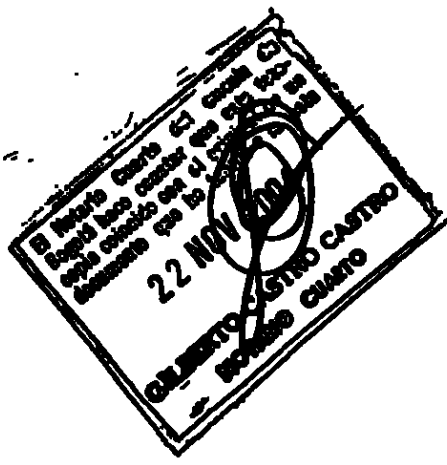
Frankfurt am Main, den 17. 2. 09

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



[Signature]
Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5883050 * Fax: 49-69-5882080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

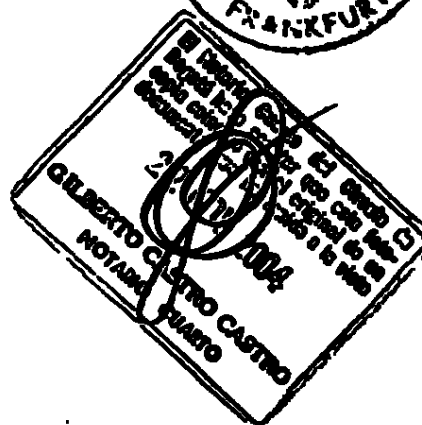
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Paralela
137357
2000 MAR 21

REMA AFARTE
COMUNIDAD RESERVA
AS. P. RESERVES INDIANAS

El Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica
del Poder Judicial de la Federación
22 NOV 2004
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

COPIA
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 AJO 20

Bohemia

OFICINA DE LEGALIZACIONES

AS. P. RESERVES INDIANAS

8

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

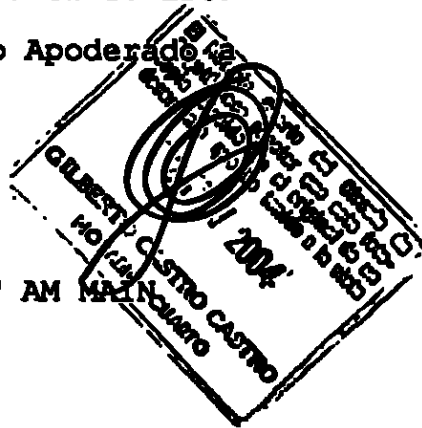
Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)



----- (continúa en la 2ª página) -----

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos DM 20,--

Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos DM 20,--

16% Impuesto sobre el Valor Agregado DM 6,40

Total DM 46,40

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2005 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

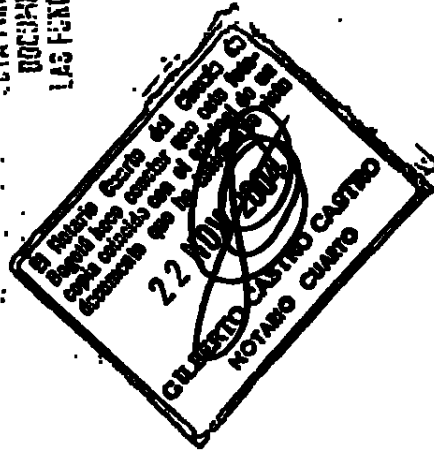
2000 MAR 23 11:00 AM

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

130038

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



16/10/19 10:00 AM

16/10/19 10:00 AM

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 January 2004 (08.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/003002 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07H 19/167, A61K 31/70

(74) Agent: ISENBRUCK, Günter; Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn, Theodor-Heuss-Anlage 12 68165 Mannheim (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/006749

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 26 June 2003 (26.06.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 02014324.4 27 June 2002 (27.06.2002) EP

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

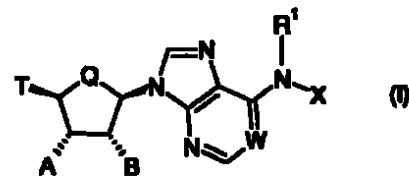
(71) Applicant: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brüningstr. 50, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(72) Inventors: BIGOT, Antony; 13, quai Jules Guesde, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). STENGELIN, Siegfried; Sachsenring 27, 65817 Eppstein (DE). JÄHNE, Gerhard; Seebachstr. 22, 65929 Frankfurt am Main (DE). HERLING, Andreas; Am Walberstüch 5, 65520 Bad Camberg (DE). MÜLLER, Günter; Im Haindell 1b, 65843 Sulzbach (DE). HOCK, Franz, Jakob; Altstadt 19, 64807 Dieburg (DE). MYERS, Michael, R.; 11227 Windemere Boulevard, Fishers, IN 46038 (US).

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

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

(54) Title: NOVEL ADENOSINE ANALOGUES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICAL AGENTS

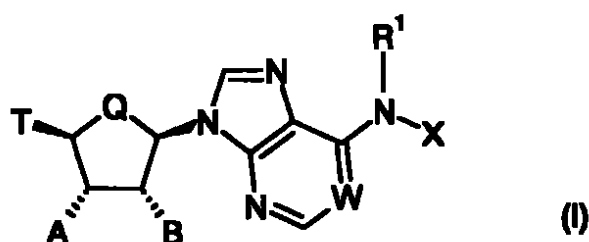


(57) Abstract: The present invention relates to compounds according to the general formula (I), wherein R¹, A, B, Q, T, W and X have the meanings given in the description. These compounds are useful for the manufacture of a medicament for the treatment of insulin resistance, type 2 diabetes, metabolic syndrome, lipid disorders or cardiovascular disease or for providing an anti-lipolytic effect.

WO 2004/003002 A1

Novel adenosine analogues and their use as pharmaceutical agents

The present invention relates to compounds derived from adenosine and analogues thereof according to the general formula (I), with the definitions of R^1 , A, B, Q, T, W and X given below in the text, and their use as pharmaceutical agents.



The invention furthermore relates to intermediates of compounds according to the general formula (III), as defined in the specification.

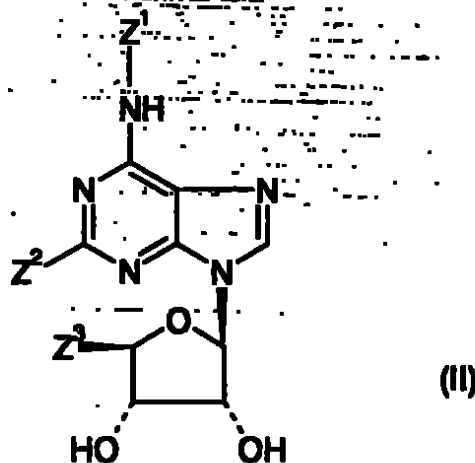
The physiological and pharmacological actions of adenosine and analogues are mediated through specific receptors located on cell surfaces. Four adenosine receptor subtypes, designated as A_1 , A_{2A} , A_{2B} , and A_3 receptors, have been identified. Several potent metabolically-stable analogues of adenosine have been synthesized which demonstrate varying degrees of selectivity for the receptor subtypes.

There exists a huge number of adenosine analogues having a wide variety of physiological and pharmacological actions including a marked alteration of cardiovascular, renal and fat cell function.

For example, adenosine derivatives useful as anti-hypertensive, cardioprotective, anti-ischemic and antilipolytic agents are known from US-A 5,561,134, WO 98/01426 and WO 00/23447. Such adenosine derivatives do not have any substituents, which contain halogen and are attached to the tetrahydrofuran or cyclopentane fragments, respectively, in contrast to compounds according to the present invention.

Adenosine derivatives having substituents containing halogen and said substituents being attached to the tetrahydrofuran fragments according to the general formula (II) are disclosed by WO 99/24449 and WO 99/24450.

Said compounds can be employed, for instance, as inhibitors of lipolysis, as cardioprotective agents or they may be of value in the therapy of diabetes.



Unless indicated otherwise, the substituents of the above formula are defined for both WO 99/24449 and WO 99/24450 as follows:

Besides three further alternatives (4-6) which will not be specified below, Z^1 represents a group selected from

(1) $-(alk)_n-(C_{3-7})cycloalkyl$, including bridged cycloalkyl, said cycloalkyl group being optionally substituted by one or more substituents selected from OH, halogen, $-(C_{1-3})alkoxy$, wherein (alk) represents $C_{1-3}alkylene$ and n represents 0 or 1.

(2) an aliphatic heterocyclic group of 4 to 6 membered rings containing at least one heteroatom selected from O, N or S, optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of $-(C_{1-3})alkyl$, $-CO_2-(C_{1-4})alkyl$, $-CO(C_{1-3})alkyl$, $-S(=O)_n-(C_{1-3})alkyl$, $-CONR^aR^b$ (wherein R^a and R^b independently

- 3 -

represent H or C₁₋₃alkyl) or =O; where there is a sulfur atom in the heterocycling ring, said sulfur is optionally substituted by (=O)_n, where n is 1 or 2.

- (3) Straight or branched C₁₋₁₂ alkyl, optionally including one or more O, S(=O)_n (where n is 0, 1 or 2) or N groups substituted within the alkyl chain, said alkyl optionally substituted by one or more of the following groups, phenyl, halogen, hydroxy or NR^aR^b wherein R^a and R^b both represent C₁₋₃alkyl or hydrogen.

Z² represents C₁₋₃-alkyl, halogen or hydrogen;

Z³ represents a fluorinated straight or branched alkyl group of 1-6 carbon atoms (in the case of WO 99/24449) or said fluorinated alkyl group is attached to the furan fragment by an -OCH₂-linker (in the case of WO 99/24450);

- Referring to the definitions of Z¹ to Z³, it is further stated in WO 99/24449 and WO 99/24450 that:

Conveniently, Z¹ may represent (alk)_n-C₃₋₆-cycloalkyl wherein n is 0 or 1 and the said cycloalkyl is either substituted by at least one substituent selected from halogen, particularly fluorine, and OH, or is unsubstituted. Preferably n is zero. More preferably, the cycloalkyl group is monosubstituted with either OH or fluorine and more preferably the cycloalkyl ring has 5 carbon members.

Alternatively Z¹ may represent a substituted or unsubstituted aliphatic heterocyclic group, the substituent being selected from the group consisting of -CO₂-(C₁₋₄)alkyl, -CO-(C₁₋₃)alkyl, -S(=O)_n-(C₁₋₃)alkyl, CONR^aR^b and when there is a heteroatom S in the ring this heteroatom may optionally be substituted by (=O)_n where n is 1 or 2. More preferably the heterocyclic ring is unsubstituted or the substituents are -CO₂-(C₁₋₄)alkyl, or when the heteroatom is S, the substituent (=O)_n is attached to the heterocyclic sulfur atom. More preferably in the case of WO 99/24450, when there is a sulfur heteroatom in the ring this S is unsubstituted.

Conveniently, the aliphatic heterocyclic groups is unsubstituted or when the substituent is $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4})\text{alkyl}$, the heteroatom is N and the substituent is directly attached to said ring nitrogen atom.

- 5 Preferably the heterocyclic ring is 6 membered and more preferably contains only one O, N or S heteroatom.

Alternatively, Z^1 may represent a straight or branched alkyl of 1-6 carbon atoms (WO 99/24449) or 1-5 carbon atoms (WO 99/24450) optionally with at least one $\text{S}(=\text{O})_n$ and/or N substituted in the chain, where there is an $\text{S}(=\text{O})_n$ in the chain, preferably n is 1 or 2. The alkyl group conveniently may be unsubstituted or substituted by at least one OH group.

15 Z^2 preferably represents hydrogen, methyl or halogen, more preferably hydrogen, chlorine or (just for WO 99/24450) methyl.

Z^3 preferably represents a C_{1-3} fluoroalkyl group especially a fluoromethyl or (just for WO 99/24449) fluoroethyl group, more preferably $\text{F}_2\text{C}(\text{Me})-$, FCH_2- (WO 99/24449) or $\text{F}_3\text{C}-$ (WO 99/24450).

20

As examples, 5'-deoxy-5'-fluoro-N-(2S-hydroxy-cyclopent-(S)-yl)-adenosine and 5'-deoxy-5'-fluoro-N-(2,2-dimethyl-propyl)-adenosine are provided by WO 99/24449 and N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-5'-O-trifluoromethyl-adenosine, N-(2S-fluoro-cyclopent-(S)-yl)-5'-O-trifluoromethyl-adenosine, N-tert-butyl-5'-O-trifluoromethyl-adenosine, N-(2S-hydroxy-cyclopent-(S)-yl)-5'-O-trifluoromethyl-adenosine, N-(rel-2,3-dihydroxy-propyl)-5'-O-trifluoromethyl-adenosine, N-cyclopentyl-5'-O-(2,2,2-trifluoro-ethyl)adenosine and N-(2R-hydroxy-cyclopent-(R)-yl)-5'-O-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-adenosine by WO 99/24450.

25

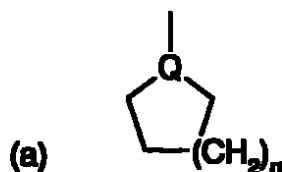
Compounds explicitly disclosed by WO 99/24449 or WO 99/24450 are as such not an object of the present invention.

30

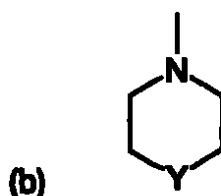
WO 95/07921 discloses adenosine derivatives according to the general formula (II) wherein Z^2 is halogen, amino, perhalomethyl, cyano, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio or C_{1-6} -alkylamino. These compounds can be used for treating central nervous system ailments.

- 5 WO 97/33591 discloses the use of adenosine derivatives according to the general formula (II) for treating disorders related to cytokines in humans including autoimmune disorders, inflammation, arthritis, type I or type II diabetes, multiple sclerosis, stroke, osteoporosis, septic shock or menstrual complications.
- 10 According to WO 97/33591, compounds of the general formula (II) are defined as follows:

Z^1 is selected from the groups consisting of



- wherein Q is nitrogen or carbon, n is 1 to 3 and where the group (a) may be optionally substituted with one or two C_{1-6} -alkyl groups, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, phenoxy, phenylsulphonyl, phenylthio, hydroxy, phenyl, C_{1-6} -alkoxy or C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyl, phenylthioalkyl or
- 15



- 20 wherein Y is O, S or NZ^4 , where Z^4 is H, C_{1-6} -alkyl or phenyl, and where the group (b) may be optionally substituted with C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, phenoxy, phenyl, C_{1-6} -alkoxy or C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, or

Z^1 is $-NR^2R^3$ or $-YR^4$,

- 6 -

wherein Y is oxygen;

R² is C₁₋₆-alkyl;

R³ is phenyl or C₁₋₆-alkyl which may be substituted by phenyl or phenoxy;

R⁴ is straight-chain C₁₋₆-alkyl, branched C₃₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl or C₃₋₈-cycloalkyl, which
5 may be substituted by phenyl or phenoxy which in turn may be substituted with nitro,
halogen or amine;

Z² represents hydrogen, halogen, amino, perhalomethyl, cyano, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy,
C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylamino or phenyl;

10

Z³ is hydroxymethyl, methyl, chloromethyl, bromomethyl, fluoromethyl, cyanomethyl,
aminomethyl, vinyl, methylthiomethyl or methoxymethyl.

15

Preferably Z¹ is -OR⁴, wherein R⁴ is straight-chain C₁₋₆-alkyl, branched C₃₋₈-alkenyl or
C₃₋₈-cycloalkyl, which may be substituted by phenyl or phenoxy which in turn may be
substituted with nitro, halogen or amine.

20

Thus, compounds of the general formula (I) according to the present invention are not
explicitly disclosed by WO 97/33591. Compounds explicitly disclosed by WO 97/33591
are as such not object of the present invention.

Aspects of the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes:

25

30

Insulin resistance, which is defined as a state of reduced responsiveness to normal
circulating concentrations of insulin, is a characteristic trait of type 2 diabetes and
contributes to abnormalities in muscle, fat tissue and liver. Insulin resistance precedes the
onset of type 2 diabetes, which develops when additional defects exist at the level of the
pancreatic beta-cell. As long as the peripheral insulin resistance can be compensated by
increased insulin production glucose homeostasis is balanced. Even in the absence of type
2 diabetes, insulin resistance is a key feature of other human disease states. Impaired
insulin action coupled with hyperinsulinemia leads to a variety of abnormalities, including

17
elevated triglycerides, low levels of HDL (high density lipoproteins), enhanced secretion of VLDL (very low density lipoproteins), disorders of coagulation, increased vascular resistance, changes in steroid hormone levels, attenuation of peripheral blood flow and weight gain. Thus, insulin resistance is often associated with central obesity, hypertension, polycystic ovarian syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis (JCI 106, 163-164, 2000).

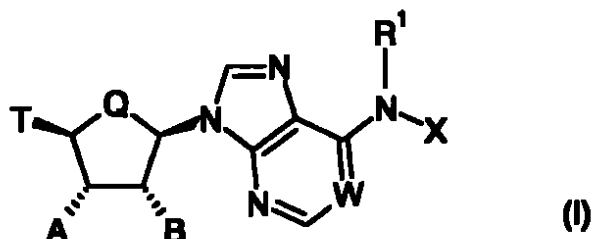
Insulin resistance is characterized in the adipose tissue by increased lipolysis, which results in increased levels of free fatty acids, which by themselves contribute to reduced glucose utilisation in the muscle, to increased flux of fatty acids to the liver, with subsequent increased VLDL production, and to impairment of insulin secretion from the beta-cell; in the liver by increased hepatic glucose production, and VLDL secretion, which result in hyperglycemia and hypertriglyceridemia, respectively; in the muscle by reduced glucose utilisation rates, which contribute to hyperglycemia.

15 Inhibition of peripheral lipolysis by adenosine A1 receptor agonists result in reduction of plasma free fatty acids (primary pharmacological effect). Reduced availability of free fatty acids to the muscle increases glucose utilisation and reduces VLDL production in the liver which is paralleled by reduced plasma triglycerides (secondary pharmacological effect).

20 Thus, there exists a strong need for compounds which can be employed for the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. The object of the present invention is to provide compounds showing this ability.

This object is attained by a class of metabolically stable adenosine analogues, and derivatives thereof, possessing unexpectedly desirable pharmacological properties, i.e. they are antilipolytic agents having a unique therapeutic profile, fat cell specific and devoid of direct cardio-chronotropic activity. Due to the compounds' specific activity on antilipolysis and the thereby obtained reduction of plasma lipids (e.g. free fatty acids and triglycerides), the compounds reduce both cardiovascular and metabolic risk factors and could also be useful for the treatment of cardiovascular diseases.

Therefore, this invention relates to adenosine analogues according to the general formula (I)



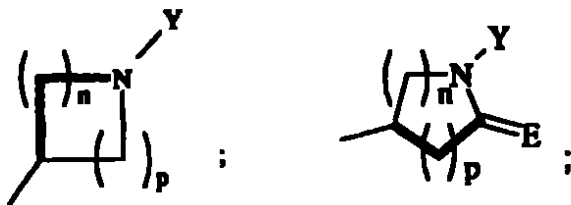
wherein:

W is N, N → O, or CH;

Q is CH₂ or O;

R' is selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, allyl, 2-methylallyl, 2-butenyl and C₁-C₁₀-cycloalkyl;

X is selected from the group consisting of



wherein n and p are independently 0, 1, 2, or 3, provided that n + p is at least 1;

and unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkylene-Y, C₁-C₁₀-alkenylene-Y, C₃-C₁₀-cycloalkylene-Y and C₃-C₁₀-cycloalkenylene-Y, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CF₃, C₁-C₆-alkyl and C₁-C₆-alkoxy;

E is O or S;

Y is selected from the group consisting of hydrogen; and unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkyl, aryl, heterocyclyl, aryl-(C₁-C₁₀-alkylene)- and heterocyclyl-(C₁-C₁₀-alkylene), the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, aryl, heterocyclyl, C₁-C₆-alkoxy, NH₂, (C₁-C₆-alkyl)amino, di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-alkoxy-(C₁-C₆-alkylene)-, nitro, carboxy, carbalkoxy, carboxy-(C₁-C₆-alkylene)-, carbalkoxy-(C₁-C₆-alkylene)-, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆-alkylene)-, mercapto, (C₁-C₆-alkyl)thio, mercapto-(C₁-C₆-alkylene)-, C₁-C₆-alkyl substituted by at least one halogen, (C₁-C₆-alkyl)sulfonyl-, aminosulfonyl-, (C₁-C₆-alkyl)aminosulfonyl-, (C₁-C₆-alkyl)sulfonylamido-, (C₁-C₆-alkyl)-sulfonyl-(C₁-C₆-alkylene)amino-, HO₃S-(C₁-C₆-alkylene)-, carbamoyl-(C₁-C₆-alkylene)-, (C₁-C₆-alkyl)-carbamoyl, (C₁-C₆-alkyl)-C(O)O-, (C₁-C₆-alkyl)-CO-, -SO₃H and carbamoyl;

T is a residue selected from the group consisting of C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-cycloalkyl, aryl-(C₁-C₁₀-alkylene)- and heterocyclyl-(C₁-C₁₀-alkylene), which residues are monosubstituted by halogen or OR₂, and which residues can be optionally substituted by at least one further substituent selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, mercapto, NH₂, nitro, hydroxy, unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, (C₁-C₆-alkyl)amino, (C₁-C₆-alkyl)thio, aryl and heterocyclyl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and hydroxy;

R² is C₁-C₁₀-alkyl substituted by at least one halogen;

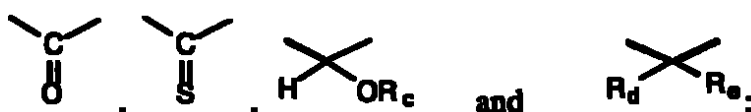
A is hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, hydroxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, C₁-C₁₀-alkoxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, or OR';

B is hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, hydroxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, C₁-C₁₀-alkoxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, or OR'';

R' and R'' are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆-alkyl, aryl-(C₁-C₆-alkylene)-, (C₁-C₆-alkyl)-CO, carbalkoxy, aryl-(C₁-C₆-alkylene)-CO-, and aryl-O-CO-;

when A and B are OR' and OR'', respectively, R' and R'' together may form a substituent selected from the group consisting of

- 10 -



R_c is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl;

R_d and R_e are independently hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, or together with the carbon atom to which they are attached may form a 1,1-cycloalkyl group;

heterocyclyl is a 4 to 10-membered, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

aryl is phenyl, indan-1-yl, indan-2-yl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof;

with the proviso that, in case Q is O and Y is hydrogen, X is not $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cycloalkylene or $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cycloalkylene substituted by at least one halogen; in case Q is O and Y is hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl substituted by at least one hydroxy, X is not unsubstituted $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkylene; in case Q is O and Y-X is 2-pyridin-4-yl-ethyl, T is not $\text{CF}_3\text{OCH}_2\text{-}$; in case Q is O and T is methyl monosubstituted by halogen, Y-X is not unsubstituted and substituted $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkenyl, 2-phenylethyl or $(\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-cycloalkyl})\text{methyl}$.

As used above and throughout the description of the invention, the following terms, unless indicated otherwise, shall be understood to have the following meanings:

If, in the compounds of formula (I), groups or substituents such as, for example, aryl, heteroaryl, alkyl etc., can be present several times, they all independently from each other have the meanings indicated and can hence, in each individual case, be identical with or different from each other. One example is the $\text{di}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})\text{amino}$ group in which the alkyl substituents can be identical or different.

Alkyl, alkylene, alkenyl, alkenylene and alkynyl, residues can be linear or branched and are acyclic. This also applies when they are part of other groups, for example in alkoxy groups, alkoxy carbonyl groups or amino groups, or when they are substituted.

Examples for alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, the n-isomers of these residues, isopropyl, isobutyl, isopentyl, sec-butyl, tert-butyl, neopentyl, 3,3-dimethylbutyl. Furthermore, unless stated otherwise, the term alkyl
5 here also includes unsubstituted alkyl residues as well as alkyl residues which are substituted by one or more, for example one, two, three or four, identical or different residues, for example aryl groups. In substituted alkyl residues, for example arylalkyl, hydroxyalkyl such as $-(C_1-C_3)\text{-alkyl-OH}$ or alkoxyalkyl such as $-(C_1-C_3)\text{-alkyl-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-alkyl}$, the substituents can be present in any desired position.

10 Examples for alkenyl and alkynyl groups are the vinyl residue, the 1-propenyl residue, the 2-propenyl residue (allyl residue), the 2-butenyl residue, the 2-methyl-2-propenyl residue, the 3-methyl-2-butenyl residue, the ethynyl residue, the 2-propynyl residue (propargyl residue), the 2-butylnyl residue or the 3-butylnyl residue.

15 Examples for alkylene groups are methylene, ethylene, propylene, butylene, pentylene, hexylene, heptylene, octylene, nonylene, decylene. Furthermore, unless stated otherwise, the term alkylene here also includes unsubstituted alkylene residues as well as alkylene residues which are substituted by one or more, for example one, two, three or four,
20 identical or different residues, for example aryl groups, the substituents can be present in any desired position.

25 Examples for cycloalkyl residues containing at least three carbon atoms are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl. All cycloalkyl groups can be substituted by one or more identical or different $(C_1-C_4)\text{-alkyl}$ residues, in particular by methyl. Examples for substituted cycloalkyl residues are 4-methylcyclohexyl, 4-tert-butylcyclohexyl or 2,3-dimethylcyclopentyl.

30 Examples for cycloalkenyl residues are cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl and cyclooctenyl. All cycloalkenyl groups can be substituted by one or more identical or different $(C_1-C_4)\text{-alkyl}$ residues, in particular by methyl.

If not stated otherwise, the above-mentioned phenyl residues, naphthyl residues and indanyl residues can be unsubstituted or can carry one or more, for example one, two, three
35 or four, of the substituents indicated in the above definition which can be in any desired position. If in compounds of the formula (I) nitro groups are present as substituents, in total

only up to two nitro groups are preferably present in the molecule. In monosubstituted phenyl residues the substituent can be in the 2-position, the 3-position or the 4-position, in disubstituted phenyl residues the substituents can be in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In trisubstituted phenyl residues the substituents can be in 2,3,4-position, 2,3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position or 3,4,5-position. In fourfold substituted phenyl residues, the substituents can be in the 2,3,4,5-position, the 2,3,4,6-position, or the 2, 3,5,6-position. Tolyl (= methylphenyl) can be 2-tolyl, 3-tolyl or 4-tolyl. Naphthyl can be 1-naphthyl or 2-naphthyl. In monosubstituted 1-naphthyl residues the substituent can be in the 2-position, the 3-position, the 4-position, the 5-position, the 6-position, the 7-position or the 8-position, in monosubstituted 2-naphthyl residues in the 1-position, the 3-position, the 4-position, the 5-position, the 6-position, the 7-position or the 8-position. In higher substituted naphthyl radicals, for example 1-naphthyl radicals or 2-naphthyl radicals which carry two or three substituents, the substituents can also be situated in all possible positions. Indanyl residues include indan-1-yl residues and indan-2-yl residues which can be unsubstituted or carry one or more of the substituents indicated. In case the indanyl residues are substituted, the substituent or substituents can be in any of the positions possible.

The above definitions as well as the following definitions relating to monovalent residues equally apply to the divalent residues phenylene, naphthylene and heteroarylene. Those divalent residues can be attached to the adjacent groups by any ring carbon atom. In the case of a phenylene residue, these can be in 1,2-position (ortho-phenylene), 1,3-position (meta-phenylene) or 1,4-position (para-phenylene). In the case of a naphthylene residue the free bonds can be in 1,2-position (= 1,2-naphthylene or 1,2-naphthalinediyl) or in 1,3-position, 1,4-position, 1,5-position, 1,6-position, 1,7-position, 1,8-position, 2,3-position, 2,6-position or 2,7-position. In the case of 5-membered ring aromatics containing one heteroatom such as, for example, thiophene or furan, the two free bonds can be in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position or 3,4-position. A divalent residue derived from pyridine can be a 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-pyridinediyl residue. In the case of unsymmetrical divalent residues the present invention includes all positional isomers, i. e., in the case of a 2,3-pyridinediyl residue, for example, it includes the compound in which the one adjacent group is present in the 2-position and the other adjacent group is present in the 3-position as well as the compound in which the one adjacent group is present in the 3-position and the other adjacent group is present in the 2-position.

Unless stated otherwise, heterocyclyl residues including heteroaryl residues, heteroarylene residues and rings which are formed by two groups bonded to a nitrogen are preferably derived from heterocycles which contain one, two, three or four heteroatoms which can be identical or different; more preferably they are derived from heterocycles which contain one, two, or three, in particular one or two, heteroatoms which can be identical or different. Unless stated otherwise, the heterocycles can be monocyclic or polycyclic, for example monocyclic, bicyclic or tricyclic. Preferably they are monocyclic or bicyclic. The rings preferably are 5-membered rings, 6-membered rings or 7-membered rings. Examples of monocyclic and bicyclic heterocyclic systems from which residues occurring in the compounds of the formula (I) can be derived, are pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, 1,3-dioxole, 1,3-oxazole (= oxazole), 1,2-oxazole (= isoxazole), 1,3-thiazole (= thiazole), 1,2-thiazole (= isothiazole), tetrazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyran, thiopyran, 1,4-dioxine, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,4,5-tetrazine, azepine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, 1,3-oxazepine, 1,3-thiazepine, indole, benzothiophene, benzofuran, benzothiazole, benzimidazole, benzodioxol, quinoline, isoquinoline, cinnoline, quinazoline, quinoxaline, phthalazine, thienothiophenes, morpholinyl, 1,8-naphthyridine and other naphthyridines, pteridin, or phenothiazine, each of them in saturated form (perhydro form) such as piperidine, pyrrolidine, tetrahydrofuran or tetrahydropyran or in partially unsaturated form (for example in the dihydro form or the tetrahydro form) or in maximally unsaturated form, in case the respective forms are known and stable. The term "aryl" and the term "heteroaryl" as used herein comprise bicyclic residues in which both cycles are aromatic as well as bicyclic residues in which only one cycle is aromatic. Suitable heterocycles include, for example, the saturated heterocycles pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine and thiomorpholine. The degree of saturation of heterocyclic groups is indicated in their individual definitions. Unsaturated heterocycles can contain, for example, one, two or three double bonds within the ring system. 5-membered rings and 6-membered rings can in particular also be aromatic.

Substituents which may be derived from these heterocycles can be attached via any suitable carbon atom. Residues derived from nitrogen heterocycles can carry a hydrogen atom or a substituent on a ring nitrogen atom, and examples include pyrrole, imidazole, pyrrolidine, morpholine, piperazine residues, etc. Those nitrogen heterocyclic residues can also be attached via a ring nitrogen atom, in particular if the respective heterocyclic residue is bonded to a carbon atom. For example, a thienyl residue can be present as 2-

thienyl residue or 3-thienyl residue, a furyl residue as 2-furyl residue or 3-furyl residue, a pyridyl residue as 2-pyridyl residue, 3-pyridyl residue or 4-pyridyl residue, a piperidinyl residue as 1-piperidinyl residue (= piperidino residue), 2-piperidinyl residue, 3-piperidinyl residue or 4-piperidinyl residue, a (thio)morpholinyl residue as 2-(thio)morpholinyl residue, 3-(thio)morpholinyl residue or 4-(thio)morpholinyl residue (= thiomorpholino residue). A residue derived from 1,3-thiazole or imidazole which is attached via a carbon atom can be attached via the 2-position, the 4-position or the 5-position.

In case a heterocyclic groups is substituted, it can carry one or more, for example one, two, three or four, identical or different substituents. Substituents in heterocycles can be present in any desired positions, for example in a 2-thienyl residue or 2-furyl residue in the 3-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position, in a 3-thienyl residue or 3-furyl residue in the 2-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position, in a 2-pyridyl residue in the 3-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position, in a 3-pyridyl residue in the 2-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position, in a 4-pyridyl residue in the 2-position and/or in the 3-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position. Suitable nitrogen heterocycles can also be present as N-oxides or as quaternary salts containing a counterion which is derived from a pharmaceutically acceptable acid. Pyridyl residues, for example, can be present as pyridine-N-oxides.

Halogen is fluorine, chlorine, bromine oder iodine, preferably fluorine or chlorine.

Examples for pseudohalogens are CN and N₃, a preferred pseudohalogen is CN.

"Alkoxy" means an alkyl-O group in which "alkyl" is as previously described. Exemplary groups include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy and n-butoxy. "Carbalkoxy" means a carboxyl substituent esterified with an alcohol of the formula C_nH_{2n+1}OH, wherein n is from 1 to about 6.

"Prodrug" means a compound which is rapidly transformed *in vivo* to yield a compound according to formula (I), for example by hydrolysis in blood. "Pharmaceutically acceptable prodrug" means a compound which is, within the scope of sound medical judgement, suitable for pharmaceutical use in a patient without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, and effective for the intended use, including a pharmaceutically

acceptable ester as well as a zwitterionic form, where possible, of the peptide compounds of the invention. Pharmaceutically acceptable prodrugs according to the invention are described in T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference.

"Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolable solvates. Representative solvates include ethanulates, methanulates, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule(s) is/are H₂O.

15

The compounds of Formula I contain chiral (asymmetric) centers. The invention includes the individual stereoisomers in the form of enantiomers and diastereoisomers and mixtures of the stereoisomers. The individual isomers are prepared or isolated by methods well known in the art or by methods described herein after.

20

The compounds described herein may be used in the form of the free base, in the form of acid addition salts or as hydrates. All such forms are within the scope of the invention. Acid addition salts are simply a more convenient form for use. In practice, use of the salt form inherently amounts to use of the base form. The acids which may be used to prepare the acid addition salts include preferably those which produce, when combined with the free base, pharmaceutically acceptable salts, that is, salts whose anions are non-toxic to the recipient in pharmaceutical doses of the salts, so that the beneficial antilipolytic effects produced by the free base are not vitiated by side effects ascribable to the anions. Although pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention are preferred, all acid addition salts are useful as sources of the free base form, even if the particular salt, per se, is desired only as an intermediate product as, for example, when the

30

- 16 -

salt is formed only for purposes of purification and identification, or when it is used as an intermediate in preparing a pharmaceutically acceptable salt by ion exchange procedures. Pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention are those derived from the following acids: mineral acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, and sulfamic acid; and organic acids such as acetic acid, citric acid, lactic acid, tartaric acid, malonic acid, methanesulfonic acid, fumaric acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, cyclohexylsulfamic acid, quinic acid and the like. The corresponding acid addition salts comprise the following: hydrochloride, sulfate, phosphate, sulfamate, acetate, citrate, lactate, tartarate, methanesulfonate, fumarate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate, cyclohexylsulfonate and quinate, respectively.

The acid addition salts of the compounds of the invention are conveniently prepared either by dissolving the free base in aqueous or aqueous-alcohol solution or other suitable solvents containing the appropriate acid and isolating the salt by evaporating the solution, or by reacting the free base and acid in an organic solvent, in which case the salt separates directly or can be obtained by concentration of the solution.

Included within the scope of formula I are classes of compounds which may be characterized generally as N6 -substituted adenosines; N6- substituted carbocyclic adenosines (or, alternatively, dihydroxy[N6- substituted-9-adenyl]cyclopentanes) and N-oxides thereof. Also within the scope of formula I are the derivatives of compounds of the above classes in which one or both of the 2- or 3- hydroxyl groups of the cyclopentane ring or, in the cases of classes of compounds containing the ribose moiety, the 2'- or 3'- hydroxyl groups of the ribose ring are substituted. Such derivatives may themselves comprise the biologically active chemical entity useful in the treatment of insulin resistance and as antilipolytic agents, or may act as pro-drugs to such biologically active compounds which are formed therefrom under physiological conditions.

Preferred compounds of the formula (I) are those compounds in which one or more of the residues contained therein have the meanings given below, with all combinations of preferred substituent definitions being a subject of the present invention. With respect to

all preferred compounds of the formula (I) the present invention also includes all pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutically acceptable prodrugs thereof, N-oxides thereof, hydrates thereof or solvates thereof.

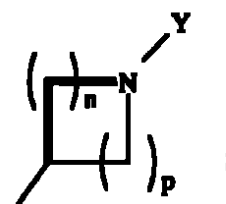
- 5 In preferred embodiments of the present invention, the substituents R^1 , A, B, Q, T, W, X and Y of the formula (I) independently from each other have the following meanings. Hence, one or more of the substituents R^1 , A, B, Q, T, W, X and Y can have the preferred meaning(s), the more preferred meaning(s), the even more preferred meaning(s), the much more preferred meaning(s) and/or the most preferred meaning(s) given below.

10

W is preferably N;

Q is preferably CH_2 ;

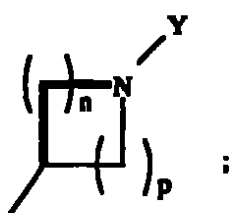
- 15 R^1 is preferably hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl; R^1 is most preferably hydrogen;



X is preferably selected from the group consisting of and unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkylene-Y and C_3 - C_{10} -cycloalkylene-Y, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CF_3 , C_1 - C_6 -alkyl and C_1 - C_6 -alkoxy;

20

X is more preferably selected from the group consisting of



and unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_6 -alkylene-

Y, the substituents of which are selected from the group consisting of CH_3 , CH_3 - CH_2 , Cl,

- 25 F, CF_3 and CH_3 -O;

$n + p$ is preferably 3 or 4;

Y is preferably selected from the group consisting of hydrogen; and unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, aryl and heterocyclyl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, NH_2 , $(C_1$ - C_6 -alkyl)amino, $di(C_1$ - C_6 -alkyl)amino, C_1 - C_6 -alkoxy- $(C_1$ - C_6 -alkylene)-, nitro, carboxy, carbalkoxy, hydroxy, hydroxy- $(C_1$ - C_6 -alkylene)-, mercapto, $(C_1$ - C_6 -alkyl)thio, mercapto- $(C_1$ - C_6 -alkylene)-, C_1 - C_6 -alkyl substituted by at least one halogen, $(C_1$ - C_6 -alkyl)sulfonyl-, aminosulfonyl-, $(C_1$ - C_6 -alkyl)aminosulfonyl-, $(C_1$ - C_6 -alkyl)sulfonylamido-, SO_3H and carbamoyl;

Y is more preferably selected from the group consisting of unsubstituted and at least monosubstituted aryl and heterocyclyl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, NH_2 , $(C_1$ - C_3 -alkyl)amino, $di(C_1$ - C_3 -alkyl)amino, C_1 - C_3 -alkoxy- $(C_1$ - C_3 -alkylene)-, nitro, carboxy, hydroxy, hydroxy- $(C_1$ - C_3 -alkylene)-, mercapto, $(C_1$ - C_3 -alkyl)thio, mercapto- $(C_1$ - C_3 -alkylene)-, and CF_3 ;

Y is most preferably selected from the group consisting of unsubstituted and at least monosubstituted phenyl, pyridyl and thienyl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, hydroxy, mercapto and CF_3 ;

T is preferably C_1 - C_{10} -alkyl which is monosubstituted by halogen or OR^2 , and which C_1 - C_{10} -alkyl can furthermore be optionally substituted by at least one substituent selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, mercapto, NH_2 , nitro, hydroxy, unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, $(C_1$ - C_6 -alkyl)amino, $(C_1$ - C_6 -alkyl)thio, aryl and heterocyclyl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and hydroxy;

T is more preferably C_1 - C_{10} -alkyl substituted by at least one substituent selected from the group consisting of halogen and OR^2 ;

T is even more preferably C_1 - C_6 -alkyl substituted by at least one substituent selected from the group consisting of fluorine and OR^2 ;

T is much more preferably fluoromethyl, trifluoromethoxymethyl or difluoromethoxymethyl; T is most preferably fluoromethyl;

5

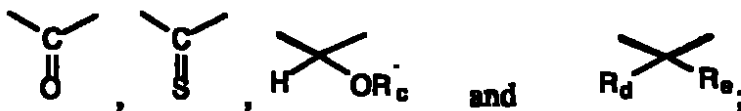
R² is preferably C₁-C₁₀-alkyl substituted by at least one fluorine;
 R² is more preferably C₁-C₃-alkyl substituted by at least one fluorine;
 R² is most preferably CF₃;

10

A is preferably OR';
 B is preferably OR'';

Preferably, R' and R'' are both hydrogen, or R' and R'' preferably together form a substituent selected from the group consisting of

15



R' and R'' more preferably together form

20

R_c is preferably hydrogen or methyl;

R_d and R_e are preferably independently hydrogen, or C₁-C₆-alkyl; R_d and R_e are more preferably both C₁-C₃-alkyl; R_d and R_e are even more preferably both methyl;

25

A and B are most preferably both hydroxy;

heterocyclyl is preferably selected from the group consisting of pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, quinazolinyl, imidazolyl, pyrrolyl, furanyl, thienyl, thiazolyl, benzothiazolyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, and morpholinyl;

30

heterocyclyl is more preferably selected from the group consisting of pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thienyl, thiazolyl, benzothiazolyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, and morpholinyl;

35

heterocycyl is most preferably pyridyl or thienyl;

aryl is preferably phenyl, naphtha-1-yl or naphtha-2-yl; aryl is most preferably phenyl.

Compounds of the formula (I) in which some or all of the above-mentioned groups have the preferred meanings, the more preferred meanings the even more preferred meanings, the much more preferred meanings or the most preferred meanings defined above are also an object of the present invention.

Most preferred compounds according to the general formula (I) are selected from the groups consisting of (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(3-chloro-phenyl-1-yl)-pyrrolidin-3(S)-ylamino]-purin-9-yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol, (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[(R)-1-(3-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-propylamino]-purin-9-yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol and (1R,2S,3R,5R)-3-{6-[1-(3-chloro-phenyl-1-yl)-pyrrolidin-3(S)-ylamino]-purin-9-yl}-5-trifluoromethoxymethyl-cyclopentane-1,2-diol; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof.

Compounds of this invention may be prepared by known methods or in accordance with the reaction sequences described below. The starting materials used in the preparation of compounds of the invention are known or commercially available, or can be prepared by known methods or by specific reaction schemes described herein.

The present invention also relates compounds according to the general formula (I) pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutically acceptable prodrugs thereof, N-oxides thereof, hydrates thereof or solvates thereof, with the definitions of R¹, A, B, Q, T, W and Y given above, for use as pharmaceuticals.

Pharmaceuticals containing compounds of the formula (I), in which one or more, including all, of the above-mentioned groups have the preferred meanings, the more preferred meanings, the even more preferred meanings, the much more preferred meanings and/or the most preferred meanings defined above are also an object of the present invention.

The compounds according to the formula (I) can be used for the treatment of insulin resistance or for providing an anti-lipolytic effect. In the context of the present invention treatment includes the therapy as well as the prophylaxis of the respective diseases.

- 5 Examples of diseases which can be treated with the compounds according to the present invention include type 2 diabetes, metabolic syndrome, insulin resistance, lipid disorders such as hyper-triglyceridemia or cardiovascular disease. Preferably, compounds of the formula (I) can be employed for the treatment of type 2 diabetes or insulin resistance.
- 10 The compounds of the formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, optionally in combination with other pharmaceutically active compounds, can be administered to animals, preferably to mammals, and in particular to humans, as pharmaceuticals by themselves, in mixtures with one another or in the form of pharmaceutical preparations. Further subjects of the present invention therefore also are the compounds of the formula
- 15 (I) and their pharmaceutically acceptable salts for use as pharmaceuticals, and in particular their use in the therapy and prophylaxis of the above-mentioned diseases and syndromes as well as their use for preparing medicaments for these purposes. Furthermore, subjects of the present invention are pharmaceutical preparations (or pharmaceutical compositions) which comprise an effective dose of at least one compound of the formula (I) and/or
- 20 pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, i.e. one or more pharmaceutically acceptable carrier substances and/or additives.

- The amount of a compound of formula (I) which is necessary to achieve the desired biological effect depends on a number of factors, for example the specific compound
- 25 chosen, the intended use, the mode of administration and the clinical condition of the patient. In general, the daily dose is in the range from 0.3 mg to 100 mg (typically from 3 mg to 50 mg) per day and per kilogram of body weight, for example 3-10 mg/kg/day. An intravenous dose may be, for example, in the range from 0.3 mg to 1.0 mg/kg, which can most suitably be administered as infusion of from 10 ng to 100 ng per kilogram and per
- 30 minute. Suitable infusion solutions for these purposes may contain, for example, from 0.1 ng to 10 mg, typically from 1 ng to 10 mg, per milliliter. Single doses may contain, for example, from 1 mg to 10 g of the active ingredient. It is thus possible for ampoules for

injections to contain, for example, from 1 mg to 100 mg, and single-dose formulations which can be administered orally, such as, for example, tablets or capsules, to contain, for example, from 1.0 to 1000 mg, typically from 10 to 600 mg. In the case of pharmaceutically acceptable salts, the aforementioned weight data are based on the weight of the salt of the compound of formula (I).

For the prophylaxis or therapy of the above-mentioned conditions, the compounds of formula (I) can be used as the compound itself, but they are preferably in the form of a pharmaceutical composition with an acceptable carrier. The carrier must, of course, be acceptable in the sense that it is compatible with the other ingredients of the composition and is not hazardous for the patient's health. The carrier may be a solid or a liquid or both and is preferably formulated with the compound as single dose, for example as tablet which may contain from 0.05% to 95% by weight of the active ingredient.

Within the present invention, the term combination preparation means the combination of at least one compound according to the general formula (I) with at least one further pharmaceutically active substance. Such combination preparations are also an subject of the present invention. Pharmaceutically active substances which can be used for combination preparations according to the present invention are as follows:

20

All antidiabetics mentioned within the Rote Liste 2002, Kapitel (chapter) 12 [Antidiabetika (antidiabetics)] (Rote Liste 2002, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte); editor: Rote Liste © Service GmbH, Frankfurt/Main, Germany; ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Germany; ISBN 3-87193-252-3), such antidiabetics can, in particular, be combined with compounds according to the general formula (I) for the synergetic improvement of efficacy. The administration of pharmaceutically active substances in combination with compounds according to the general formula (I) can be done either individually or in form of combination preparations. Most of the below described pharmaceutically active substances

- 23 -

are described in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia Rockville 2001.

Antidiabetics comprise insulin, derivatives of insulin such as Lantus® or HMR 1964,
5 quickly effective insulins according to US 6,221,663, GLP-1-derivatives such as those described in WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S) and orally effective hypoglycemic drugs.

The orally effective hypoglycemic drugs preferably comprise sulfonylurea, biguanidines, meglitinides, oxadiazolidindions, thiazolidindions, glucosidase inhibitors, glucagone
10 antagonists, GLP-1-agonists, and potassium channel openers such as those described, for example, in WO 97/26265 or WO 99/03861 (Novo Nordisk A/S), insulin sensitizers, inhibitors of liver enzymes participating at the stimulation of gluconeogenesis and/or glycogenolysis, modulators of the uptake of glucose, such as inhibitors of enteral glucose resorption (e. g. inhibitors of the sodium dependent glucose transporter 1 (SGLT-1),
15 inhibitors of the renal re-absorption of glucose (e. g. inhibitors of the sodium dependent glucose transporter 2 (SGLT-2)), inhibitors of the hepatic glucose output (e. g. inhibitors of the glycogen phosphorylase), compounds changing the lipometabolism such as antihyperlipidemic compounds and antilipidemic compounds, compounds reducing the food intake (all slimming agents/anorexics mentioned within the "Rote Liste 2002, Kapitel
20 (chapter) 01 [Abmagerungsmittel/Appetitzügler // slimming agents/anorexics] (Rote Liste 2002, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte); editor: Rote Liste • Service GmbH, Frankfurt/Main, Germany; ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Germany; ISBN 3-87193-252-3))", compounds modulating the energy output (e.g. β 3agonists), PPAR- and PXR-agonists and
25 compounds which are effective on the ATP depending potassium channel of beta cells.

In one embodiment of the present invention compounds according to general formula (I) are administered in combination with an HMGCoA reductase inhibitor such as simvastatine, fluvastatine, pravastatine, lovastatine, atorvastatine, cerivastatine or
30 rosuvastatine.

In another embodiment of the present invention compounds according to a general formula (I) are advantages in combination with an inhibitor of cholesterol resorption such as ezetimibes, tiquesides or pamaquesides.

5

In another embodiment of the present invention compounds according to the general formula (I) are administered in combination with a PPAR gamma agonist such as rosiglitazon, pioglitazon, JTT-501 or GI 262570.

10 In another embodiment of the present invention compounds according to the general formula (I) are administered in combination with PPAR alpha agonists, such as GW 9578 or GW 7674.

15 In another embodiment of the present invention compounds according to general formula (I) are administered in combination with mixed PPAR alpha/gamma agonists such as GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, or as described in WO 00/11833, W 00/11490 and DE 101 42 734.4.

20 In another embodiment of the present invention compounds according to general formula (I) are administered in combination with a fibrate, such as fenofibrate, clofibrate or bezafibrate.

In another embodiment of the present invention compounds according to the general formula (I) are administered in combination with an MTP inhibitor such as implitapide,
25 BMS-201038 or R-103757.

- 25 -

In another embodiment of the present invention compounds according to the general formula (I) are administered in combination with an inhibitor of colic acid resorption according to the US 6,245,744 or US 6,221,897 such as HMR 1741.

5 In another embodiment of the present invention compounds according to the general formula (I) are administered in combination with a CETP inhibitor, such as JTT-705.

In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with a polymeric absorber of colic acid, such
10 as cholestyramine or colesevelam.

In another embodiment of the present invention compounds according to the general formula (I) are administered in combination with a LDL-receptor inducer according to US 6,342,512, such as HMR1171 or HMR 1586.

15

In another embodiment of the present invention, compounds according to a general formula (I) are administered in combination with an ACAT inhibitor, such as avasimibe.

In another embodiment of the present invention compounds according to a general formula
20 (I) are administered in combination with an antioxidant such as OPC-14117.

In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with the lipoprotein lipase inhibitor, such as NO-1886.

25

In another embodiment of the present invention, compounds according the general formula (I) are administered in combination with a ATP-citrate lyase-inhibitor, such as SB-204990.

In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with a squalene synthetase inhibitor, such as BMS-188494.

5

In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with the lipoprotein antagonist, such as CI-1027 or nicotinic acid.

- 10 In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with the lipase inhibitor, such as orlistate.

In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with insulin.

15

In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with a sulphonylurea, such as tolbutamide, glibenclamide, glipicide or glimepiride.

- 20 In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with a biguanide, such as metoformine.

In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with a meglitinide, such as repaglinide.

25

In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with a thiazolidindion, such as troglitazon,

ciglitazon, pioglitazon, rosiglitazon or compounds according to WO 97/41097 (Dr. Reddy's Research Foundation) in particular 6-[[4-[(3,5-dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindione.

- 5 In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with an α -glucosidase inhibitor, such as miglitol or acarbose.

- 10 In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with a drug which is effective on the ATP depending potassium channel of beta cells, such as tolbutamide, glibenclamide, glipizide, glimepiride or repaglinide.

- 15 In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with more one of the above mentioned pharmaceutically active compounds, e. g. in combination with a sulphonylurea and metformin, a sulphonylurea and acarbose, repaglinid and metformin, insulin and a sulphonylurea, insulin and metformin, insulin and troglitazon, insulin and lovastatin.

- 20 In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with CART-modulatores (according to "cocaine-amphetamine-regulated-transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-antagonists such as naphthalin-1-sulfonic acid {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}- amide; (hydrochlorid (CGP 71683-A)) MC4-agonists such as 1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carboxylic acid [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amide; (WO 01/91752)), orexin antagonists, such as 1-(2-methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-urea; (hydrochloride (SB-334867-A)),
- 25

H3 agonists such as 3-cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on, oxalic acid salt (WO 00 / 63208)), TNF agonists, CRF antagonists, such as [2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amine (WO 00/66585), CRF BP antagonists such as urocortin, urocortin agonists, 5 beta 3-agonists such as 1-(4-chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[[2-(2,3-dimethyl-1-H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451), MSH (melanocyt stimulating hormone) agonists, CCK-A agonists such as {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid trifluoroacetic acid salt (WO 99/15525), serotonin-reabsorption inhibitors, such as 10 dexfenfluramines, mixed serotonin and noradrenergic compounds according to WO 00/71549, 5HT-agonists such as 1-(3-ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazine oxalic acid salt (WO 01/09111), bombesine agonists, galanine antagonists, growth hormone such as human growth hormone, compounds releasing growth hormone such as 6-benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert- 15 butyl ester (WO 01/85695), TRH agonists according to EP 0 462 844, uncoupling protein 2 or 3 modulators, leptinagonists according to Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia; Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity; Drugs of the Future (2001), 26 (9), 873-881, DA agonists such as bromocriptin or dorexin, lipase/amylase inhibitors according to WO 00/40569, PPAR 20 modulators according to WO 00/78312, RXR modulators or TR agonists.

In another embodiment of the present invention compounds according to the general formula (I) are administered with the pharmaceutically active compound leptin according to e.g. "perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, 25 Javier; Frubbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001, 2 (10), 1615-1622.

In another embodiment of the present invention compounds according to the general formula (I) are administered in combination with the pharmaceutically active substances dexamphatamine or amphetamine.

An another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with the pharmaceutically active substances fenfluramine or dexfenfluramine.

5 In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with the pharmaceutically active compound ...sibutramine.

10 In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with the pharmaceutically active substance orlistate.

15 In another embodiment of the present invention the compounds according to the general formula (I) are administered in combination with the pharmaceutically active substances mazindol or phentermin.

In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with bulk material, preferably insoluble bulk material (according to , e. g., Carob/Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation
20 for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6) Caromax is a product containing carob of the company Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main, Germany). Compounds according to the general formula I and Caromax[®] can be administered either as a combination preparation or individually. Caromax[®] can also be
25 administered as nutritions, such as within biscuits or muesli bars.

In another embodiment of the present invention, compounds according to the general formula (I) are administered in combination with at least one compound selected from the

- 30 -

groups consisting of statins; ACE-inhibitors; AT1-antagonists; Ca-antagonists; beta-blockers; vitamins, in particular vitamin C and vitamin B6 and niacine.

Subject of the present invention are also combination preparations containing at least one compound according to a general formula (I), at least one of the pharmaceutically active substances as indicated above and additional pharmaceutically active substances which are not indicated above.

The pharmaceutical compositions according to the invention can be produced by one of the known pharmaceutical methods which essentially consist of mixing the ingredients with pharmacologically acceptable carriers and/or excipients.

Besides compounds according to the invention and carriers, the pharmaceutical preparations can also contain additives, for example fillers, disintegrants, binders, lubricants, wetting agents, stabilizers, emulsifiers, dispersants, preservatives, sweeteners, colorants, flavorings, aromatizers, thickeners, diluents, buffer substances, solvents, solubilizers, agents for achieving a depot effect, salts for altering the osmotic pressure, coating agents or antioxidants.

Pharmaceutical compositions according to the invention are those suitable for oral, rectal, topical, peroral (for example sublingual) and parenteral (for example subcutaneous, intramuscular, intradermal or intravenous) administration although the most suitable mode of administration in each individual case depends on the nature and severity of the condition to be treated and on the nature of the compound of formula (I) used in each case.

Coated formulations and coated slow-release formulations also lie within the scope of the invention. Formulations resistant to acid and gastric fluid are preferred. Suitable coatings resistant to gastric fluid comprise cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and anionic polymers of methacrylic acid and methyl methacrylate.

- Suitable pharmaceutical compounds for oral administration may be in the form of separate units such as, for example, capsules, cachets, suckable tablets or tablets, each of which contain a defined amount of the compound of formula (I); as powders or granules; as
5 solution or suspension in an aqueous or nonaqueous liquid; or as an oil-in-water or water-in-oil emulsion. These compositions may, as already mentioned, be prepared by any suitable pharmaceutical method which includes a step in which the active ingredient and the carrier (which may consist of one or more additional ingredients) are brought into contact. In general, the compositions are produced by uniform and homogeneous mixing of
10 the active ingredient with a liquid and/or finely divided solid carrier, after which the product is shaped if necessary. Thus, for example, a tablet can be produced by compressing or molding a powder or granules of the compound, where appropriate with one or more additional ingredients. Compressed tablets can be produced by tableting the compound in free-flowing form, such as, for example, a powder or granules, where appropriate mixed
15 with a binder, lubricant, inert diluent and/or a (plurality of) surface-active/dispersing agent(s) in a suitable machine. Molded tablets can be produced by molding the compound which is in powder form and is moistened with an inert liquid diluent in a suitable machine.
- 20 Pharmaceutical compositions suitable for peroral (sublingual) administration comprise suckable tablets which contain a compound of formula (I) with a flavoring, normally sucrose and gum arabic or tragacanth, and pastilles which comprise the compound in an inert base such as gelatin and glycerol or sucrose and gum arabic.
- 25 Suitable pharmaceutical compositions for parenteral administration comprise preferably sterile aqueous preparations of a compound of formula (I), which are preferably isotonic with the blood of the intended recipient. These preparations are preferably administered intravenously, although administration may also take place by subcutaneous, intramuscular or intradermal injection. These preparations can preferably be produced by mixing the
30 compound with water and making the resulting solution sterile and isotonic with blood.

Injectable compositions according to the invention generally contain from 0.1 to 5% by weight of the active compound.

Suitable pharmaceutical compositions for rectal administration are preferably in the form of single-dose suppositories. These can be produced by mixing a compound of formula (I) with one or more conventional solid carriers, for example cocoa butter, and shaping the resulting mixture.

Suitable pharmaceutical compositions for topical application to the skin are preferably in the form of ointment, cream, lotion, paste, spray, aerosol or oil. Carriers which can be used are petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, alcohols and combinations of two or more of these substances. The active ingredient is generally present in a concentration of from 0.1 to 15% by weight of the composition, for example from 0.5 to 2%.

Transdermal administration is also possible. Suitable pharmaceutical compositions for transdermal uses can be in the form of single plasters which are suitable for long-term close contact with the patient's epidermis. Such plasters suitably contain the active ingredient in an optionally buffered aqueous solution, dissolved and/or dispersed in an adhesive or dispersed in a polymer. A suitable active ingredient concentration is about 1 to 35%, preferably about 3% to 15%. As a special possibility, the active ingredient can be released as described, for example, in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) by electrotransport or iontophoresis.

Furthermore, suitable pharmaceutical compositions containing a compound of formula (I) can also be administered in form of a pill, lacquered tablet, sugar-coated tablet, hard or soft gelatin capsule, syrup, tincture, cream, lotion, nasal spray, aerosol mixture, microcapsule, implant or rod.

The following preparations serve to illustrate the invention without restricting it, however.

Example A

Soft gelatin capsules containing 100 mg of active ingredient per capsule:

5		per capsule
	Active ingredient	100 mg
	Triglyceride mixture fractionated	
	from coconut fat	400 mg
	Capsule contents	500 mg

10

Example B

Emulsion containing 60 mg of active ingredient per 5 ml:

		per 100 ml emulsion
	Active ingredient	1.2 g
15	Neutral oil	q.s.
	Sodium carboxymethylcellulose	0.6 g
	Polyoxyethylene stearate	q.s.
	Glycerol, pure	0.2 to 2.0 g
	Flavoring	q.s.
20	Water (deionized or distilled)	ad 100 ml

Example C

Rectal pharmaceutical form containing 40 mg of active ingredient per suppository:

per suppository

Active ingredient	40 mg
Suppository base	ad 2 g

Example D

5

Tablets containing 40 mg of active ingredient per tablet:

		per tablet
	Lactose	600 mg
	Corn starch	300 mg
10	Soluble starch	20 mg
	Magnesium stearate	40 mg
		1000 mg

15 **Example E**

Coated tablets containing 50 mg of active ingredient per coated tablet:

		per coated tablet
	Active ingredient	50 mg
20	Corn starch	100 mg
	Lactose	60 mg
	Sec. calcium phosphate	30 mg
	Soluble starch	5 mg
	Magnesium stearate	10 mg
25	Colloidal silica	5 mg

260 mg

Example F

5

The following formulas are suitable for producing the contents of hard gelatin capsules:

a)	Active ingredient	100 mg
	Corn starch	<u>300 mg</u>
		400 mg
b)	Active ingredient	140 mg
	Lactose	180 mg
	Corn starch	<u>180 mg</u>
		500 mg

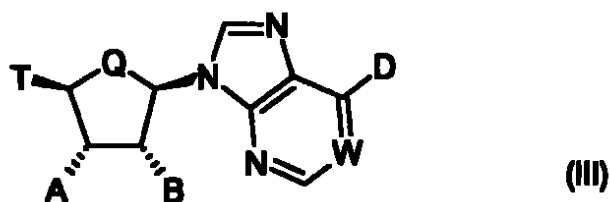
15 Example G

Drops can be produced in accordance with the following formula (100 mg of active ingredient in 1 ml = 20 drops):

	Active ingredient	10 g
20	Methyl benzoate	0.07 g
	Ethyl benzoate	0.03 g
	Ethanol 96% pure	ad 100 ml

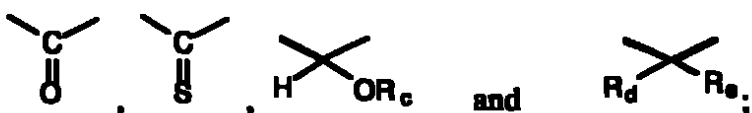
This invention also relates to intermediates of compounds according to the general formula

(I). Intermediates according to this invention are described by general formula (III),



wherein:

- 5 W is N, N → O, or CH;
 Q is CH₂ or O;
 D is halogen;
- 10 T is a residue selected from the group consisting of C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-cycloalkyl, aryl-
 (C₁-C₁₀-alkylene)- and heterocyclyl-(C₁-C₁₀-alkylene), which residues are monosubstituted
 by halogen or OR₂, and which residues can be optionally substituted by at least one
 substituent selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, mercapto,
 NH₂, nitro, hydroxy, unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy,
 (C₁-C₆-alkyl)amino, aryl and heterocyclyl, the substituents of which are selected from the
 15 group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and hydroxy;
- R² is selected from the group consisting of C₁-C₁₀-alkyl substituted by at least one
 substituent selected from halogens, C₁-C₆-alkyl-S(O)₂- and (C₁-C₆-alkyl)thio-C(S)-;
- 20 A is hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, hydroxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, C₁-C₁₀-alkoxy-(C₁-C₁₀-
 alkylene)-, or OR';
- B is hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, hydroxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, C₁-C₁₀-alkoxy-(C₁-C₁₀-
 alkylene)-, or OR'';
- 25 R' and R'' are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆-alkyl,
 aryl-(C₁-C₆-alkylene)-, (C₁-C₆-alkyl)-CO, carbalkoxy, aryl-(C₁-C₆-alkylene)-CO-, and
 aryl-O-CO-;
- 30 when A and B are OR' and OR'', respectively, R' and R'' may together form a substituent
 selected from the group consisting of



R_c is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl;

R_d and R_e are independently hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, or together with the carbon atom to which they are attached may form a 1,1-cycloalkyl group;

heterocyclyl is a 4 to 10-membered, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

aryl is phenyl, indan-1-yl, indan-2-yl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof;

with the proviso that, in case Q is O and D is chlorine, T is not methyl monosubstituted by halogen; in case Q is O, A and B are both hydroxy and D is chlorine, T is not $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl substituted by fluorine; in case Q is O, A and B are both hydroxy and D is chlorine, R^2 is not $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl substituted by fluorine.

Preferred compounds of the formula (III) are these compounds in which one or more of the residues contained therein have the meanings given below, with all combinations of preferred substituent definitions being a subject of the present invention. With respect to all preferred compounds of the formula (III) the present invention also includes all pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutically acceptable prodrugs thereof, N-oxides thereof, hydrates thereof or solvates thereof.

In preferred embodiments of the present invention, the substituents A, B, D, Q, T and W of the formula (III) independently from each other have the following meanings. Hence, one or more of the substituents A, B, D, Q, T and W can have the preferred meanings, the more preferred meanings, the even more preferred meanings, the much more preferred meanings and/or the most preferred meanings given below.

- 38 -

W is preferably N;

Q is preferably CH₂;

5 D is preferably chlorine or fluorine, D is most preferably chlorine;

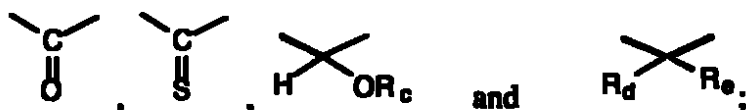
T is preferably C₁-C₁₀-alkyl which is monosubstituted by halogen or OR², and which C₁-C₁₀-alkyl can furthermore be optionally substituted by at least one substituent selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, mercapto, NH₂, nitro, hydroxy, unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, (C₁-C₆-alkyl)amino, aryl and heterocyclyl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and hydroxy;

15 T is more preferably C₁-C₁₀-alkyl substituted by at least one substituent selected from halogens and OR²; T is even more preferably fluoromethyl, trifluoromethoxymethyl, difluoromethoxymethyl, CH₃SC(S)-O-CH₂- or CH₃S(O)₂-O-CH₂-; T is much more preferably fluoromethyl, trifluoromethoxymethyl or difluoromethoxymethyl; T is most preferably fluoromethyl;

20 A is preferably OR¹;

B is preferably OR¹¹;

25 Preferably, R' and R'' are both hydrogen or R' and R'' together preferably form a substituent selected from the group consisting of



R' and R'' together more preferably form $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{R}_d \\ \diagdown \\ \text{R}_e \end{array}$

30

R_c is preferably hydrogen or methyl;

R_d and R_e are preferably independently hydrogen, or C_1 - C_6 -alkyl, R_d and R_e are more preferably both C_1 - C_3 -alkyl; R_d and R_e are even more preferably both methyl.

Compounds of the formula (III) in which some or all of the above-mentioned groups have the preferred meanings, the more preferred meanings or the most preferred meanings defined above are also an object of the present invention.

Most preferred compounds according to the general formula (III) are selected from the group consisting of 6-chloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine, 6-fluoro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine, 6-chloro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-fluoromethyl-1,2-dihydroxy-cyclopent-3-yl)-9H-purine, 6-fluoro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-fluoromethyl-1,2-dihydroxy-cyclopent-3-yl)-9H-purine, 6-chloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-trifluoromethoxymethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine, 6-fluoro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-trifluoromethoxymethyl-2,2-dimethyl-tetrahydrocyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine, 6-chloro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-trifluoromethoxy-methyl-1,2-dihydroxy-cyclopent-3-yl)-9H-purine and 6-fluoro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-trifluoromethoxymethyl-1,2-dihydroxy-cyclopent-3-yl)-9H-purine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof.

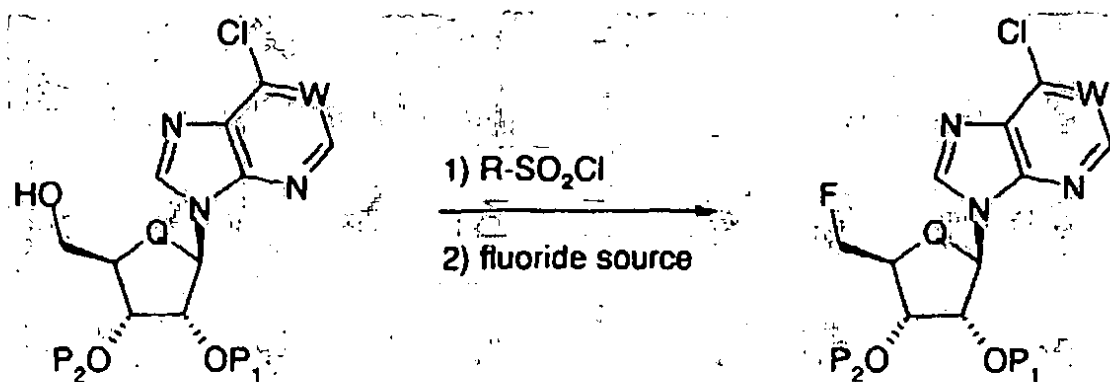
Compounds of this invention may be prepared following the scheme drawn below:

25

Compounds of formula I, wherein $W = N$, Q is CH_2 and T is CH_2F are prepared starting with the product of Reaction Scheme A. In this reaction, 6-chloroaristeromycine, with the 1 and 2 hydroxyl groups of the carbocycle protected (protecting group P), is treated with a sulfonyl derivative, for example methanesulfonyl chloride, and the product sulfonate treated with a suitable fluoride source, for example tetrabutylammonium fluoride, to yield the 5-fluoromethyl derivative.

30

REACTION SCHEME A

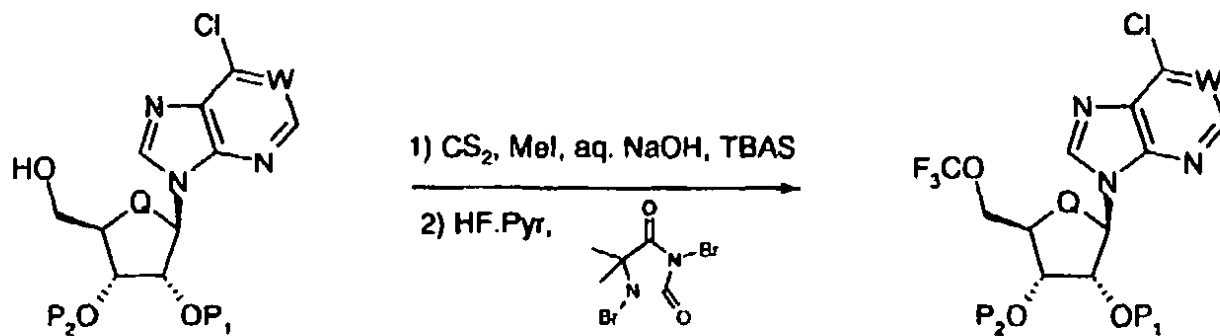


5

(P = protecting group)

Compounds of formula 1, wherein W = N, Q is CH_2 and T is CH_2OCF_3 are prepared starting with the product of Reaction Scheme B. In this reaction, 6-chloroaristeromycin, with the 1 and 2 hydroxyl groups of the carbocycle ring protected, is treated with CS_2 and an alkylating agent, for example CH_3I , in the presence of aqueous alkaline hydroxide salt, for example a 50 % solution of NaOH and a phase transfer agent, for example tetrabutylammonium hydrogensulfate, and the product thiocarbonate treated with a suitable fluoride source, for example hydrogen fluoride pyridine complex, and a suitable electrophile source, for example 1,3-dibromo-5,5-dimethyl hydantoin, to yield the 5-trifluoromethyl derivative.

REACTION SCHEME B

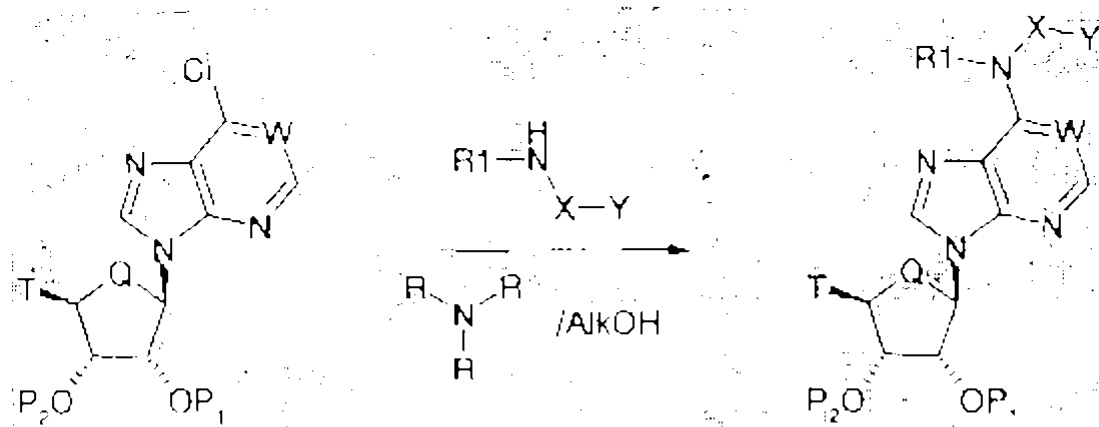


20

(P = protecting group)

The N6-substituted adenosine and carbocyclic adenosine analogues of the invention may be formed by reacting 6-halopurine riboside or the products of Reaction Schemes A or B with various appropriate amines, as exemplified in Reaction Scheme C. 6-halopurine is preferably 6-fluoropurine or 6-chloropurine.

REACTION SCHEME C



Where X and Y are as defined hereinabove, or protected derivatives thereof.

Compounds of the present invention wherein W is N→O, i.e. the N-oxides, may be prepared by oxidation of the corresponding adenosine or carbocyclic adenosine analogue by known methods, for example by treatment with hydrogen peroxide in acetic acid.

Functional groups of starting compounds and intermediates that are used to prepare the compounds of the invention may be protected by common protecting groups (P) known in the art. Conventional protecting groups for amino and hydroxyl functional groups are described, for example, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York (1984).

Hydroxyl groups may be protected as esters, such as acyl derivatives, or in the form of ethers. Hydroxyl groups on adjacent carbon atoms may advantageously be protected in the form of ketals or acetals. In practice, the adjacent 1 and 2 hydroxyl groups of the starting compounds in Reaction Schemes A and B are conveniently protected by forming the 1,2 isopropylidene derivatives. The free hydroxyls may be restored by acid hydrolysis, for

example, or other solvolysis or hydrogenolysis reactions commonly used in organic chemistry.

Following synthesis, compounds of the invention are typically purified by medium pressure liquid chromatography (MPLC), flash chromatography or column chromatography through a silica gel or Florisil matrix, followed by crystallization. For compounds of formula I typical solvent systems include chloroform:methanol, ethyl acetate:hexane, and methylene chloride:methanol. Eluates may be crystallized from methanol, ethanol, ethyl acetate, hexane or chloroform, etc.

Compounds requiring neutralization may be neutralized with a mild base such as sodium bicarbonate, followed by washing with methylene chloride and brine. Products which are purified as oils are sometimes triturated with hexane/ethanol prior to final crystallization.

The present invention will now be illustrated and explained by the following examples.

Example 1

Preparation of (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[1-(3-chloro-phenyl-1-yl)-pyrrolidin-3(*S*)-ylamino]-purin-9-yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol

Step 1: Preparation of 3(*S*)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-pyrrolidin)-*tert*-butyloxycarbamate:

To a cold (0° C) solution of 3(*R*)-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid, *tert*-butyl ester (5 gr, 24.03 mmoles) in THF (15 ml) was added PPh₃ (7.25 gr, 27.64 mmoles) and phthalimide (4.07 gr, 27.64 mmoles). To the resulting white suspension was added drop wise a solution of DIAD (5.73 ml, 27.64 mmoles) in THF (15 ml), and the resulting yellow solution was warmed up to room temperature and stirred for 17 hours. The solution was then treated with water (30 ml) and 100 ml of a saturated aqueous solution of K₂CO₃, the aqueous layer was separated and extracted two times with EtOAc. The combined organic layers are washed with brine and dried over magnesium sulfate. The filtrate is concentrated under reduced pressure to give a residue which is purified by flash

chromatography on silica gel eluting with 25 % to 35 % EtOAc in cyclohexane to yield 3(S)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-pyrrolidin)-*tert*-butyloxycarbamate as a white solid.

5 **Step 2: 3(S)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyrrolidine hydrochloride**

3(S)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-pyrrolidin)-*tert*-butyloxycarbamate (6.2 gr, 17.64 mmoles) was dissolved in a 4 M solution of HCl in dioxane (60 ml) and the suspension was stirred 2 hours at room temperature. Et₂O was added, the solid was collected by filtration, washed 4 times with Et₂O and dried under vacuum to yield 3(S)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyrrolidine hydrochloride as a white solid.

Step 3: 3(S)-3-[1-(3-chlorophenyl)-pyrrolidin-3-yl]-isoindol-1,3-dione

3(S)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyrrolidine hydrochloride (500 mg, 1.98 mmoles), NEt₃ (833 μ l, 5.94 mmoles), 3-chlorophenyl-boronic acid (638 mg, 3.96 mmoles) and Cu(OAc)₂ (359 mg, 1.98 mmoles) were combined in CH₂Cl₂ (11 ml) and the blue suspension was stirred at air for 17 hours. The green suspension was then treated with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 ml), the aqueous layer was separated and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and dried over magnesium sulfate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a residue which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 22 % EtOAc in cyclohexane to yield 3(S)-3-[1-(3-chlorophenyl)-pyrrolidin-3-yl]-isoindol-1,3-dione as a yellow oil.

Step 4: Preparation of 1-(3-Chloro-phenyl)-pyrrolidin-3(S)-ylamine hydrochloride

3(S)-3-[1-(3-chlorophenyl)-pyrrolidin-3-yl]-isoindol-1,3-dione (630 mg, 1.74 mmoles) and hydrazine hydrate (252 μ l, 5.21 mmoles) were combined in EtOH (25 ml) and heated to reflux for 3 hours. The suspension was then cooled to room temperature, the solid was filtered off, washed 3 times with EtOH, the filtrate was evaporated to dryness, partitioned between aqueous 1N HCl (10 ml), water (30 ml) and EtOAc, the aqueous layer was separated and extracted three times with EtOAc, made alkaline with 5N aqueous NaOH, extracted three times with EtOAc and the basic extract was washed with brine and dried over magnesium sulfate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give

8-4
a residue which was taken up in 10 ml of a 4N HCl solution in dioxane and Et₂O (10 ml); the solution was evaporated to dryness and the residue dried under vacuum to yield 1-(3-Chloro-phenyl)-pyrrolidin-3(S)-ylamine hydrochloride as a brown foam.

5 **Step 5:** Preparation of methanesulfonic acid (3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-chloro-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-ylmethyl ester

6-Chloroaristeromycine acetonide (324 mg, 1 mmole) is dissolved in 8 ml of pyrdine, the solution is cooled to 0° C and methanesulfonyl chloride (120 µl, 1.5 mmoles) was added dropwise. The reaction mixture was then stirred for 1 hour at 0° C, allowed to
10 warm to room temperature and the suspension was stirred vigorously for 1 hour. The solvent was then evaporated to dryness and the residue was partitioned between water and EtOAc, the aqueous layer was separated and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield methanesulfonic acid (3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-chloro-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-ylmethyl ester as a
15 yellow oily residue, used directly in the next step.

Step 6: Preparation of 6-chloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine

20 Methanesulfonic acid (3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-chloro-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-ylmethyl ester (402 mg, 1 mmole) prepared as described above and tetrabutylammonium fluoride (hereafter TBAF) as a 1M solution in THF (3 ml, 3 mmoles) are combined in THF (10 ml) and the brown solution was stirred overnight at room temperature. The solvent was then evaporated to dryness and the residue
25 was partitioned between water and EtOAc, the aqueous layer was separated and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a residue which is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 40 % EtOAc in cyclohexane to yield 6-chloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine together with 6-fluoro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine as an
30 approximately 1 to 1 mixture of compounds, used as such in the next step.

Step 7: Preparation of [(S)-1-(3-chloro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purin-6-yl]-amine

1-(3-Chloro-phenyl)-pyrrolidin-3(S)-ylamine hydrochloride (300 mg, 1.29 mmoles) prepared as in step 4 of example 1 and 6-chloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine (420 mg, 1.29 mmoles) prepared as described above were combined in EtOH (12 ml), NEt₃ (730 µl, 5.15 mmoles) was then added and the resulting brown solution was stirred at reflux under an argon atmosphere. After 22 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, evaporated to dryness, the residue was partitioned between water and EtOAc, the aqueous layer was separated and extracted two times with EtOAc. The combined organic layers are washed with brine and dried over magnesium sulfate. The filtrate is concentrated under reduced pressure to give a residue which is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 40 % EtOAc in cyclohexane followed by 5 % MeOH in CH₂Cl₂ to yield [(S)-1-(3-chloro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purin-6-yl]-amine

Step 8: (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(3-chloro-phenyl-1-yl)-pyrrolidin-3(S)-ylamino]-purin-9-yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol

[(S)-1-(3-chloro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purin-6-yl]-amine (250 mg, 0.5 mmole) prepared as described above was put in solution in THF (8 ml) and the resulting solution was treated with 12 N HCl in water (500 µl, 6 mmoles), and stirred for 2 h at room temperature. The solvent was then evaporated to dryness and the residue was dried under vacuum to yield (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(3-chloro-phenyl-1-yl)-pyrrolidin-3(S)-ylamino]-purin-9-yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol as its dihydrochloride salt. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, at 353K, δ in ppm): from 1.75 to 1.95 (mt : 1H); from 2.15 to 2.55 (mt : 4H); from 3.30 to 3.50 (mt : 2H); 3.54 (mt : 1H); 3.73 (dd, J = 10 and 6.5 Hz : 1H); 3.96 (mt : 1H); 4.38 (dd, J = 9 and 6 Hz : 1H); 4.56 (d mt, J_{HF} = 47.5 Hz : 2H); 4.86 (mt : 1H); 5.18 (mf : 1H); 6.54 (large d, J = 8 Hz : 1H); 6.57 (large s : 1H); 6.65 (large d, J = 8 Hz : 1H); 7.18 (t, J = 8 Hz : 1H); 8.47 (s : 1H); 8.63 (s : 1H); from 9.10 to 9.50 (mf : 1H).

Example 2:

Preparation of (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[(*R*)-1-(3-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-propylamino]-
5 purin-9-yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol:

Step 1: Preparation of [(*R*)-1-(3-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-propyl]-[9-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-
6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purin-6-yl]-amine

(*R*)-1-(3-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-propylamine hydrochloride (1.36 g, 6
10 mmoles) and 6-chloro-9-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-
cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine (1.63 g, 5 mmoles) prepared as described above
were combined in nBuOH (40 ml), ¹Pr₂NEt (3.5 ml, 20 mmoles) was then added and the
resulting solution was stirred at reflux under an argon atmosphere. After 5 h, the reaction
mixture was cooled down to room temperature, partitioned between water, brine and
15 EtOAc, the aqueous layer was separated and extracted two times with EtOAc. The
combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate. The
filtrate is concentrated under reduced pressure to give a residue which was purified by
flash chromatography on silica gel eluting with 2 % MeOH in CH₂Cl₂ to yield [(*R*)-1-(3-
chloro-thiophen-2-ylmethyl)-propyl]-[9-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-
20 tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purin-6-yl]-amine

Step 2: (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[(*R*)-1-(3-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-propylamino]-purin-9-
yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol:

[(*R*)-1-(3-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-propyl]-[9-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-
25 fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purin-6-yl]-amine
(1.23 g, 2.56 mmoles) prepared as described above was put in solution in THF (31 ml) and
the resulting solution was treated with 12 N HCl in water (2.56 ml, 30.7 mmoles), and
stirred for 2 h at room temperature. The solvent was then evaporated to dryness and the
residue partitioned between water and AcOEt and neutralized with a saturated bicarbonate
30 solution, the aqueous layer was separated and extracted twice with EtOAc. The combined
organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate. The filtrate was
concentrated under reduced pressure to give a residue which was taken up in ¹Pr₂O and the

resulting solution is diluted with pentane, the solid was filtrated, washed with pentane 3 times and dried to yield (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[(*R*)-1-(3-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-propylamino]-purin-9-yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ in ppm): 0.92 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 1.68 (mt : 2H); 1.84 (mt : 1H); 2.31 (mt : 2H); 3.13 (mt : 2H); 3.92 (mt : 1H); 4.40 (mt : 1H); 4.51 (mf : 1H); 4.55 (d mt, J_{HF} = 48 Hz : 2H); 4.75 (mt : 1H); 4.94 (d, J = 3,5 Hz : 1H); 5.10 (d, J = 6 Hz : 1H); 6.98 (d, J = 5 Hz : 1H); 7.43 (d, J = 5 Hz : 1H); 7.72 (broad d, J = 8 Hz : 1H); 8.18 (mf : 1H); 8.23 (s : 1H). m.p. = 143°.

10 Example 3:

Preparation of (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[1-(3-chloro-phenyl-1-yl)-pyrrolidin-3(*S*)-ylamino]-purin-9-yl}-5-trifluoromethoxymethyl-cyclopentane-1,2-diol

15 Step 1: Preparation of dithiocarbonic acid O-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(6-chloro-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-ylmethyl] ester S-methyl ester:

To a solution of 6-chloroaristeromycine acetone (1 gr, 3.08 mmoles) in toluene (12 ml) was sequentially added CS₂ (3.1 ml, 51.3 mmoles), Bu₄NHSO₃ (1.05 gr, 3.08 mmoles), MeI (211 μl, 3.39 mmoles), and NaOH (3.08 ml of a 50 % aqueous solution, 38.5 mmoles). The resulting white suspension was vigorously stirred at room temperature for 90 minutes. 10 ml of toluene and 30 ml of water was then added, the aqueous layer was separated and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and dried over magnesium sulfate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a residue which was dried under vacuum to give dithiocarbonic acid O-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(6-chloro-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-ylmethyl] ester S-methyl ester as a gummy yellow solid.

25 Step 2: Preparation of (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-(6-chloro-purin-9-yl)-5-trifluoromethoxymethyl-cyclopentane-1,2-diol

30 To a cooled (-78° C) suspension of 1,3-dibromo-5,5-dimethyl hydantoin (1.26 gr, 9.24 mmoles) in CH₂Cl₂ (25 ml) was added HF x Pyridine complex (6 ml), and dithiocarbonic acid O-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(6-chloro-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-

cyclopenta-1,3-dioxol-4-ylmethyl] ester S-methyl ester (1.28 gr, 3.08 mmols), prepared as described in step 1, in CH₂Cl₂ (10 ml). The resulting mixture was stirred 15 minutes at -78° C, then warmed up to 0° C over 1 hour. The reaction mixture was then poured onto a mixture of 180 ml of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and 50 ml of a 50 % aqueous solution of Na₂SO₃, stirred for 20 minutes, then extracted 4 times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with water and dried over magnesium sulfate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a residue which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 14 % Cyclohexane in EtOAc, followed by 10 % MeOH in CH₂Cl₂ to yield (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-(6-chloro-purin-9-yl)-5-trifluoromethoxymethyl-cyclopentane-1,2-diol as a brown foam.

Step 3: Preparation of (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[1-(3-chloro-phenyl-1-yl)-pyrrolidin-3(*S*)-ylamino]-purin-9-yl}-5-trifluoromethoxymethyl-cyclopentane-1,2-diol

To a solution of 1-(3-Chloro-phenyl)-pyrrolidin-3(*S*)-ylamine hydrochloride (130 mg, 0.55 mmole) prepared as in step 4 of example 1, in EtOH (14 ml) was added NEt₃ (196 μ l, 1.4 mmols), followed by (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-(6-chloro-purin-9-yl)-5-trifluoromethoxymethyl-cyclopentane-1,2-diol prepared as above (182 mg, 0.46 mmole), and the resulting solution was stirred at reflux for 24 hours. The solvent was then evaporated to dryness and the residue partitioned between water and AcOEt. The aqueous layer was separated and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate to give a residue which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with EtOAc, followed by 8 % MeOH in CH₂Cl₂ to yield a solid which was re-purified by preparative LC-MS. The fractions containing the compound was taken up in water and NaHCO₃ solution and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate to yield (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[1-(3-chloro-phenyl-1-yl)-pyrrolidin-3(*S*)-ylamino]-purin-9-yl}-5-trifluoromethoxymethyl-cyclopentane-1,2-diol as a yellow oily residue. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ in ppm): 1.82 (mt : 1H) ; 2.21 (mt : 1H) ; from 2.25 to 2.45 (mt : 3H) ; from 3.25 to 3.40 (mt : 2H) ; 3.48 (mt : 1H) ; 3.66 (mt : 1H) ; 3.91 (mt : 1H) ; 4.23 (mt : 2H) ; 4.43 (mt : 1H) ; 4.77 (mt : 1H) ; from 4.80 to 5.05 (broad mf : 1H) ; 5.01 (d, J = 4.5 Hz : 1H) ; 5.12 (d, J = 6 Hz : 1H) ; 6.51 (mt : 2H) ; 6.62 (broad d, J = 8 Hz : 1H) ; 7.18 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 8.05 (mf : 1H) ; 8.27 (s : 2H).

Example 4:

(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3(*S*)-ylamino]-purin-9-yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol, ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ in ppm):
5 from 1.75 to 1.95 (mt : 1H); from 2.20 to 2.55 (mt : 4H); from 3.60 to 3.85 (mt : 3H);
from 3.90 to 4.05 (mt : 2H); 4.37 (dd, J = 9 and 5.5 Hz : 1H); 4.55 (dd, J = 47.5 and 5.5
Hz : 2H); from 4.80 to 5.00 (mt : 2H); 6.79 (large d, J = 9 Hz : 1H); 7.93 (broad d, J = 9
Hz : 1H); 8.41 (broad s : 1H); 8.51 (mf : 1H); 8.69 (s : 1H); from 9.50 to 10.00 (mf :
10 1H).

Example 5:

(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[1-cyclopent-1-ylamino]-purin-9-yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-
15 1,2-diol

Example 6:

(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[1-(5-chloro-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3(*S*)-ylamino]-purin-9-yl}-5-
20 fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ in ppm) : from
1.75 to 1.95 (mt : 1H); from 2.20 to 2.55 (mt : 4H); from 3.55 to 3.80 (mt : 3H); 3.92
(mt : 2H); 4.37 (dd, J = 9 and 6 Hz : 1H); 4.53 (dd, J = 47.5 and 5 Hz : 2H); 4.87 (mt :
1H); 4.96 (mf : 1H); 6.84 (large d, J = 8.5 Hz : 1H); 7.81 (broad d, J = 8.5 Hz : 1H); 8.13
(d, J = 2.5 Hz : 1H); 8.50 (mf : 1H); 8.69 (s : 1H); from 9.40 to 10.00 (mfs : 1H).

25

Example 7:

(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl-1-yl)-pyrrolidin-3(*S*)-ylamino]-purin-9-yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol, m.p.: 178°C

Example 8:

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3(*S*)-ylamino]-purin-9-yl}-5-trifluoromethoxymethyl-cyclopentane-1,2-diol, m.p.: 142°C

5

Example 9:

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[1-(5-chloro-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3(*S*)-ylamino]-purin-9-yl}-5-trifluoromethoxymethyl-cyclopentane-1,2-diol, m.p.: 130°

10 **Example 10:**

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl-1-yl)-pyrrolidin-3(*S*)-ylamino]-purin-9-yl}-5-trifluoromethoxymethyl-cyclopentane-1,2-diol, m.p.: 153°

Example 11:

15 (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[(*R*)-1-(3-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-propylamino]-purin-9-yl}-5-trifluoromethoxymethyl-cyclopentane-1,2-diol, m.p.: 140°

Example 12:

20 6-Chloro-9-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-difluoromethoxymethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine:

6-Chloroaristeromycine acetonide (5 g, 15.4 mmole), 8 g (122 mmole) zinc powder, and 10 g molecular sieves 3A° was stirred with 100 ml of dichloromethane at room temperature for 30 minutes. 4.5 g (15.4 mmole) ZnBrCF₃·x2 CH₃CN was added and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. Additional 2.2 g (7.5 mmole) ZnBrCF₃·x2 CH₃CN was added and the mixture was stirred an additional eight hours. Finally, another 2.2 g ZnBrCF₃·x2 CH₃CN was added, and the mixture was heated at 50°C for five hours. The mixture was cooled to room temperature, dichloromethane was added

25

and the organic phase was washed with aqueous NaHCO₃. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was chromatographically purified (silica; n-heptane/ethyl acetate 5/1) and yielded 6-chloro-9-((3aS,4R,6R,6aR)-6-difluoromethoxymethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine.

5 ¹H NMR (500 MHz, (CDCl₃) δ in ppm) : 1.35 (s, 3H) ; 1.6 (s, 3H), 2.55 (m, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.30 (t, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). This reaction was performed using a teflon apparatus.

Biological Data:

10 A.

Measurement of plasma lipids (free fatty acids, triglycerides, cholesterol) in anaesthetized rats:

Plasma lipid levels were assayed in anaesthetized rats. Briefly, rats were anaesthetized with an intraperitoneal injection of pentobarbital sodium (60 mg/kg), tracheotomized, and one
15 jugular vein per rat was cannulated for intravenous administration (bolus injection or infusion). Anesthesia was maintained for up to 7 hours by subcutaneous infusion of pentobarbital sodium (adjusted to the anesthetic depth of the individual animal; about 24 mg/kg/h). Body temperature was monitored with a rectal probe thermometer, and temperature was maintained at 37° C by means of a heated surgical plate. The rats were
20 allowed to stabilize their blood levels after surgery for up to 2 hours, after which the test compound was injected intraperitoneally. Blood samples for glucose analysis (10 µl) were obtained from the tip of the tail every 15 minutes. For analysis of plasma lipids blood samples (0.3 ml) were obtained from the jugular vein either every 10 to 15 minutes for up to 2 hours, or every hour for up to 5 hours after compound administration. Standard
25 enzymatic procedures were used to determine blood glucose (Bergmeyer, 1974).

B.

Measurement of insulin sensitivity in conscious rats:

Insulin resistant Zucker Fatty rats or Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats were treated for up
30 to 3 weeks with the test compound orally once daily. Plasma parameters were obtained by

retroorbital bleeding during inhalation anaesthesia on respective study days. At the end of the study rats were starved overnight and they received an insulin bolus injection (3 U/kg s.c.) and blood glucose reduction was monitored up to 6 hours. In the case of improvement of insulin sensitivity by the test compound the blood glucose reduction was much more pronounced and prolonged compared to that of the control group.

C.

In vitro functional assays with recombinant cell lines:

Functional assays were performed by detection of agonist-induced changes in the intracellular concentration of Ca^{2+} in recombinant cell lines expressing adenosine receptor subtypes using the FLIPRTM (fluorescence imaging plate reader, Molecular Devices) technology. To allow optimal signalling through Ca^{2+} , chinese hamster ovary (CHO) cells were stably double-transfected with cDNAs to achieve expression of suitable combinations of adenosine receptor subtypes (A1, A2a, A2b or A3) with either G-protein $\text{G}\alpha 16$ or hybrid protein $\text{G}\alpha 6\text{qi}4\text{myr}$ (German Patent Application no. 100333532.2). Optimal signals were achieved using combinations as follows:

- | | | | | | |
|------|-----|---|------------------------|---|--|
| (1.) | CHO | - | Adenosine A1 receptor | - | $\text{G}\alpha 6\text{qi}4\text{myr}$ |
| (2.) | CHO | - | Adenosine A2a receptor | - | $\text{G}\alpha 16$ |
| (3.) | CHO | - | Adenosine A2b receptor | - | $\text{G}\alpha 16$ |
| (4.) | CHO | - | Adenosine A3 receptor | - | $\text{G}\alpha 6\text{qi}4\text{myr}$ |

For assays, recombinant cells were seeded in 96-well dishes (50000 cells/well) and grown overnight. Medium was then removed and cells incubated for 1 hour in buffer containing the dye Fluo-4. After incubation with dye, cells were washed, test compound added and changes in intracellular Ca^{2+} concentration measured by FLIPR. Measured values were expressed as % change relative to controls (0%: no test compound added; 100%: 1 μM Adenosine added) and used for calculation of dose-response curves and subsequent determination of EC_{50} values.

EC₅₀ values (agonist activity at adenosine receptors; μ M):

Example	A1	A2A	A2B	A3
1	0.15	inactive	> 30	> 50
2	0.02	inactive	3.4	> 40
3	3.69	> 30	inactive	inactive
4	1.61	Inactive	> 30	> 50
6	1.25	Inactive	> 30	inactive
7	1.25	Inactive	> 30	> 50
10	15.4	Inactive	inactive	> 50

D.

5 Effect on the isolated guinea pig atrium:

Guinea pigs of either sex were killed by a blow on the back of the neck and exsanguinated. Their heart was taken out and the atria removed. The preparation (atrium) was immediately transferred to Ringer solution (JT 431) which was at a temperature of 32°C and was bubbled with a mixture of 95% O₂ and 5 % CO₂. The composition of the solution in g/ml was: NaCl 9.0; KCl 0.42 CaCl₂ 0.24; NaHCO₃ 0.2; glucose 1.0. The atrium beats spontaneously with an initial tension of 500 mg. The contractile force and the heart rate was recorded with a computer program and automatically calculated (B-mon and A-mon PC programs. Fa. Jäckel. Hanau. GERMANY). After equilibration, the test compound was added to a final bath concentration. N was 4 - 6 per concentration.

Effect on contractile force and heart rate:

Example	Contractile force	Heart rate
1	$\pm$ 0 % at 30 μ M	no effect at 1 - 100 μ M
2	- 4% at 10 μ M	- 4 % at 10 μ M
4	- 7% at 10 μ M	no effect at 1- 100 μ M
6	- 3% at 30 μ M	no effect at 1- 100 μ M
7	- 1% at 30 μ M	no effect at 1- 100 μ M
10	+ 3% at 30 μ M	no effect at 1 - 100 μ M

E.

Antilipolytic effect in isolated rat adipocytes:

For the preparation of isolated rat adipocytes, epididymal fat pads were obtained from male
5 Sprague-Dawley rats (150-180 g) killed by decapitation. The main fat pad blood vessel
was removed with forceps and the pads were cut into small pieces. Digestion was carried
out at 37°C in a shaking water bath by treating 1 g of sliced pad for 20 min with 3 ml of 1
mg/ml collagenase (type I, CLS, Worthington) in 1% BSA, fraction V, in KRH (Krebs-
Ringer solution buffered with 25 mM HEPES/KOH, pH 7.4, containing 2.5 mM CaCl₂, 2
10 mM glucose, 1 mM sodium pyruvate, 0.5 units/ml adenosin deaminase and 200 nM
phenylisopropyl adenosine). The adipocytes were filtered through nylon mesh of sufficient
pore size that no pressure other than gentle teasing with a plastic spatula was necessary for
the cells to pass through. After three cycles of centrifugation (500 g, 1 min), aspiration of
the infranatant, and resuspension in KRH containing 1% BSA, the cells were suspended in
15 KRH containing 4% defatted BSA. Small aliquots of the final suspension were aspirated
into capillary hematocrit tubes and centrifuged for 1 min in a Microhematocrit centrifuge
in order to determine what fraction of the suspension consisted of fat cells. Results
expressed as activities per unit volume of packed adipocytes (corresponding to equivalent
numbers of cells) are based on this centrifugation procedure. Lipolysis was initiated by
20 addition of a 100 µl aliquot of the adipocyte suspension to 700 µl of incubation medium
[prewarmed to 37°C and consisting of KRH, 4% defatted BSA and 1 U/ml adenosine
deaminase (type I, Sigma)], with or without addition of 8 µl of a solution of the appropriate
test substance in 100% DMSO (at a concentration corresponding to 100 times its
concentration in the final mixture). Thus, the final DMSO concentration in the incubation
25 mixture was no greater than 1% and did not affect cell viability (as determined by the
sensitivity of the adipocytes in respect of isoproterenol-induced lipolysis and its inhibition
by insulin). Incubations were performed in 5 ml polypropylene vials agitated in a shaking
water bath (140 cycles/min, amplitude 4.5 cm) at 37°C for 20, 40, and 60 min. The
incubation was terminated by addition of 200 µl of 50 mM EDTA buffered to pH 7.4 with
30 Tris. For the glycerol determination, the whole mixture was mixed rapidly and
homogenized with a ground glass pestle in a 1 ml ground glass homogenizing tube
(10 pulses). The homogenate was transferred immediately to a 1.5 ml Eppendorf cup

precooled to 4°C, after which the extracts were maintained at 4°C. The homogenate was then centrifuged (10,000 g, 15 min) and the infranatant below the fat cake removed with a glass Pasteur pipette, taking care not to aspirate the membrane pellet, and transferred to another Eppendorf cup. 300 µl aliquots of the infranatant were added to 300 µl volumes of 10% (w/v) HClO₄. The precipitate was in each case removed by centrifugation (10,000 g, 2 min) and the supernatant neutralized with 20% (w/v) KOH, followed by addition of 50 µl of 1 M Tris/HCl, pH 7.4. A 50 µl sample was then incubated (5 min, 37°C) with 1 ml of 0.1 M HEPES/KOH, pH 7.5, containing 2 mM ATP, 0.5 mM 4-aminoantipyrine, 1 mM EDTA, 0.5 U glycerol kinase, 4 U glycerol-3-phosphate oxidase, 2 U peroxidase, 2.7 mM *p*-chlorophenol, 0.04% Triton X-100 and 2 mM MgSO₄·7H₂O, and the glycerol content determined from the absorbance at 505 nm. For the determination of free fatty acids, 300 µl aliquots of the incubation mixture were added to 3 ml of chloroform/heptane (1:1 v/v) containing 2% (v/v) methanol, and the liberated free fatty acids determined with copper reagent and bathocuproine. The inhibitory activities of the cyclipostins were calculated from the combined results (glycerol and free fatty acid release) by plotting the log of the dose against the percent response (with the adenosine deaminase-induced lipolysis set at 100%). Data in the linear portion of the log(dose)-percent response curves were analyzed using parallel-line bioassay techniques.

Antilipolytic effect:

<i>Example</i>	<i>IC₅₀[nM]</i>
1	5
2	20
4	100
6	10
7	5
10	100

E is O or S;

- Y is selected from the group consisting of hydrogen; and unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkyl, aryl, heterocyclyl, aryl-(C₁-C₁₀-alkylene)- and heterocyclyl-(C₁-C₁₀-alkylene), the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, aryl, heterocyclyl, C₁-C₆-alkoxy, NH₂, (C₁-C₆-alkyl)amino, di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-alkoxy-(C₁-C₆-alkylene)-, nitro, carboxy, carbalkoxy, carboxy-(C₁-C₆-alkylene)-, carbalkoxy-(C₁-C₆-alkylene)-, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆-alkylene)-, mercapto, (C₁-C₆-alkyl)thio, mercapto-(C₁-C₆-alkylene)-, C₁-C₆-alkyl substituted by at least one halogen, (C₁-C₆-alkyl)sulfonyl-, aminosulfonyl-, (C₁-C₆-alkyl)aminosulfonyl-, (C₁-C₆-alkyl)sulfonylamido-, (C₁-C₆-alkyl)sulfonyl-(C₁-C₆-alkylene)amino-, HO₃S-(C₁-C₆-alkylene)-, carbamoyl-(C₁-C₆-alkylene)-, (C₁-C₆-alkyl)-carbamoyl, (C₁-C₆-alkyl)-C(O)O-, (C₁-C₆-alkyl)-CO-, -SO₃H and carbamoyl;
- T is a residue selected from the group consisting of C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-cycloalkyl, aryl-(C₁-C₁₀-alkylene)- and heterocyclyl-(C₁-C₁₀-alkylene), which residues are monosubstituted by halogen or OR₂, and which residues can be optionally substituted by at least one further substituent selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, mercapto, NH₂, nitro, hydroxy, unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, (C₁-C₆-alkyl)amino, (C₁-C₆-alkyl)thio, aryl and heterocyclyl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and hydroxy;

R² is C₁-C₁₀-alkyl substituted by at least one halogen;

25

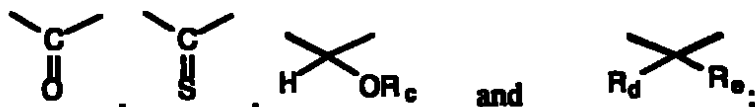
A is hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, hydroxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, C₁-C₁₀-alkoxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, or OR¹;

30 B is hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, hydroxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, C₁-C₁₀-alkoxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, or OR¹¹;

R¹ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆-alkyl, aryl-(C₁-C₆-alkylene)-, (C₁-C₆-alkyl)-CO, carbalkoxy, aryl-(C₁-C₆-alkylene)-CO-, and aryl-O-CO-;

35

when A and B are OR' and OR'', respectively, R' and R'' together may form a substituent selected from the group consisting of



R_c is hydrogen or C₁-C₆-alkyl;

R_d and R_e are independently hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, or together with the carbon atom to which they are attached may form a 1,1-cycloalkyl group;

heterocyclyl is a 4 to 10-membered, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

aryl is phenyl, indan-1-yl, indan-2-yl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof;

with the proviso that, in case Q is O and Y is hydrogen, X is not C₃-C₆-cycloalkylene or C₃-C₆-cycloalkylene substituted by at least one halogen; in case Q is O and Y is hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl or C₁-C₁₀-alkyl substituted by at least one hydroxy, X is not unsubstituted C₁-C₁₀-alkylene; in case Q is O and Y-X is 2-pyridin-4-yl-ethyl, T is not CF₃OCH₂-; in case Q is O and T is methyl monosubstituted by halogen, Y-X is not unsubstituted and substituted C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkenyl, 2-phenylethyl or (C₃-C₁₀-cycloalkyl)methyl.

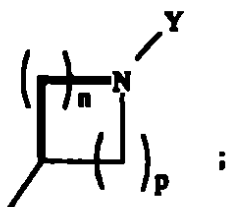
2. A compound according to claim 1, wherein in the formula (I)

W is N;

Q is CH₂;

R¹ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl;

X is selected from the group consisting of



and unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkylene-Y and C_3 - C_{10} -cycloalkylene-Y, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CF_3 , C_1 - C_6 -alkyl and C_1 - C_6 -alkoxy;

5 $n + p$ is 3 or 4;

Y is selected from the group consisting of hydrogen; and unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, aryl and heterocyclyl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, NH_2 ,
 10 $(C_1$ - C_6 -alkyl)amino, di(C_1 - C_6 -alkyl)amino, C_1 - C_6 -alkoxy- $(C_1$ - C_6 -alkylene)-, nitro, carboxy, carbalkoxy, hydroxy, hydroxy- $(C_1$ - C_6 -alkylene)-, mercapto, $(C_1$ - C_6 -alkyl)thio, mercapto- $(C_1$ - C_6 -alkylene)-, C_1 - C_6 -alkyl substituted by at least one halogen, $(C_1$ - C_6 -alkyl)sulfonyl-, aminosulfonyl-, $(C_1$ - C_6 -alkyl)aminosulfonyl-, $(C_1$ - C_6 -alkyl)sulfonylamido-, SO_3H and carbamoyl;

15

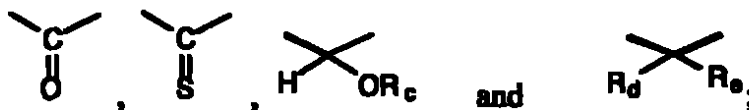
T is C_1 - C_{10} -alkyl which is monosubstituted by halogen or OR^2 , and which C_1 - C_{10} -alkyl can furthermore be optionally substituted by at least one substituent selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, mercapto, NH_2 , nitro, hydroxy, unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, $(C_1$ - C_6 -alkyl)amino, $(C_1$ - C_6 -alkyl)thio,
 20 aryl and heterocyclyl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and hydroxy;

R^2 is C_1 - C_{10} -alkyl substituted by at least one fluorine;

25 A is OR^1 ;

B is OR^n ;

R' and R'' are both hydrogen or R' and R'' together form a substituent selected from the
 30 group consisting of



R_c is hydrogen or methyl;

5 R_d and R_e are independently hydrogen, or C_1 - C_6 -alkyl;

heterocyclyl is selected from the group consisting of pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, quinazolinyl, imidazolyl, pyrrolyl, furanyl, thienyl, thiazolyl, benzothiazolyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, and morpholinyl;

10

aryl is phenyl, naphtha-1-yl or naphtha-2-yl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof.

15

3. A compound according to claim 1 or 2, wherein in the formula (I)

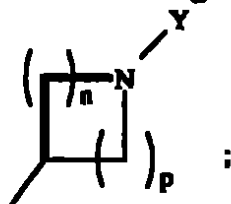
W is N;

20

Q is CH_2 ;

R^1 is hydrogen;

25 X is selected from the group consisting of



and unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_6 -alkylene-

Y, the substituents of which are selected from the group consisting of CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, Cl, F, CF_3 and $\text{CH}_3\text{-O}$;

30 $n + p$ is 3 or 4;

Y is selected from the group consisting of unsubstituted and at least monosubstituted aryl and heterocyclyl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, NH₂, (C₁-C₃-alkyl)amino, di(C₁-C₃-alkyl)amino, C₁-C₃-alkoxy-(C₁-C₃-alkylene)-, nitro, carboxy, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₃-alkylene)-, mercapto, (C₁-C₃-alkyl)thio, mercapto-(C₁-C₃-alkylene)-, and CF₃;

T is C₁-C₁₀-alkyl substituted by at least one substituent selected from the group consisting of halogen and OR²;

10 R² is C₁-C₁₀-alkyl substituted by at least one fluorine;

A and B are both hydroxy;

15 heterocyclyl is selected from the group consisting of pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thienyl, thiazolyl, benzothiazolyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, and morpholinyl;

aryl is phenyl;

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof.

4. A compound according to any of the claims 1 to 3, wherein in the formula (I)

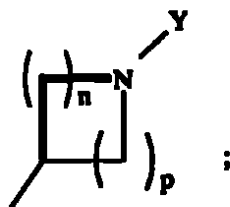
25 W is N;

Q is CH₂;

R¹ is hydrogen;

30

X is selected from the group consisting of



and unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_6 -alkylene-Y

the substituents of which are selected from the group consisting of CH_3 , CH_3-CH_2 , Cl, F, CF_3 and CH_3-O ;

5 $n + p$ is 3 or 4;

Y is selected from the group consisting of unsubstituted and at least monosubstituted phenyl, pyridyl and thienyl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, hydroxy, mercapto and CF_3 ;

10

T is fluoromethyl, trifluoromethoxymethyl or difluoromethoxymethyl;

A and B are both hydroxy;

15

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof.

5. A compound according to any of the claims 1 to 4, selected from the group consisting of:

20

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(3-chloro-phenyl-1-yl)-pyrrolidin-3(S)-ylamino]-purin-9-yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol;

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[(R)-1-(3-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-propylamino]-purin-9-yl}-5-fluoromethyl-cyclopentane-1,2-diol; and

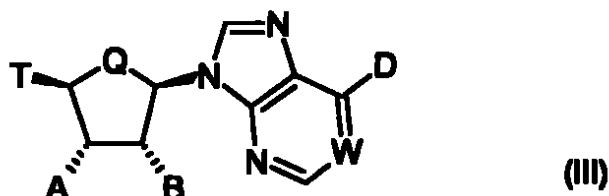
25

(1R,2S,3R,5R)-3-{6-[1-(3-chloro-phenyl-1-yl)-pyrrolidin-3(S)-ylamino]-purin-9-yl}-5-trifluoromethoxymethyl-cyclopentane-1,2-diol;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof.

30

6. A compound according to the general formula (III)



wherein:

W is N, N → O, or CH;

Q is CH₂ or O;

D is halogen;

T is a residue selected from the group consisting of C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-cycloalkyl, aryl-(C₁-C₁₀-alkylene)- and heterocyclyl-(C₁-C₁₀-alkylene), which residues are monosubstituted by halogen or OR₂, and which residues can be optionally substituted by at least one substituent selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, mercapto, NH₂, nitro, hydroxy, unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, (C₁-C₆-alkyl)amino, aryl and heterocyclyl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and hydroxy;

R² is selected from the group consisting of C₁-C₁₀-alkyl substituted by at least one substituent selected from halogens, C₁-C₆-alkyl-S(O)₂- and (C₁-C₆-alkyl)thio-C(S)-;

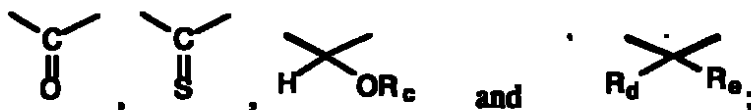
A is hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, hydroxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, C₁-C₁₀-alkoxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, or OR';

B is hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, hydroxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, C₁-C₁₀-alkoxy-(C₁-C₁₀-alkylene)-, or OR'';

R' and R'' are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆-alkyl, aryl-(C₁-C₆-alkylene)-, (C₁-C₆-alkyl)-CO, carbalkoxy, aryl-(C₁-C₆-alkylene)-CO-, and aryl-O-CO-;

when A and B are OR' and OR'', respectively, R' and R'' together may form a substituent selected from the group consisting of

5



R_c is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl;

10

R_d and R_e are independently hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, or together with the carbon atom to which they are attached may form a 1,1-cycloalkyl group;

heterocyclyl is a 4 to 10-membered, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

15

aryl is phenyl, indan-1-yl, indan-2-yl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof;

20

with the proviso that, in case Q is O and D is chlorine, T is not methyl monosubstituted by halogen; in case Q is O, A and B are both hydroxy and D is chlorine, T is not $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl substituted by fluorine; in case Q is O, A and B are both hydroxy and D is chlorine, R^2 is not $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl substituted by fluorine.

25

7. A compound according to claim 6, wherein in the formula (III)

W is N;

30

Q is CH_2 ;

D is chlorine or fluorine;

- 65 -

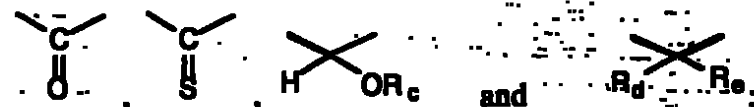
T is fluoromethyl, trifluoromethoxymethyl, difluoromethoxymethyl, $\text{CH}_3\text{SC}(\text{S})\text{-O-CH}_2\text{-}$ or $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{-O-CH}_2\text{-}$;

A is OR' ;

B is OR'' ;

R' and R'' are hydrogen or R' and R'' together form a substituent selected from the group consisting of

10



R_c is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl}$;

15 R_d and R_e are independently hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl}$;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof.

20 8. A compound according to claim 6 or 7, selected from the group consisting of:
 6-chloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine; 6-fluoro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluoromethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine; 6-chloro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-fluoromethyl-1,2-dihydroxy-cyclopent-3-yl)-9H-purine; 6-fluoro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-fluoromethyl-1,2-dihydroxy-cyclopent-3-yl)-9H-purine;
 25 6-chloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-trifluoromethoxymethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine; 6-fluoro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-trifluoromethoxymethyl-2,2-dimethyl-tetrahydrocyclopenta-1,3-dioxol-4-yl)-9H-purine; 6-chloro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-trifluoromethoxy-methyl-1,2-dihydroxy-cyclopent-3-yl)-9H-purine and 6-fluoro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-trifluoromethoxymethyl-1,2-dihydroxy-cyclopent-3-yl)-9H-purine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof.
 30

- 66 -

9. A compound of the general formula (I) according to any of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof, for use as a pharmaceutical.

10. The use of a compound as defined in any of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of insulin resistance, type 2 diabetes, metabolic syndrome, lipid disorders or cardiovascular disease or for providing an anti-lipolytic effect.

11. The use according to claim 10 for the manufacture of a medicament for the treatment of insulin resistance or type 2 diabetes.

12. A pharmaceutical preparation comprising a pharmaceutically acceptable carrier and an effective dose of at least one compound of the formula (I) as defined in any of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, an N-oxide thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof.

13. A pharmaceutical preparation according to claim 12, which pharmaceutical preparation is in the form of a pill, tablet, lacquered tablet, sugar-coated tablet, suckable tablet, granule, capsule, hard or soft gelatin capsule, aqueous, alcoholic or oily solution, syrup, emulsion or suspension, suppository, solution for injection or infusion, ointment, tincture, cream, lotion, powder, spray, transdermal therapeutic systems, nasal spray, aerosol mixture, microcapsule, implant, rod or plaster.

14. A method for the synthesis of a compound according to any of claims 1 to 5 which method comprises reacting the respective 6-chloropurine and/or 6-fluoropurine with an appropriate amine, optionally followed by a functionalization of the thus-obtained compound.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

72

International Application No.

PCT/EP 03/06749

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07H19/167 A61K31/70

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07H A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 181 129 A (WARNER LAMBERT CO) 14 May 1986 (1986-05-14) claims 4,33-35	1-14
X	GB 1 101 108 A (BOEHRINGER & SOEHNE GMBH) 31 January 1968 (1968-01-31) page 1, left-hand column, line 20 -right-hand column, line 33	1-14
X	US 4 755 594 A (BRIDGES ALEXANDER J ET AL) 5 July 1988 (1988-07-05) claims 24-26	1-14
X	WO 88 03147 A (WARNER LAMBERT CO) 5 May 1988 (1988-05-05) abstract; claims 42-46	1-14
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

30 September 2003

Date of mailing of the International search report

31/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 681 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Gohlke, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06749

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 23447 A (MYERS MICHAEL R ;CHOI SLEDESKI YONG MI (US); PAULS HEINZ W (US); E) 27 April 2000 (2000-04-27) cited in the application the whole document	1-14
X	WO 99 24449 A (COUSINS RICHARD PETER CHARLES ;COX BRIAN (GB); GLAXO GROUP LTD (GB) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application abstract; claims 23,24	1-14
X	WO 99 24450 A (JUDKINS BRIAN DAVID ;GLAXO GROUP LTD (GB); BOX PHILIP CHARLES (GB)) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application abstract; claims 27,28	1-14
Y	WO 97 33591 A (NOVONORDISK AS) 18 September 1997 (1997-09-18) cited in the application claims	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06749

79 1

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0181129	A	14-05-1986	AT 41158 T	15-03-1989
			AU 575438 B2	28-07-1988
			AU 4888885 A	08-05-1986
			CA 1260931 A1	26-09-1989
			CN 85108658 A ,B	16-07-1986
			DE 3568582 D1	13-04-1989
			DK 488485 A	27-04-1986
			EP 0181129 A2	14-05-1986
			ES 8701774 A1	01-03-1987
			FI 854153 A ,B,	27-04-1986
			GR 852583 A1	26-02-1986
			JP 61148194 A	05-07-1986
			KR 9102226 B1	08-04-1991
			NO 854278 A ,B,	28-04-1986
			NZ 213971 A	30-03-1988
			PT 81373 A ,B	01-11-1985
			ZA 8508154 A	25-06-1986
			ES 8800258 A1	01-01-1988
			PH 23314 A	14-07-1989
GB 1101108	A	31-01-1968	AT 270880 B	12-05-1969
			AT 270883 B	12-05-1969
			CH 486487 A	28-02-1970
			CH 491952 A	15-06-1970
			DE 1545645 A1	21-08-1969
			FI 46964 B	02-05-1973
			FR 1503243 A	24-11-1967
			NL 6617087 A	07-06-1967
			US 3475408 A	28-10-1969
US 4755594	A	05-07-1988	AU 592728 B2	18-01-1990
			AU 6797287 A	06-08-1987
			CA 1270821 A1	26-06-1990
			DK 46687 A	01-08-1987
			EP 0232813 A2	19-08-1987
			FI 870371 A	01-08-1987
			KR 9100602 B1	28-01-1991
			NO 870390 A ,B,	03-08-1987
			NZ 219128 A	29-01-1990
			PH 23342 A	14-07-1989
			PT 84226 A ,B	01-02-1987
			JP 62228095 A	06-10-1987
			ZA 8700120 A	31-08-1988
WO 8803147	A	05-05-1988	AU 8276187 A	25-05-1988
			DK 357788 A	29-06-1988
			GR 871667 A1	03-03-1988
			NO 882887 A	29-06-1988
			WO 8803147 A1	05-05-1988
WO 0023447	A	27-04-2000	US 6376472 B1	23-04-2002
			AU 6410799 A	08-05-2000
			WO 0023447 A1	27-04-2000
			US 2002099030 A1	25-07-2002
WO 9924449	A	20-05-1999	AU 2048399 A	31-05-1999
			BR 9813976 A	26-09-2000
			CA 2309200 A1	20-05-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06749

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924449 A		CN 1285843 T	28-02-2001
		EE 200000285 A	15-08-2001
		WO 9924449 A2	20-05-1999
		EP 1030857 A2	30-08-2000
		HR 20000275 A1	31-12-2000
		HU 0004082 A2	28-04-2001
		JP 2001522857 T	20-11-2001
		NO 20002361 A	05-07-2000
		PL 340921 A1	12-03-2001
		SK 6722000 A3	18-01-2001
		TR 200002131 T2	22-01-2001
		US 6455510 B1	24-09-2002
		ZA 9810125 A	05-05-2000
WO 9924450 A	20-05-1999	AT 242259 T	15-06-2003
		AU 1232799 A	31-05-1999
		BR 9813973 A	26-09-2000
		CA 2309199 A1	20-05-1999
		CN 1285842 T	28-02-2001
		DE 69815378 D1	10-07-2003
		EE 200000284 A	15-08-2001
		WO 9924450 A2	20-05-1999
		EP 1027363 A2	16-08-2000
		HR 20000276 A1	31-12-2000
		HU 0004106 A2	28-04-2001
		JP 2001522858 T	20-11-2001
		NO 20002360 A	05-07-2000
		PL 341091 A1	26-03-2001
		SK 6712000 A3	18-01-2001
		TR 200002157 T2	21-11-2000
		US 6407076 B1	18-06-2002
WO 9733591 A	18-09-1997	AU 2022497 A	01-10-1997
		AU 2022597 A	01-10-1997
		WO 9733590 A1	18-09-1997
		WO 9733591 A1	18-09-1997
		ZA 9702190 A	10-10-1997
		ZA 9702193 A	21-10-1997

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE
COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

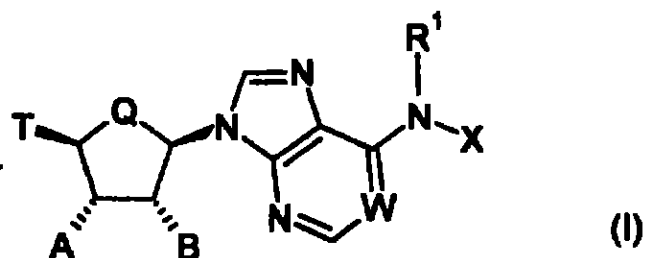
- (19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
- (43) Fecha de Publicación Internacional
8 Enero 2004 (08.01.2004)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/003002 A1
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07H 19/167, A61K 31/70
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/006749
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 26 Junio 2003 (26.06.2003)
- (25) Idioma de Presentación: Inglés
- (26) Idioma de Publicación: Inglés
- (30) Datos de Prioridad:
02014324.4 27 Junio 2002 (27.06.2002) DE
- (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE);
Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE)
- (72) Inventores: BIGOT, Antony; 13, quai Jules Guesde, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR); STENGELIN, Siegfried, Sachsenring 27, 65817 Eppstein (DE); JÄHNE, Gerhard, Seebachstr. 22, 65929 Frankfurt am Main (DE); HERLING, Andreas; Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (DE); MÜLLER, Günter; Im Haindell 1b, 65843 Sulzbach (DE); HOCK, Franz Jakob; Altstadt 19, 64807 Dieburg (DE); MYERS, Michael R.; 11227 Windemere Boulevard, Fishers, IN 46039 (US).
- (74) Agente: Isenbruck, Günter Isenbruck Bösl Hörachler Wichmann Huhn, Theodor-Heuss-Anlage 12 68165 Mannheim (DE).
- (81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FL, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

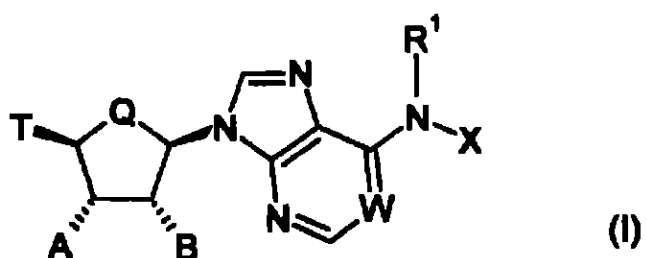
- con reporte de búsqueda internacional
- antes de expirar el periodo provisto para corregir las reivindicaciones, se volverá a publicar si dichas correcciones son recibidas.

Para una explicación de los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

-
- (54) Título: NOVEDOSOS ANÁLOGOS DE ADENOSINA Y SU USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS



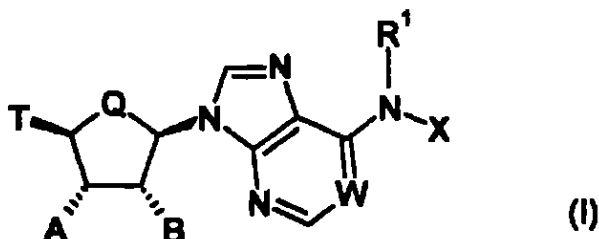
(57) Extracto: La presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), donde R¹, A, B, Q, T, W y X tienen los significados dados en la descripción. Estos compuestos son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, desordenes de lípidos o enfermedad cardiovascular o para proporcionar un efecto lipolítico.



**Nuevos análogos de adenosina y
su uso como agentes farmacéuticos**

La presente invención se refiere a compuestos derivados de la adenosina y sus análogos según la fórmula general (I), en la que las definiciones de R¹, A, B, Q, T, W y X se indican a continuación en el texto, y su uso como agentes farmacéuticos.

La invención se refiere además a intermedios de los compuestos según la fórmula



general (II), según se define en la descripción.

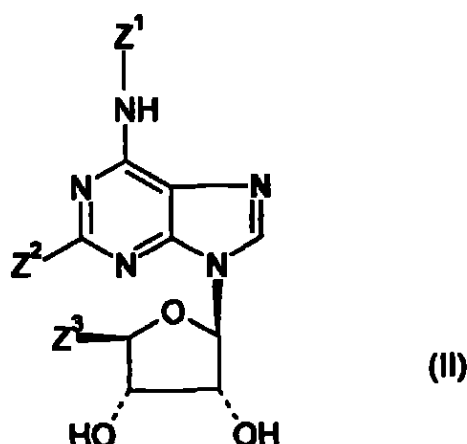
Las acciones fisiológicas y farmacológicas de la adenosina y sus análogos están mediadas a través de receptores específicos emplazados sobre la superficie celular. Se han identificado cuatro subtipos de receptores de adenosina, denominados A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃. Se han sintetizado varios análogos de adenosina potentes y metabólicamente estables, que muestran grados variables de selectividad por los subtipos de los receptores.

Existe un gran número de análogos de adenosina que tienen una amplia variedad de acciones fisiológicas y farmacológicas, incluyendo una marcada alteración de la función cardiovascular, renal y de células grasas.

Por ejemplo, los derivados de adenosina útiles como agentes antihipertensivos, cardioprotectores, antiisquémicos y antilipolíticos se conocen a partir del documento US-A 5.561.134, el documento WO 98/01426 y el documento WO 00/23447. Estos derivados de adenosina no tienen ningún sustituyente que contenga halógenos y están unidos a los fragmentos de tetrahidrofurano o ciclopentano, respectivamente, por contraste con los compuestos según la presente invención.

Los derivados de adenosina que tienen sustituyentes que contienen halógeno, y en los que dichos sustituyentes están unidos a los fragmentos de tetrahidrofurano según la fórmula general (II), se describen en el documento WO 99/24449 y el documento WO 99/24450.

Dichos compuestos pueden emplearse, por ejemplo, como inhibidores de la lipólisis, como agentes cardioprotectores o pueden tener valor en la terapia de la diabetes.



A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes de la anterior fórmula se definen para ambos documentos WO 99/24449 y WO 99/24450 como sigue:

- 5 Además de tres alternativas más (4-6) que no se especifican a continuación, Z^1 representa un grupo seleccionado de:
- (1) $-(\text{alq})_n$ -cicloalquilo(C_{3-7}), incluyendo cicloalquilo enlazado, estando dicho grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, halógeno, -alcoxi(C_{1-3}), en el que (alq) representa alquilenos C_{1-3} , y n representa 0 ó 1.
- 10 (2) un grupo heterocíclico alifático de anillos de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -alquilo(C_{1-3}), $-\text{CO}_2$ -alquilo(C_{1-4}), $-\text{CO}$ (alquilo C_{1-3}), $-\text{S}(=\text{O})_n$ (alquilo C_{1-3}), $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ (en el que R^a y R^b representan independientemente H o alquilo C_{1-3}) o $=\text{O}$; en el que hay un átomo de azufre en el anillo
- 15 heterocíclico, estando dicho azufre opcionalmente sustituido con $(=\text{O})_n$, en el que n es 1 ó 2.
- (3) alquilo C_{1-12} lineal o ramificado, que incluye opcionalmente uno o más grupos O, $\text{S}(=\text{O})_n$ (en el que n es 0, 1 ó 2) o N, sustituido dentro de la cadena alifática, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos fenilo,
- 20 halógeno, hidroxilo o NR^aR^b , en el que R^a y R^b representan ambos alquilo C_{1-3} o hidrógeno.
- Z^2 representa alquilo C_{1-3} , halógeno o hidrógeno.
- Z^3 representa un grupo alquilo fluorado lineal o ramificado de 1-6 átomos de

carbono (en el caso del documento WO 99/2444), o dicho grupo alquilo fluorado está unido al fragmento de furano mediante un enlazador -OCH₂- (en el caso del documento WO 99/24450).

Haciendo referencia a las definiciones de Z¹ a Z³ también se indica en los documentos WO 99/24449 y WO 99/24450 que:

De forma conveniente, Z¹ puede representar (alq)_n-cicloalquilo C₃₋₆, en el que n es 0 ó 1, y dicho cicloalquilo está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, en particular flúor, y OH, o no está sustituido. Preferiblemente n es cero. Más preferiblemente, el grupo cicloalquilo está monosustituido con OH o flúor, y más preferiblemente el anillo cicloalquilo tiene 5 miembros de carbono.

Como alternativa, Z¹ puede representar un grupo heterocíclico alifático sustituido o no sustituido, seleccionándose el sustituyente del grupo que consiste en -CO₂-alquilo(C₁₋₄), -CO-alquilo(C₁₋₃), -S(=O)_n-alquilo(C₁₋₃), CONR^aR^b, y en el que hay un heteroátomo S en el anillo, y este heteroátomo puede estar opcionalmente sustituido con (=O)_n, en el que n es 1 ó 2. Más preferiblemente, el anillo heterocíclico no está sustituido, o los sustituyentes son -CO₂-alquilo(C₁₋₄), o cuando el heteroátomo es S, el sustituyente (=O)_n está unido al átomo de azufre heterocíclico. Más preferiblemente, en el caso del documento WO 99/24450, cuando hay un heteroátomo de azufre en el anillo, este S no está sustituido.

De forma conveniente, los grupos heterocíclicos alifáticos no están sustituidos, o cuando el sustituyente es -CO₂-alquilo(C₁₋₄), el heteroátomo es N y el sustituyente está unido directamente a dicho átomo de nitrógeno del anillo.

Preferiblemente, el anillo heterocíclico tiene 6 miembros y más preferiblemente contiene sólo un heteroátomo O, N o S.

Como alternativa, Z¹ puede representar un alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de carbono (documento WO 99/24449) o 1-5 átomos de carbono (documento WO 99/24450) opcionalmente con al menos un S(=O)_n y/o N sustituido en la cadena, en el que si hay un S(=O)_n en la cadena, preferiblemente n es 1 ó 2. El grupo alquilo, de forma conveniente, puede estar no sustituido o sustituido con al menos un grupo OH.

Z² preferiblemente representa hidrógeno, metilo o halógeno, más preferiblemente hidrógeno, cloro o metilo (éste último sólo para el documento WO 99/24450).

Z³ preferiblemente representa un grupo fluoroalquilo C₁₋₃, en especial un grupo fluorometilo o fluoroetilo (éste último sólo para el documento WO 99/24449), más

preferiblemente $F_2C(Me)-$, FCH_2- (documento WO 99/24449) o F_3C- (documento WO 99/24450).

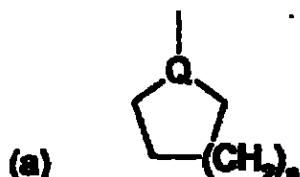
Como ejemplos, el documento WO 99/24449 proporciona la 5'-didesoxi-5'-fluoro-N-(2S-hidrox ciclopent-(S)-il)-adenosina y la 5'-didesoxi-5'-fluoro-N-(2,2-dimetilpropil)-adenosina, y el documento WO 99/24450 proporciona la N-(2-piridin-4-ilet)-5'-O-trifluorometiladenosina, N-(2S-fluoro-ciclopent-(S)-il)-5'-O-trifluorometiladenosina, N-terc-butil-5'-O-trifluorometiladenosina, N-(2S-hidrox ciclopent-(S)-il)-5'-O-trifluorometiladenosina, N-(rel-2,3-dihidroxi propil)-5'-O-trifluorometiladenosina, N-ciclopentil-5'-O-(2,2,2-trifluoroetil)adenosina y N-(2R-hidrox ciclopent-(R)-il)-5'-O-(2,2,2-trifluoroetil)-adenosina.

Los compuestos descritos explícitamente por el documento WO 99/24449 o el documento WO 99/24450, como tales, no son un objeto de la presente invención.

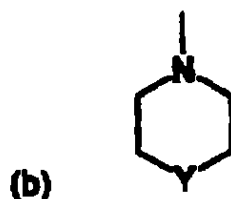
El documento WO 95/07921 describe derivados de adenosina según la fórmula general (II), en la que Z^2 es halógeno, amino, perhalometilo, ciano, alcoxi C_{1-6} , alquil(C_{1-6})tio o alquil(C_{1-6})amino. Estos compuestos pueden utilizarse para tratar enfermedades del sistema nervioso central.

El documento WO 97/33591 describe el uso de derivados de adenosina según la fórmula general (II) para tratar trastornos relacionados con citoquinas en seres humanos, incluyendo trastornos autoinmunológicos, inflamación, artritis, diabetes de tipo I o tipo II, esclerosis múltiple, accidentes cerebrovasculares, osteoporosis, choque séptico o complicaciones menstruales.

Según el documento WO 97/33591, los compuestos de fórmula general (II) se definen como sigue:



Z^1 se selecciona de los grupos que consisten en
 en los que Q es nitrógeno o carbono, n es 1 a 3, y en los que el grupo (a) puede estar



opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenoxi, fenilsulfonilo, feniltio, hidroxilo, fenilo, alcoxi C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, feniltioalquilo o

- 5 cuando Y es O, S o NZ¹, en el que Z¹ es H, alquilo C₁₋₆ o fenilo, y en los que el grupo (b) puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenoxi, fenilo, alcoxi C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, o

Z¹ es -NR²R³ o -YR⁴, en el que Y es oxígeno;

R² es alquilo C₁₋₆;

- 10 R³ es fenilo o alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con fenilo o fenoxi;

R⁴ es alquilo C₁₋₆ de cadena lineal, alquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈ ramificado, que puede estar sustituido con fenilo o fenoxi que, a su vez, puede estar sustituido con nitro, halógeno o amina;

- 15 Z² representa hidrógeno, halógeno, amino, perhalometilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)amino o fenilo;

Z³ es hidroximetilo, metilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, cianometilo, aminometilo, vinilo, metiltiommetilo o metoximetilo.

- 20 Preferiblemente, Z¹ es -OR⁴, en el que R⁴ es alquilo C₁₋₆ de cadena lineal, alqueno C₃₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈ ramificado, que puede estar sustituido con fenilo o fenoxi que, a su vez, puede estar sustituido con nitro, halógeno o amina.

Por tanto, los compuestos de fórmula general (I) según la presente invención no se describen explícitamente en el documento WO 97/33591. Los compuestos descritos explícitamente en el documento WO 97/33591, como tales, no son un objeto de la presente invención.

- 25 Aspectos de la patofisiología de la resistencia a la insulina y la diabetes de tipo 2:

La resistencia a la insulina, que se define como un estado de capacidad de respuesta reducida frente a concentraciones en circulación normales de insulina, es un rasgo característico de la diabetes de tipo 2, y contribuye a anomalías en el músculo, tejido

graso e hígado. La resistencia a la insulina precede a la aparición de la diabetes de tipo 2, que se desarrolla cuando existen otros defectos al nivel de las células beta pancreáticas. Siempre que la resistencia a la insulina periférica pueda compensarse mediante un aumento de la producción de insulina, la homeostasis de la glucosa se equilibra. Incluso en
5 ausencia de la diabetes de tipo 2, la resistencia a la insulina es una característica clave de otros estados de enfermedad en seres humanos. Una acción disminuida de la insulina junto con una hiperinsulinemia conduce a una diversidad de anomalías, incluyendo niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de HDL (lipoproteínas de alta densidad), mayor secreción de VLDL (lipoproteínas de densidad muy baja), trastornos de la coagulación,
10 mayor resistencia vascular, cambios en los niveles de hormonas esteroideas, atenuación del flujo sanguíneo periférico y ganancia de peso. Por tanto, la resistencia a la insulina a menudo está asociada con obesidad central, hipertensión, síndrome de ovario polycístico, dislipidemia y aterosclerosis (JCI 106, 163-164, 2000).

La resistencia a la insulina se caracteriza en el tejido adiposo por una mayor
15 lipólisis, que produce unos niveles mayores de ácidos grasos libres que, por sí mismos, contribuyen a reducir la utilización de glucosa en el músculo, para aumentar el flujo de ácidos grasos hacia el hígado, con una posterior producción aumentada de VLDL, y a una disminución de la secreción de insulina por las células beta; en el hígado, por una mayor producción de glucosa hepática y secreción de VLDL, que produce una hiperglucemia e
20 hipertrigliceridemia, respectivamente; en el músculo, por unas velocidades menores de utilización de glucosa, que contribuyen a la hiperglucemia.

La inhibición de la lipólisis periférica por los agonistas del receptor A1 de adenosina da como resultado una reducción en los ácidos grasos libres plasmáticos (efecto farmacológico primario). La disponibilidad reducida de los ácidos grasos libres en el
25 músculo aumenta la utilización de glucosa y reduce la producción de VLDL en el hígado, que tiene su paralelo en una reducción en los triglicéridos plasmáticos (efecto farmacológico secundario).

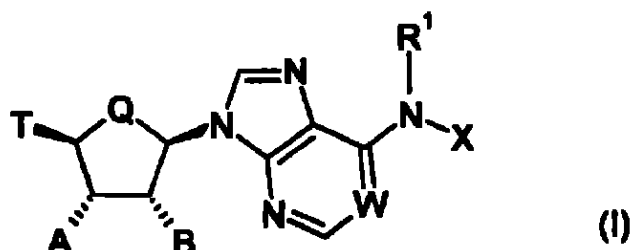
Por tanto, son muy necesarios compuestos que puedan emplearse para el tratamiento de la resistencia a la insulina y la diabetes de tipo 2. El objeto de la presente
30 invención es proporcionar compuestos que muestran esta capacidad.

Este objeto se logra con una clase de análogos de adenosina metabólicamente estables y sus derivados, que poseen unas propiedades farmacológicas inesperadamente deseables, es decir, son agentes antilipolíticos que tienen un perfil terapéutico exclusivo,

son específicos de las células grasas, y están exentos de actividad cardiocronotrópica directa. Debido a la actividad específica de los compuestos sobre la antilipolisis y a la reducción obtenida con ello en los lípidos plasmáticos (por ejemplo, ácidos grasos libres y triglicéridos), los compuestos reducen los factores de riesgo cardiovascular y metabólico, y

5 también pueden ser útiles para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

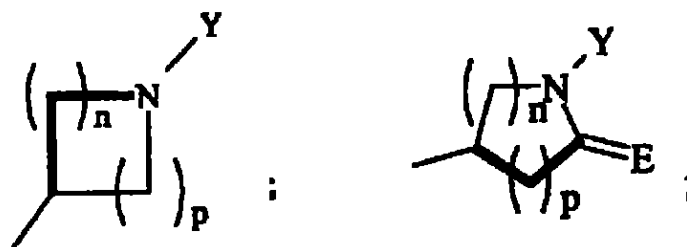
Por tanto, esta invención se refiere a análogos de adenosina según la fórmula



general (I)

en la que:

- W es N, N→O o CH;
- 10 Q es CH₂ u O;
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alilo, 2-metilalilo, 2-butenilo y cicloalquilo C₁-C₁₀;



X se selecciona del grupo que consiste en

- en los que n y p son independientemente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que n+p es al
- 15 menos 1;

y alquilen(C₁-C₁₀)-Y, alquenilen(C₁-C₁₀)-Y, ciclo-alquilen(C₃-C₁₀)-Y y cicloalquenilen(C₃-C₁₀)-Y no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, CF₃, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆;

E es O o S;

Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; y alquilo C₁-C₁₀, arilo, heterociclilo, aril-(alquilenos C₁-C₁₀)- y heterociclil-(alquilenos C₁-C₁₀)- no sustituido y al menos no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en
 5 halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heterociclilo, alcoxí C₁-C₆, NH₂, (alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alcoxí(C₁-C₆)-(alquilenos C₁-C₆)-, nitro, carboxi, carbalcoxí, carboxi-(alquilenos C₁-C₆)-, carbalcoxí-(alquilenos C₁-C₆)-, hidroxí, hidroxí-(alquilenos C₁-C₆)-, mercapto, (alquil C₁-C₆)tio, mercapto-(alquilenos C₁-C₆)-, alquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un halógeno, (alquil
 10 C₁-C₆)sulfonilo-, aminosulfonilo-, (alquil C₁-C₆)aminosulfonilo-, (alquil C₁-C₆)sulfonilamido-, (alquil C₁-C₆)-sulfonil-(alquilenos C₁-C₆)amino-, HO₂S-(alquilenos C₁-C₆)-, carbamilo-(alquilenos C₁-C₆)-(alquil C₁-C₆)-carbamilo, (alquil C₁-C₆)-C(O)O-, (alquil C₁-C₆)-CO-, -SO₃H y carbamilo;

T es un resto seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo
 15 C₁-C₁₀, aril-(alquilenos C₁-C₁₀)- y heterociclil-(alquilenos C₁-C₁₀)-, estando dicho resto monosustituido con halógeno u OR₂, y dicho resto puede estar opcionalmente sustituido con al menos otro sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, mercapto, NH₂, nitro, hidroxí, alquilo C₁-C₆, alcoxí C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)tio, arilo y heterociclilo no sustituido y al menos monosustituido,
 20 cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxí C₁-C₃ e hidroxí;

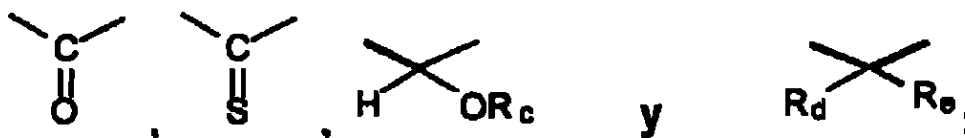
R² es alquilo C₁-C₁₀ sustituido con al menos un halógeno;

A es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, hidroxí-(alquilenos C₁-C₁₀)-, alcoxí(C₁-C₁₀)-(alquilenos C₁-C₁₀)- u OR';

25 B es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, hidroxí-(alquilenos C₁-C₁₀)-, alcoxí(C₁-C₁₀)-(alquilenos C₁-C₁₀)- u OR'';

R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, aril-(alquilenos C₁-C₆)-, (alquil C₁-C₆)-CO, carbalcoxí, aril-(alquilenos C₁-C₆)-CO- y aril-O-CO-;

30 en el que A y B son OR' y OR'', respectivamente, y R' y R'' juntos pueden formar un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



R_c es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R_d y R_e son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos pueden formar un grupo 1,1-cicloalquilo;

heterociclilo es un heterociclo mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

arilo es fenilo, indan-1-ilo, indan-2-ilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato;

con la condición de que, en el caso en que Q es O e Y es hidrógeno, X no es cicloalquilenilo C₃-C₆ o cicloalquilenilo C₃-C₆ sustituido con al menos un halógeno; en el caso en que Q es O e Y es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido con al menos un hidroxilo, X no es alquilenilo C₁-C₁₀ no sustituido; en el caso en que Q es O e Y-X es 2-piridin-4-iletilo, T no es CF₃OCH₂-; en el caso en que Q es O y T es metilo monosustituido con halógeno, Y-X no es alquilo C₁-C₁₀, alquilenilo C₁-C₁₀, 2-feniletilo o (cicloalquil C₃-C₁₀)metilo no sustituido y sustituido.

Tal como se utiliza anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, debe entenderse que los siguientes términos y expresiones, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

Si en los compuestos de fórmula (I), grupos o sustituyentes como, por ejemplo, arilo, heteroarilo, alquilo, etc., pueden estar presentes varias veces, todos independientemente de los demás tienen los significados indicados y, por tanto, en cada caso individual, pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Un ejemplo es el grupo di(alquil C₁-C₆)amino, en el que los sustituyentes alquilo pueden ser idénticos o diferentes.

Los restos alquilo, alquilenilo, alquilenilo, alquilenilo y alquilenilo pueden ser lineales o ramificados, y son acíclicos. Esto también se aplica cuando son parte de otros grupos, por ejemplo en grupos alcoxi, grupos alcóxicarbonilo o grupos amino, o cuando están sustituidos.

Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, los n-isómeros de estos restos, isopropilo, isobutilo,

isopentilo, sec-butilo, terc-butilo, neopentilo y 3,3-dimetilbutilo. Además, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" en la presente también incluye restos alquilo no sustituidos, así como restos alquilo que están sustituidos con uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro restos idénticos o diferentes, por ejemplo grupos arilo. En restos alquilo
5 sustituidos, por ejemplo arilalquilo, hidroxialquilo como $-(\text{alquil } C_1-C_3)-OH$, o alcoxialquilo como $-(\text{alquil } C_1-C_3)-O-(\text{alquilo } C_1-C_4)-$, los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada.

Los ejemplos de grupos alqueno y alquino son el resto vinilo, el resto 1-propenilo, el resto 2-propenilo (resto alilo), el resto 2-butenilo, el resto 2-metil-2-
10 propenilo, el resto 3-metil-2-butenilo, el resto etimilo, el resto 2-propinilo (resto propargilo), el resto 2-butenilo o el resto 3-butenilo.

Los ejemplos de grupos alqueno son metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno y decileno. Además, a menos que se indique lo contrario, el término "alqueno" en la presente también incluye restos alqueno
15 no sustituidos, así como restos alqueno que están sustituidos con uno o más, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro restos idénticos o diferentes, por ejemplo grupos arilo, y los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada.

Los ejemplos de restos cicloalquilo que contienen al menos tres átomos de carbono son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Todos los
20 grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más restos alquilo C_1-C_4 idénticos o diferentes, en particular con metilo. Los ejemplos de restos cicloalquilo sustituidos son 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo o 2,3-dimetilciclopentilo.

Los ejemplos de restos cicloalqueno son ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Todos los grupos cicloalqueno pueden estar sustituidos
25 con uno o más restos alquilo C_1-C_4 idénticos o diferentes, en particular con metilo.

A menos que se indique lo contrario, los restos fenilo, restos naftilo y restos indanilo mencionados anteriormente pueden estar no sustituidos, o pueden portar uno o más, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro de los sustituyentes indicados en la anterior
30 definición, que pueden estar en cualquier posición deseada. Si en los compuestos de fórmula (I) están presentes grupos nitro como sustituyentes, en total sólo hasta dos grupos nitro están preferiblemente presentes en la molécula. En restos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar en la posición 2, la posición 3 o la posición 4, en restos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3, la posición 2,4, la posición

2,5, la posición 2,6, la posición 3,4 o la posición 3,5. En restos fenilo trisustituídos, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3,4, la posición 2,3,5, la posición 2,3,6, la posición 2,4,5, la posición 2,4,6 o la posición 3,4,5. En restos fenilo sustituidos cuatro veces, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3,4,5, la posición 2,3,4,6 o la posición 2,3,5,6. Tolilo (= metilfenilo) puede ser 2-tolilo, 3-tolilo o 4-tolilo. Naftilo puede ser 1-naftilo o 2-naftilo. En restos 1-naftilo monosustituídos, el sustituyente puede estar en la posición 2, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8, y en restos 2-naftilo monosustituídos en la posición 1, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8. En radicales naftilos con sustitución superior, por ejemplo raciales 1-naftilo o radicales 2-naftilo que portan dos o tres sustituyentes, los sustituyentes también pueden situarse en todas las posiciones posibles. Los restos indanilo incluyen restos indan-1-ilo y restos indan-2-ilo que pueden no estar sustituidos, o portar uno o más de los sustituyentes indicados. En el caso de que los restos indanilo estén sustituidos, el sustituyente o sustituyentes pueden estar en cualquiera de las posiciones posibles.

Las anteriores definiciones, así como las siguientes definiciones con relación a los restos monovalentes, se aplican igualmente a los restos divalentes fenileno, naftileno y heteroarileno. Estos restos divalentes pueden unirse a los grupos adyacentes mediante cualquier átomo de carbono del anillo. En el caso de un resto fenileno, éste puede estar en la posición 1,2 (orto-fenileno), la posición 1,3 (meta-fenileno) o la posición 1,4 (para-fenileno). En el caso de un resto naftileno, los enlaces libres pueden estar en la posición 1,2 (= 1,2-naftileno o 1,2-naftalindiilo) o en la posición 1,3, la posición 1,4, la posición 1,5, la posición 1,6, la posición 1,7, la posición 1,8, la posición 2,3, la posición 2,6 o la posición 2,7. En el caso de anillos aromáticos de 5 miembros que contienen un heteroátomo como, por ejemplo, tiofeno o furano, los dos enlaces libres pueden estar en la posición 2,3, la posición 2,4, la posición 2,5 o la posición 3,4. Un resto divalente derivado de la piridina puede ser un resto 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-piridindiilo. En el caso de restos divalentes no simétricos, la presente invención incluye todos los isómeros de posición, es decir, en el caso de un resto 2,3-piridindiilo, por ejemplo, se incluye el compuesto en el que un grupo adyacente está presente en la posición 2, y el otro grupo adyacente está presente en la posición 3, así como el compuesto en el que un grupo adyacente está presente en la posición 3, y el otro grupo adyacente está presente en la posición 2.

A menos que se indique lo contrario, los restos heterocíclico que incluyen restos heteroarilo, restos heteroarileno y anillos que están formados por dos grupos unidos a un nitrógeno, se derivan preferiblemente de heterociclos que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que pueden ser idénticos o diferentes; más preferiblemente se derivan de heterociclos que contienen uno, dos o tres, en particular uno o dos heteroátomos que pueden ser idénticos o diferentes. A menos que se indique lo contrario, los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos, por ejemplo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Preferiblemente, son monocíclicos o bicíclicos. Los anillos preferiblemente son anillos de 5 miembros, anillos de 6 miembros o anillos de 7 miembros. Los ejemplos de sistemas heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos a partir de los cuales pueden derivarse los restos que aparecen en los compuestos de fórmula (I) son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3-dioxol, 1,3-oxazol (= oxazol), 1,2-oxazol (= isoxazol), 1,3-tiazol, (= tiazol), 1,2-tiazol (= isotiazol), tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirano, tiopirano, 1,4-dioxina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, azequina, 1,2-diazequina, 1,3-diazequina, 1,4-diazequina, 1,3-oxazequina, 1,3-tiazequina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, bencimidazol, benzodioxol, quinoleína, isoquinoleína, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofenos, morfolinilo, 1,8-naftiridina y otras naftiridinas, pteridina o fenotiazina, cada uno de éstos en forma saturada (forma perhidro), como piperidina, pirrolidina, tetrahydrofurano o tetrahidropirano, o en forma parcialmente insaturada (por ejemplo, en forma dihidro o forma tetrahidro), o en forma máximamente insaturada, en el caso en que las respectivas formas sean conocidas y estables. El término "arilo" y el término "heteroarilo", tal como se utilizan en la presente, comprenden restos bicíclicos en los que ambos ciclos son aromáticos, así como restos bicíclicos en los que sólo un ciclo es aromático. Los heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo, los heterociclos saturados pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y tiomorfolina. El grado de saturación de los grupos heterocíclicos se indica en sus definiciones individuales. El grado de saturación de los grupos heterocíclicos se indica en sus definiciones individuales. Los heterociclos insaturados pueden contener, por ejemplo, uno, dos o tres dobles enlaces dentro del sistema del anillo. Los anillos de 5 miembros y los anillos de 6 miembros, en particular, también pueden ser aromáticos.

Los sustituyentes que pueden derivarse de estos heterociclos pueden unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado. Los restos derivados de heterociclos de nitrógeno pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno del anillo, y los ejemplos incluyen restos pirrol, imidazol, pirrolidina, morfolina, piperazina, etc. Estos restos heterocíclicos de nitrógeno también pueden unirse a través del átomo de nitrógeno del anillo, en particular si el resto heterocíclico respectivo está unido a un átomo de carbono. Por ejemplo, un resto tienilo puede estar presente como un resto 2-tienilo o un resto 3-tienilo, un resto furilo como un resto 2-furilo o 3-furilo, un resto piridilo como un resto 2-piridilo, un resto 3-piridilo o un resto 4-piridilo, un resto piperidinilo como un resto 1-piperidinilo (= resto piperidino), un resto 2-piperidinilo, un resto 3-piperidinilo o un resto 4-piperidinilo, un resto (tio)morfolino como un resto 2-(tio)morfolinilo, un resto 3-(tio)morfolinilo o un resto 4-(tio)morfolinilo (= resto tiomorfolino). Un resto derivado de 1,3-tiazol o imidazol que está unido a través de un átomo de carbono puede estar unido a través de la posición 2, la posición 4 o la posición 5.

En el caso en que un grupo heterocíclico esté sustituido, puede portar uno o más, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro sustituyentes idénticos o diferentes. Los sustituyentes en los heterociclos pueden estar presentes en cualquier posición deseada, por ejemplo en un resto 2-tienilo o un resto 2-furilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un resto 3-tienilo o un resto 3-furilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un resto 2-piridilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un resto 3-piridilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un resto 4-piridilo en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6. Los heterociclos de nitrógeno adecuados también pueden estar presentes como N-óxidos o como sales cuaternarias que contienen un contraión que se deriva de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los restos piridilo, por ejemplo, pueden estar presentes como piridin-N-óxidos.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

Los ejemplos de pseudohalógenos son CN y N₃, y un pseudohalógeno preferido es CN.

"Alcoxi" significa un grupo alquil-O, en el que "alquil" es como se describió previamente. Los ejemplos de grupos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi y n-butoxi. "Carbalcoxi" significa un sustituyente carboxilo esterificado con un alcohol de fórmula C_nH_{2n+1}OH, en la que n es desde 1 a aproximadamente 6.

"Pro fármaco" significa un compuesto que se transforma con rapidez *in vivo* para producir un compuesto según la fórmula (I), por ejemplo mediante hidrólisis en sangre. Un "pro fármaco farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que, dentro del alcance de la opinión médica ortodoxa, es adecuado para un uso farmacéutico en un paciente sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares, y es eficaz para el uso previsto, incluyendo un éster farmacéuticamente aceptable, así como una forma bipolar, cuando sea posible, de los compuestos peptídicos de la invención. Los pro fármacos farmacéuticamente aceptable según la invención se describen en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan como referencia en la presente.

"Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes. Esta asociación física implica grados variables de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de ser aislado, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en los lálices cristalinos del sólido cristalino. "Solvato" incluye la fase en disolución y los solvatos que se pueden aislar. Los solvatos representativos incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato, en el que la(s) molécula(s) disolvente(s) es(son) H_2O .

Los compuestos de fórmula I contienen centros quirales (asimétricos). La invención incluye los estereoisómeros individuales en forma de enantiómeros y diastereoisómeros, y las mezclas de estereoisómeros. Los isómeros individuales se preparan o se aíslan mediante métodos muy conocidos en la técnica, o mediante métodos descritos en la presente a continuación.

Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse en forma de la base libre, en forma de sales de adición de ácidos o como hidratos. Todas estas formas están dentro del alcance de la invención. Las sales de adición de ácidos son simplemente una forma más conveniente para el uso. En la práctica, el uso de la forma salina, de forma inherente, equivale al uso de la forma básica. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar las sales de adición de ácidos incluyen preferiblemente los que producen, cuando se combinan con la base libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos aniones no son tóxicos para el receptor en dosis farmacéuticas de las sales, de forma que

los efectos antilipolíticos beneficiosos producidos por la base libre no se vician por los efectos secundarios atribuibles a los aniones. Aunque se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, todas las sales de adición de ácidos son útiles como fuente de la forma de base libre, incluso si sólo se desea la sal concreta, per se, como un producto intermedio como, por ejemplo, cuando la sal se forma sólo para fines de purificación e identificación, o cuando se utiliza como un intermedio para preparar una sal farmacéuticamente aceptable mediante procedimientos de intercambio iónico. Las sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención son las derivadas de los siguientes ácidos: ácidos minerales, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido sulfámico; y ácidos orgánicos, como ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metansulfónico, ácido fumárico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido quínico y similares. Las sales de adición de ácidos correspondientes comprenden las siguientes: hidrocloruro, sulfato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartarato, metansulfonato, fumarato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato, ciclohexilsulfonato y quinato, respectivamente.

Las sales de adición de ácidos de los compuestos de la invención se preparan, de forma conveniente, disolviendo la base libre en una disolución acuosa o acuosa-alcohólica u otros disolventes adecuados que contienen el ácido apropiado y aislando la sal mediante evaporación de la disolución, o haciendo reaccionar el ácido y la base libre en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o puede obtenerse mediante concentración de la disolución.

Se incluye dentro del alcance de la fórmula I las clases de compuestos que puede caracterizarse, en general, como adenosinas N6-sustituídas; adenosinas carbocíclicas N6-sustituídas (o, como alternativa, dihidroxi-[N6-sustituído-9-adenil]-ciclopentanos) y sus N-óxidos. También dentro del alcance de la fórmula I se encuentran los derivados de los compuestos de las anteriores clases, en los que uno o ambos de los grupos 2- o 3-hidroxilo del anillo de ciclopentano o, en el caso de clases de compuestos que contienen el resto ribosa, los grupos 2'- o 3'-hidroxilo del anillo de ribosa están sustituidos. Estos derivados pueden, en sí mismos, comprender la entidad química biológicamente activa útil en el tratamiento de la resistencia a la insulina y como agentes antilipolíticos, o pueden actuar como profármacos para dichos compuestos biológicamente activos que se forman a partir de ellos bajo condiciones fisiológicas.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos en los que uno o más de los restos contenidos en ellos tienen los significados que se indican a continuación, siendo todas las combinaciones de las definiciones de los sustituyentes preferidos un objeto de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de
 5 fórmula (I), la presente invención también incluye todas sus sales farmacéuticamente aceptables, sus profármacos farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, sus hidratos o sus solvatos.

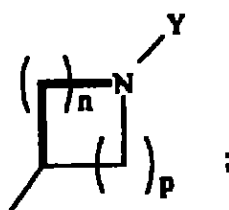
En las realizaciones preferidas de la presente invención, los sustituyentes R^1 , A, B, Q, T, W, X e Y de la fórmula (I) tienen los siguientes significados independientemente
 10 entre sí. Por tanto, uno o más de los sustituyentes R^1 , A, B, Q, T, W, X e Y pueden tener el(los) significado(s) preferido(s), el(los) significado(s) más preferido(s), el(los) significado(s) aún más preferido(s), el(los) significado(s) mucho más preferido(s) y/o el(los) significado(s) lo más preferido(s) que se indican a continuación.

W es preferiblemente N;

15 Q es preferiblemente CH_2 ;

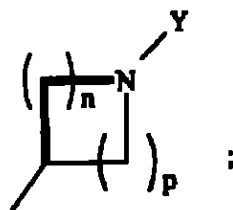
R^1 es preferiblemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; R^1 es más preferiblemente hidrógeno;

X se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en



y (alquilen C_1-C_{10})-Y y (cicloalquilen C_3-C_{10})-Y no sustituido y al menos monosustituido,
 20 cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, CF_3 , alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ;

X se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en



y (alquilen C₁-C₆)-Y no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en CH₃, CH₃-CH₂, Cl, F, CF₃ y CH₃-O;

n+p es preferiblemente 3 ó 4;

- Y se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno; y alquilo C₁-C₁₀, arilo y heterociclilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NH₂, (alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alcoxi(C₁-C₆)-(alquilen C₁-C₆)-, nitro, carboxi, carbalcoxi, hidroxí, hidroxí-(alquilen C₁-C₆)-, mercapto, (alquil C₁-C₆)tio, mercapto-(alquilen C₁-C₆)-, alquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un halógeno, (alquil C₁-C₆)sulfonilo-, aminosulfonilo-, (alquil C₁-C₆)aminosulfonilo-, (alquil C₁-C₆)sulfonilamido-, SO₃H y carbamilo;

- Y se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en arilo y heterociclilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, NH₂, (alquil C₁-C₃)amino, di(alquil C₁-C₃)amino, alcoxi(C₁-C₃)-(alquilen C₁-C₃)-, nitro, carboxi, hidroxí, hidroxí-(alquilen C₁-C₃)-, mercapto, (alquil C₁-C₃)tio, mercapto-(alquilen C₁-C₃)- y CF₃;

- Y se selecciona de modo más preferible del grupo que consiste en fenilo, piridilo y tienilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, hidroxí, mercapto y CF₃;

- T es preferiblemente alquilo C₁-C₁₀ que está monosustituido con halógeno u OR², y dicho alquilo C₁-C₁₀ puede estar además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, mercapto, NH₂, nitro, hidroxí, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)tio, arilo y heterociclilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ e hidroxí;

- T es más preferiblemente alquilo C₁-C₁₀ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y OR²;

- T es aún más preferiblemente alquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor y OR²;

T es mucho más preferiblemente fluorometilo, trifluorometoximetilo o difluorometoximetilo; T es lo más preferible fluorometilo;

R^1 es preferiblemente alquilo C_1-C_{10} sustituido con al menos un flúor;

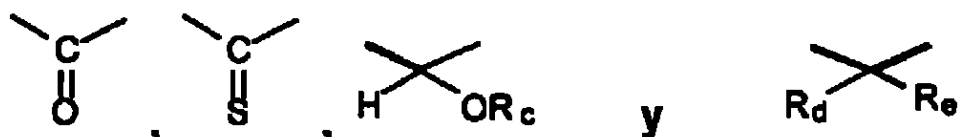
R^2 es más preferiblemente alquilo C_1-C_3 sustituido con al menos un flúor;

R^2 es lo más preferible CF_3 ;

A es preferiblemente OR^1 ;

5 B es preferiblemente OR^2 ;

Preferiblemente, R' y R'' son ambos hidrógeno, o R' y R'' preferiblemente forman juntos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



R' y R'' más preferiblemente forman juntos



10 R_c es preferiblemente hidrógeno o metilo;

R_d y R_e son preferiblemente independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 ; R_d y R_e son más preferiblemente ambos alquilo C_1-C_3 ; R_d y R_e son aún más preferiblemente ambos metilo;

A y B son lo más preferible ambos hidroxilo;

15 heterociclilo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinazolinilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, benzotiazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-piranilo y morfolinilo;

20 heterociclilo se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, benzotiazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo y morfolinilo;

heterociclilo es lo más preferible piridilo o tienilo;

arilo es preferiblemente fenilo, nafta-1-ilo o nafta-2-ilo; arilo es más preferiblemente fenilo.

25 Los compuestos de fórmula (I) en los que algunos o todos los grupos mencionados anteriormente tienen los significados preferidos, los significados más preferidos, los

significados aún más preferidos, los significados mucho más preferidos o los significados lo más preferidos definidos anteriormente también son un objeto de la presente invención.

Los compuestos más preferidos según la fórmula general (I) se seleccionan del grupo que consiste en (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(3-clorofenil-1-il)-pirrolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometilciclopentan-1,2-diol, (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[(R)-1-(3-clorotiofen-2-ilmetil)-propilamino]-purin-9-il}-5-fluorometilciclopentan-1,2-diol y (1R,2S,3R,5R)-3-{6-[1-(3-clorofenil-1-il)-pirrolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoximetilciclopentan-1,2-diol; o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante métodos conocidos o según las secuencias de reacciones descritas a continuación. Los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de la invención son conocidos o pueden adquirirse en el mercado, o pueden prepararse mediante métodos conocidos o mediante los esquemas de reacción específicos descritos en la presente.

La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus profármacos farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, sus hidratos o sus solvatos, con las definiciones de R¹, A, B, Q, T, W e Y indicadas anteriormente, para utilizar como productos farmacéuticos.

Los productos farmacéuticos que contienen los compuestos de fórmula (I) en los que uno o más, incluyendo todos, los grupos anteriormente mencionados tienen los significados preferidos, los significados más preferidos, los significados aún más preferidos, los significados mucho más preferidos y/o los significados lo más preferidos definidos anteriormente también son un objeto de la presente invención.

Los compuestos según la fórmula (I) pueden utilizarse para el tratamiento de la resistencia a la insulina, o para proporcionar un efecto antilipolítico. En el contexto de la presente invención, el tratamiento incluye la terapia, así como la profilaxis de las respectivas enfermedades.

Los ejemplos de enfermedades que pueden tratarse con los compuestos según la presente invención incluyen la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, los trastornos lipídicos como la hipertrigliceridinia o la enfermedad cardiovascular. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) pueden emplearse para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 o la resistencia a la insulina.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, pueden administrarse a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como productos farmacéuticos en sí mismos, en mezclas entre sí o en forma de preparaciones farmacéuticas. Otros objetos de la presente invención, por tanto, son también los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como productos farmacéuticos, y en particular, su uso en la terapia y profilaxis de las enfermedades y síndromes mencionados anteriormente, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines. Además, también son objetos de la presente invención las preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias y/o aditivos vehículo farmacéuticamente aceptables.

La cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo el compuesto específico elegido, el uso previsto, la vía de administración y el trastorno clínico del paciente. En general, una dosis diaria se encuentra en el intervalo desde 0,3 mg a 100 mg (de forma típica desde 3 mg a 50 mg) diarios y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo desde 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que puede administrarse, de forma más adecuada, como una infusión desde 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las disoluciones de infusión adecuadas para estos fines pueden contener, por ejemplo, desde 0,1 ng a 10 mg, de forma típica desde 1 ng a 10 mg por mililitro. Las dosis únicas pueden contener, por ejemplo, desde 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Por tanto, es posible que las ampollas para inyección contengan, por ejemplo, desde 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis única que pueden administrarse por vía oral como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, desde 1,0 a 1000 mg, de forma típica desde 10 a 600 mg. En el caso de las sales farmacéuticamente aceptables, los datos de peso mencionados anteriormente están basados en el peso de la sal del compuesto de fórmula (I).

Para la profilaxis o terapia de los trastornos mencionados anteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse como el compuesto en sí mismo, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. El vehículo debe, por supuesto, ser aceptable en el sentido de que sea

compatible con los otros ingredientes de la composición y no sea peligroso para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y se formula preferiblemente con el compuesto como una dosis única, por ejemplo como un comprimido, que puede contener desde 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo.

5 Dentro de la presente invención, la expresión "preparación de combinación" significa la combinación de al menos un compuesto según la fórmula general (I), con al menos otra sustancia farmacéuticamente activa. Estas preparaciones de combinación también son un objeto de la presente invención. Las sustancias farmacéuticamente activas que pueden utilizarse para las preparaciones de combinación según la presente invención
10 son las siguientes:

 Todos los antidiabéticos mencionados en Rote Liste 2002, Kapitel (capítulo) 12 [Antidiabetika (antidiabética)] (Rote Liste 2002, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte); editor: Rote Liste © Service GmbH, Frankfurt/Main, Alemania; ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf,
15 Alemania; ISBN 3-87193-252-3), y estos antidiabéticos, en concreto, pueden combinarse con compuestos según la fórmula general (I) para la mejora sinérgica de la eficacia. La administración de sustancias farmacéuticamente activas en combinación con compuestos según la fórmula general (I) puede realizarse de modo individual o en forma de preparaciones de combinación. La mayoría de las sustancias farmacéuticamente activas
20 descritas a continuación se describen en USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville, 2001.

 Los antidiabéticos comprenden insulina, derivados de la insulina como Lantus[®] o HMR 1964, insulinas de eficacia rápida según el documento US 6.221.663, derivados de GLP-1 como los descritos en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), y
25 fármacos hiperglucémicos oralmente eficaces.

 Los fármacos hiperglucémicos oralmente eficaces comprenden preferiblemente sulfonilurea, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas del glucagón, agonistas de GLP-1, y sustancias que abren el canal de potasio como las descritas, por ejemplo, en el documento WO 97/26265 o WO
30 99/03861 (Novo Nordisk A/S), sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas que participan en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glicogenolisis, moduladores de la captación de la glucosa, como los inhibidores de la reabsorción de glucosa entérica (por ejemplo, inhibidores del transportador 1 de glucosa dependiente de

sodio (SGLT-1), inhibidores de la reabsorción renal de la glucosa (por ejemplo, inhibidores del transportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT-2)), inhibidores de la emisión de glucosa hepática (por ejemplo, inhibidores de la glicógeno-fosforilasa), compuestos que cambian el lipometabolismo como los compuestos antihiperlipidémicos y compuestos antilipidémicos, compuestos que reducen la ingestión de alimento (todos los agentes para adelgazar/anoréxicos mencionados en "Rote Liste 2002, Kapitel (capítulo) 01 [Abmagerungsmittel/Appetitzißler//agentes para adelgazar/anoréxicos] (Rote Liste 2002, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte); editor: Rote Liste ® Service GmbH, Frankfurt/Main, Alemania; ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Alemania; ISBN 3-87193-252-3))", compuestos para modular la emisión de energía (por ejemplo agonistas $\beta 3$), agonistas de PPAR y PXR, y compuestos que son eficaces sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

En una realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un inhibidor de la HMGCoA-reductasa, como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina o rosuvastatina.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) son ventajosos en combinación con un inhibidor de la reabsorción del colesterol, como ezetimibas, tiquesidas o parnaquesidas.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un agonista de gamma-PPAR, como rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501 o GI 262570.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con agonistas de alfa-PPAR, como GW 9578 o GW 7674.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con agonistas de alfa/gamma-PPAR mixtos, como GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847; o como se describe en el documento WO 00/11833, el documento WO 00/11490 y el documento DE 10142734.4.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un fibrato, como fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un inhibidor de MTP, como implitapida, BS-201038 o R-103757.

5 En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción del ácido cólico según el documento US 6.245.744 o el documento US 6.221.897, como HMR 1741.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un inhibidor de CETP, como JTT-705.

10 En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un absorbente polimérico del ácido cólico, como colestiramina o colesevelam.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un inductor del receptor de LDL según el
15 documento US 6.342.512, como HMR 1171 o HMR 1586.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, como avasimiba.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un antioxidante, como OPC-14117.

20 En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un inhibidor de la lipoproteína-lipasa, como NO-1886.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un inhibidor de la ATP-citrato-liasa, como
25 SB-204990.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un inhibidor de la escualeno-sintetasa, como BMS-188494.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula
30 general (I) se administran en combinación con un antagonista de lipoproteínas, como CI-1027 o ácido nicotínico.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un inhibidor de la lipasa, como orlistato.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con la insulina.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con una sulfonilurea, como tolbutamida, glibenclamida, glipicida o glimepirida.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con una biguanida, como metoformina.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con una meglitinida, como repaglinida.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con una tiazolidindiona, como troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o compuestos según el documento WO 97/41097 (Dr. Reddy's Research Foundation), en concreto 6-[[4-[(3,5-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinil-metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un inhibidor de la glucosidasa, como miglitol o acarbosa.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con un fármaco que es eficaz sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, como tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con uno o más de los compuestos farmacéuticamente activos mencionados anteriormente, por ejemplo, en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con moduladores de CART (según "Cocaine-amphetamine-regulated-transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice", Asakawa, A. et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY como {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)-metil]-ciclohexilmetil}-amida del ácido naftalin-1-sulfónico; (hidrocloruro (CGP 71683-A))

agonistas de MC4 como [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-carboxílico; (documento WO 01/91752) antagonistas de orexina como 1-(2-metilbezoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea; (hidrocloruro (SB-334867-A)) agonistas de H3, como sal del ácido oxálico de la 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208), agonistas de TNF, antagonistas de CRF, como [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropilamina (documento WO 00/66585), antagonistas de CRF BP, como urocortina, agonistas de urocortina, beta 3-agonistas, como 1-(4-cloro-3-metansulfonilmetilfenil)-2-[[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-etanol; hidrocloruro (documento WO 01/83451), agonista de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK-A, como sal del ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (documento WO 99/15525), inhibidores de la reabsorción de la serotonina, como dexfenfluramidas, compuestos noradrenérgicos y de serotonina mixtos según el documento WO 00/71549, agonistas de 5HT, como sal del ácido oxálico de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (documento WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, como hormona del crecimiento humana, compuestos que liberan hormona del crecimiento, como éster terc-butílico del ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolein-2-carboxílico (documento WO 01/85695), agonistas de TRH según el documento EP 0462844, moduladores del desacoplamiento de la proteína 2 ó 3, leptinagonistas según Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia; agonistas de leptina como un enfoque potencial para el tratamiento de la obesidad; Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881, agonistas de DA, como bromocriptina o doprexina, inhibidores de lipasa/amilasa según el documento WO 00/40569, moduladores de PPAR según el documento WO 00/78312, moduladores de RXR o agonistas de TR.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran con el compuesto farmacéuticamente activo leptina según, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2001, 2(10), 1615-1622.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con las sustancias farmacéuticamente activas

dexamfetamina o anfetamina.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con las sustancias farmacéuticamente activas fenfluramida o dexfenfluramida.

5 En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran con el compuesto farmacéuticamente activo sibutramina.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con la sustancia farmacéuticamente activa orlistato.

10 En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con las sustancias farmacéuticamente activas mazindol o fentermina.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con material de relleno, preferiblemente
15 material de relleno insoluble (según, por ejemplo, Carob/Caromax^R (Zunft, H.J., et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 sept.- oct.), 18(5), 230-236). Caromax es un producto que contiene algarroba de la empresa Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark, Höchst, 65926, Frankfurt/Main, Alemania). Los compuestos según la
20 fórmula general I y Caromax^R pueden administrarse como una preparación de combinación o de forma individual. Caromax^R también puede administrarse como alimento, como dentro de galletas o barras de mueli.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) se administran en combinación con al menos un compuesto seleccionado del
25 grupo que consiste en estatinas; inhibidores de ACE; antagonistas de ATI; antagonistas de Ca; beta-bloqueantes; vitaminas, en particular vitamina C, vitamina B6 y niacina.

Otro objeto de la presente invención son las preparaciones de combinación que contienen al menos un compuesto según la fórmula general (I), al menos una de las sustancias farmacéuticamente activas según se indicó anteriormente, y otras sustancias
30 farmacéuticamente activas que no se han indicado anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden producirse mediante uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que consisten esencialmente en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Además de los compuestos según la invención y los vehículos, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos, por ejemplo cargas, disgregantes, ligantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias
5 tamponantes, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto depot, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas según la invención son las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo más
10 adecuado de administración en cada caso individual depende de la naturaleza y gravedad del trastorno que se va a tratar y de la naturaleza del compuesto de fórmula (I) utilizado en cada caso.

Las formulaciones revestidas y las formulaciones de liberación lenta revestidas también se encuentran dentro del alcance de la invención. Se prefieren las formulaciones
15 resistentes a ácidos y al fluido gástrico. Los revestimientos adecuados resistentes al fluido gástrico comprenden ftalato acetato de celulosa, poli(acetato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Los compuestos farmacéuticos adecuados para la administración oral pueden estar
20 en forma de unidades separadas, como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula (I); como polvos o gránulos; como disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite-en-agua o agua-en-aceite. Estas composiciones, como se ha mencionado anteriormente, pueden prepararse mediante
25 cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales) se ponen en contacto. En general, las composiciones se producen mediante una mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual se da forma al producto si es necesario. Así, por ejemplo, puede
30 producirse un comprimido comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos del compuesto, cuando sea apropiado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos pueden producirse formando comprimidos con el compuesto en una forma que puede fluir, como, por ejemplo, polvo o gránulos, y cuando sea apropiado se mezcla

con un ligante, lubricante, diluyente inerte y/o un(una pluralidad de) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s) en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados pueden producirse moldeando el compuesto que está en forma de polvo, y humedeciendo con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada.

- 5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de fórmula (I) con un aromatizante, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte, como gelatina y glicerol, o sacarosa y goma arábica.

- 10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula (I), que es preferiblemente isotónico con la sangre del receptor previsto. Estas preparaciones se administran preferiblemente por vía intravenosa, aunque la administración también puede realizarse mediante inyección subcutánea, intramuscular o
15 intradérmica. Estas preparaciones pueden producirse preferiblemente mezclando el compuesto con agua y haciendo que la disolución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables según la invención contienen, en general, desde 0,1% a 5% en peso del compuesto activo.

- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal están
20 preferiblemente en forma de supositorios de una única dosis. Éstos pueden producirse mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo mantequilla de cacao, y dando forma a la mezcla resultante.

- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la aplicación tópica a la piel están preferiblemente en forma de ungüento, crema, loción, pasta, pulverizado, aerosol o
25 aceite. Los vehículos que pueden utilizarse son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo, en general, está presente en una concentración desde 0,1% a 15% en peso de la composición, por ejemplo, desde 0,5% a 2%.

- También es posible la administración transdérmica. Las composiciones
30 farmacéuticas adecuadas para un uso transdérmico pueden estar en forma de parches individuales que son adecuados para el contacto cercano a largo plazo con la epidermis del paciente. Estos parches contienen, de forma adecuada, el ingrediente activo en una disolución acuosa opcionalmente tamponada, disuelto y/o disperso en un adhesivo, o

disperso en un polímero. Una concentración del ingrediente activo adecuada es desde aproximadamente 1% a 35%, y preferiblemente desde aproximadamente 3% a 15%. Como posibilidad especial, el ingrediente activo puede liberarse como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6):318 (1986) mediante electrotransporte o iontoforesis.

Además, las composiciones farmacéuticas adecuadas que contienen un compuesto de fórmula (I) también pueden administrarse en forma de píldora, comprimido lacado, comprimido con un revestimiento de azúcar, cápsulas de gelatina dura o blanda, jarabe, tintura, crema, loción, pulverización nasal, mezcla en aerosol, microcápsula, implante o varilla.

Las siguientes preparaciones sirven para ilustrar la invención aunque sin restringirla.

Ejemplo A

Cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo por cápsula:

	por cápsula
Ingrediente activo	100 mg
Mezcla de triglicéridos fraccionada a partir de grasa de coco	400 mg
Contenido de la cápsula	500 mg

Ejemplo B

Emulsión que contiene 60 mg del ingrediente activo por 5 ml:

	por 100 ml de emulsión
Ingrediente activo	1,2 g
Aceite neutro	c.s.
Carboximetilcelulosa de sodio	0,6 g
Estearato de polioxietileno	c.s.
Glicerol, puro	0,2 a 2,0 g
Aromatizante	c.s.
Agua (desionizada o destilada)	hasta 100 ml

5 Ejemplo C

Forma farmacéutica rectal que contiene 40 mg de ingrediente activo por supositorio:

	por supositorio
Ingrediente activo	40 mg
Base para supositorios	hasta 2 g

Ejemplo D

Comprimidos que contienen 40 mg del ingrediente activo por comprimido:

	por comprimido
Lactosa	600 mg
Almidón de maíz	300 mg
Almidón soluble	20 mg
Estearato de magnesio	40 mg
	1000 mg

Ejemplo E

Comprimidos revestidos que contienen 50 mg del ingrediente activo por comprimido revestido:

	por comprimido revestido
Ingrediente activo	50 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	60 mg
Fosfato de calcio sec.	30 mg
Almidón soluble	5 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Sílice coloidal	5 mg
	260 mg

5 Ejemplo F

Las siguientes fórmulas son adecuadas para producir los contenidos de cápsulas de gelatina dura:

	a)	Ingrediente activo	100 mg
		Almidón de maíz	300 mg
10			400 mg
	b)	Ingrediente activo	140 mg
		Lactosa	180 mg
		Almidón de maíz	180 mg
			500 mg

15

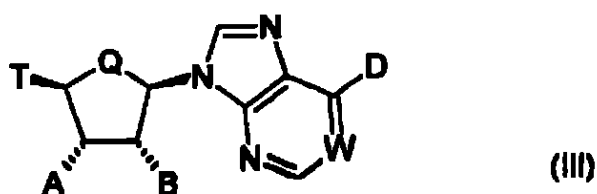
Ejemplo G

Pueden producirse gotas según la siguiente fórmula (100 mg de ingrediente activo en 1 ml = 20 gotas):

Ingrediente activo	10 g
Benzoato de metilo	0,07 g
Etanol al 96% puro	hasta 100 ml
Benzoato de etilo	0,03 g

5

Esta invención también se refiere a intermedios de compuestos según la fórmula general (I). Los intermedios según esta invención se describen mediante la fórmula general (III),



en la que:

10 W es N, N→O o CH;

Q es CH₂ u O;

D es halógeno;

T es un resto seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, aril-(alquilenos C₁-C₁₀) y heterociclil-(alquilenos C₁-C₁₀), estando dicho resto monosustituido con halógeno u OR₂, y dicho resto puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, mercapto, NH₂, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, arilo y heterociclilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ e hidroxilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀ sustituido con al menos

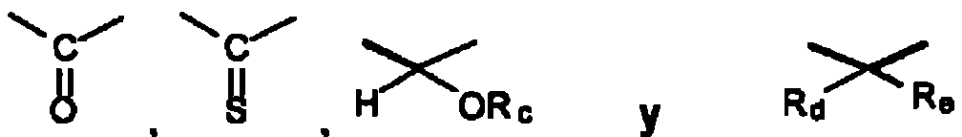
un sustituyente seleccionado de halógenos, alquil(C₁-C₆)-S(O)₂- y (alquil C₁-C₆)tio-C(S)-;

A es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, hidroxi-(alquilen C₁-C₁₀)-, alcoxi(C₁-C₁₀)-(alquilen C₁-C₁₀)- u ORⁱ;

5 B es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, hidroxi-(alquilen C₁-C₁₀)-, alcoxi(C₁-C₁₀)-(alquilen C₁-C₁₀)- u ORⁿ;

R' y R" se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, aril-(alquilen C₁-C₆)-, (alquil C₁-C₆)-CO, carbalcoxi, aril-(alquilen C₁-C₆)-CO- y aril-O-CO-;

10 en el que A y B son OR' y OR", respectivamente, y R' y R" juntos pueden formar un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



R_c es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R_d y R_e son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos pueden formar un grupo 1,1-cicloalquilo;

heterociclilo es un heterociclo mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros que contiene
15 uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

arilo es fenilo, indan-1-ilo, indan-2-ilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato;

20 con la condición de que, en el caso en que Q es O y D es cloro, T no es metilo monosustituido con halógeno; en el caso en que Q es O, A y B son ambos hidroxi, y D es cloro, T no es alquilo C₁-C₆ sustituido con flúor; en el caso en que Q es O, A y B son ambos hidroxi, y D es cloro, R² no es alquilo C₁-C₆ sustituido con flúor.

25 Los compuestos preferidos de fórmula (III) son los compuestos en los que uno o más de los restos contenidos en ellos tienen los significados que aparecen a continuación, siendo todas las combinaciones de las definiciones de los sustituyentes preferidos un objeto de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de fórmula (III), la presente invención también incluye todas sus sales farmacéuticamente aceptables, sus profármacos farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, sus hidratos o sus solvatos.

En las realizaciones preferidas de la presente invención, los sustituyentes A, B, D, Q, T y W de fórmula (III), independientemente entre sí, tienen los siguientes significados. Por tanto, uno o más de los sustituyentes A, B, D, Q, T y W puede tener los significados preferidos, los significados más preferidos, los significados aún más preferidos, los significados mucho más preferidos y/o los significados lo más preferidos indicados a continuación.

W es preferiblemente N;

Q es preferiblemente CH₂;

D es preferiblemente cloro o flúor, D es más preferiblemente cloro;

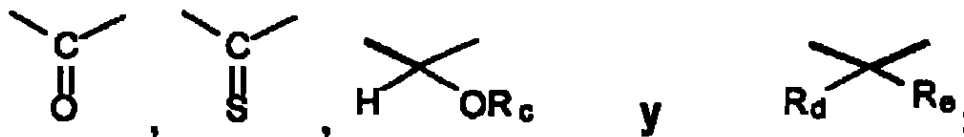
10 T es preferiblemente alquilo C₁-C₁₀ que está monosustituido con halógeno u OR¹, y dicho alquilo C₁-C₁₀ puede estar además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, mercapto, NH₂, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, arilo y heterociclilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan
15 del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ e hidroxilo;

T es más preferiblemente alquilo C₁-C₁₀ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógenos y OR²; T es aún más preferiblemente fluorometilo, trifluorometoximetilo y difluorometoximetilo, CH₃SC(S)-O-CH₂- o -CH₃S(O)₂-O-CH₂-; T
20 es mucho más preferiblemente fluorometilo, trifluorometoximetilo o difluorometoximetilo; T es lo más preferible fluorometilo;

A es preferiblemente OR¹;

B es preferiblemente OR²;

Preferiblemente, R' y R" son ambos hidrógeno, o R' y R" preferiblemente forman
25 juntos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



R_c es preferiblemente hidrógeno o metilo;

R_d y R_e son preferiblemente independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 ; R_d y R_e son más preferiblemente ambos alquilo C_1-C_3 ; R_d y R_e son aún más preferiblemente ambos metilo.

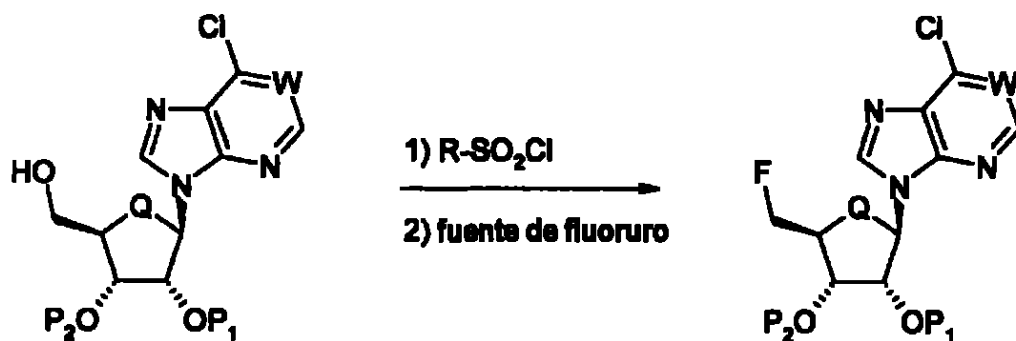
5 Los compuestos de fórmula (III) en los que algunos o todos de los grupos mencionados anteriormente tienen los significados preferidos, los significados más preferidos o los significados lo más preferidos definidos anteriormente también son un objeto de la presente invención.

Los compuestos más preferidos según la fórmula general (II) se seleccionan del
 10 grupo que consiste en 6-cloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina, 6-fluoro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina, 6-cloro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-fluorometil-1,2-dihidroxiciclopent-3-il)-9H-purina, 6-fluoro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-fluorometil-1,2-dihidroxiciclopent-3-il)-9H-purina, 6-cloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-trifluorometoximetil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina,
 15 6-fluoro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-trifluorometoximetil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina, 6-cloro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-trifluorometoximetil-1,2-dihidroxiciclopent-3-il)-9H-purina y 6-fluoro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-trifluoro-metoximetil-1,2-dihidroxiciclopent-3-il)-9H-purina, o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato.
 20

Los compuestos de esta invención pueden prepararse siguiendo el esquema que aparece a continuación:

Los compuestos de fórmula I, en la que $W = N$, Q es CH_2 , y T es CH_2F , se preparan comenzando con el producto del esquema de reacción A. En esta reacción, la 6-cloroaristeromicina, con los grupos 1 y 2 hidroxilo del carbociclo protegidos (grupo protector P), se trata con un derivado de sulfonilo, por ejemplo cloruro de metansulfonilo, y el sulfonato producto se trata con una fuente de fluoruro adecuada, por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, para producir el derivado de 5-fluorometilo.

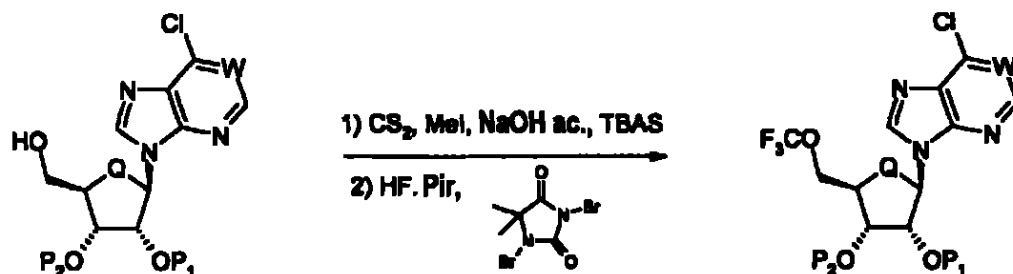
ESQUEMA DE REACCIÓN A



(P = grupo protector)

Los compuestos de fórmula I, en la que W = N, Q es CH₂, y T es CH₂OCF₃, se preparan comenzando con el producto del esquema de reacción B. En esta reacción, la 6-cloroaristeromicina, con los grupos 1 y 2 hidroxilo del carbociclo protegidos, se trata con CS₂ y un agente alquilante, por ejemplo CH₃I, en presencia de una sal de hidróxido alcalina acuosa, por ejemplo una disolución al 50% de NaOH, y un agente de transferencia de fase, por ejemplo bisulfato de tetrabutilamonio, y el tiocarbonato producto se trata con una fuente de fluoruro adecuada, por ejemplo complejo de piridina y fluoruro de hidrógeno, y una fuente electrófila adecuada, por ejemplo 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, para producir el derivado de 5-trifluorometilo.

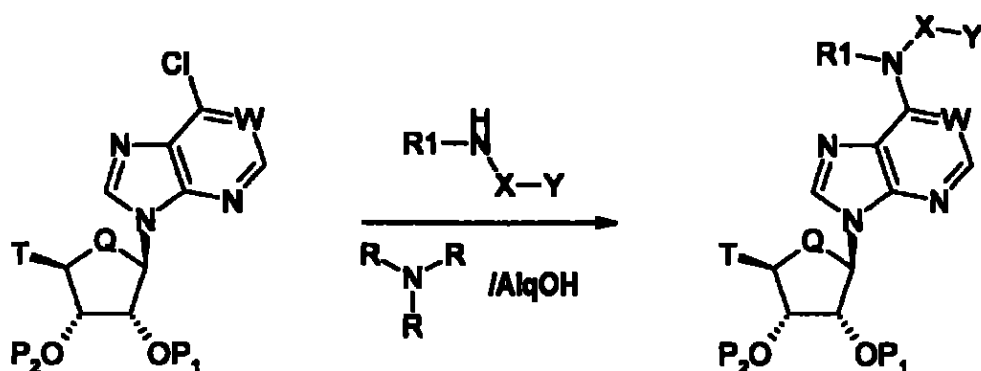
ESQUEMA DE REACCIÓN B



(P = grupo protector)

La adenosina N6-sustituída y los análogos de adenosina carbocíclicos de la invención pueden formarse haciendo reaccionar un ribósido de 6-halopurina o los productos de los esquemas de reacción A o B, con diversas aminas apropiadas, como se ejemplifica en el esquema de reacción C. La 6-halopurina es preferiblemente 6-fluoropurina o 6-cloropurina.

ESQUEMA DE REACCIÓN C



en el que X e Y son como se definieron anteriormente, o sus derivados protegidos.

Los compuestos de la presente invención en los que W es N=O, es decir, los N-
 óxidos, pueden prepararse mediante oxidación de la correspondiente adenosina o análogo
 5 de adenosina carbocíclico mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante
 tratamiento con peróxido de hidrógeno en ácido acético.

Los grupos funcionales de los compuestos de partida y los intermedios que se
 utilizan para preparar los compuestos de la invención pueden protegerse con grupos
 protectores habituales (P) conocidos en la técnica. Los grupos protectores convencionales
 10 para los grupos funcionales amino e hidroxilo se describen, por ejemplo, en T.W. Greene,
 "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York (1984).

Los grupos hidroxilo pueden protegerse como ésteres, como derivados de acilo, o
 en forma de éteres. Los grupos hidroxilo en átomos de carbono adyacentes pueden
 protegerse, de forma ventajosa, en forma de cetales o acetales. En la práctica, los grupos 1
 15 y 2 hidroxilo adyacentes de los compuestos de partida en los esquemas de reacción A y B
 se protegen de forma conveniente formando los derivados de 1,2-isopropilideno. Los
 hidroxilos libres pueden restaurarse mediante hidrólisis ácida, por ejemplo, u otras
 reacciones de solvolisis o hidrogenolisis que se utilizan habitualmente en la química
 orgánica.

Después de la síntesis, los compuestos de la invención se purifican, de forma
 típica, mediante cromatografía líquida de presión media (MPLC), cromatografía de
 resolución rápida, o cromatografía en columna a través de gel de sílice o matriz de Florisil,
 seguido de cristalización. Para los compuestos de fórmula I, los sistemas disolventes
 típicos incluyen cloroformo:metanol, acetato de etilo:hexano, y cloruro de
 25 metileno:metanol. Los eluatos pueden cristalizarse en metanol, etanol, acetato de etilo,

hexano o cloroformo, etc.

Los compuestos que requieren neutralización pueden neutralizarse con una base suave como bicarbonato de sodio, seguido de lavado con cloruro de metileno y salmuera. Los productos que se purifican como aceites a veces se trituran con hexano/etanol antes de la cristalización final.

La presente invención se ilustrará y se explicará a continuación mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[1-(3-clorofenil-1-il)-pirrolidin-3(*S*)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciclopentan-1,2-diol

Etapas 1: Preparación de 3(*S*)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilpirrolidin)-*tert*-butiloxicarbamato:

A una disolución fría (0°C) del éster *tert*-butilico del ácido 3(*R*)-hidroxipirrolidin-1-carboxílico (5 gr, 24,03 mmol) en THF (15 ml) se le añadió PPh₃ (7,25 gr, 27,64 mmol) y ftalimida (4,07 gr, 27,64 mmol). A la disolución blanca resultante se le añadió gota a gota una disolución de DIAD (5,73 ml, 27,64 mmol) en THF (15 ml), y la disolución amarilla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. La disolución entonces se trató con agua (30 ml) y 100 ml de una disolución acuosa saturada de K₂CO₃, se separó la capa acuosa y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc desde 25% al 35% en ciclohexano para producir 3(*S*)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilpirrolidin)-*tert*-butiloxicarbamato como un sólido blanco.

Etapas 2: Hidrocloruro de 3(*S*)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilpirrolidina

El 3(*S*)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilpirrolidin)-*tert*-butiloxicarbamato (6,2 gr, 17,64 mmol) se disolvió en una disolución de HCl 4 M en dioxano (60 ml), y la suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió Et₂O, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó 4 veces con Et₂O y se secó al vacío para producir hidrocloruro de 3(*S*)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilpirrolidina como un sólido blanco.

Etapas 3: 3(*S*)-3-[1-(3-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-isoindol-1,3-diona

Se reunieron hidrocloruro de 3(*S*)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilpirrolidina

(500 mg, 1,98 mmoles), NEt_3 (833 μl , 5,94 mmoles), ácido 3-clorofenilborónico (638 mg, 3,96 moles) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (359 mg, 1,98 mmol) en CH_2Cl_2 (11 ml), y la suspensión azul se agitó al aire durante 17 horas. La suspensión verde entonces se trató con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml), la capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 22% en ciclohexano para producir 3(*S*)-3-[1-(3-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-isoindol-1,3-diona como un aceite amarillo.

10 **Etapas 4:** Preparación de hidrocloreto de 1-(3-clorofenil)-pirrolidin-3(*S*)-ilamina

Se reunieron 3(*S*)-3-[1-(3-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (630 mg, 1,74 mmoles) e hidrato de hidrazina (252 μl , 5,21 mmoles) en EtOH (25 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. La suspensión se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, el sólido se eliminó mediante filtración, se lavó 3 veces con EtOH, el filtrado se evaporó hasta la sequedad, se repartió entre HCl 1 N acuoso (10 ml), agua (30 ml) y EtOAc, la capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con EtOAc, se hizo alcalina con NaOH acuoso 5 N, se extrajo tres veces con EtOAc y el extracto básico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un residuo que se suspendió en 10 ml de una disolución de HCl 4 N en dioxano y Et_2O (10 ml); la disolución se evaporó hasta la sequedad y el residuo se secó al vacío para producir hidrocloreto de 1-(3-clorofenil)-pirrolidin-3(*S*)-ilamina como una espuma marrón.

Etapas 5: Preparación del éster (3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(6-cloropurin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ilmetílico del ácido metansulfónico

25 Se disolvió acetonida de 6-cloroaristeromicina (324 mg, 1 mmol) en 8 ml de piridina, la disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (120 μl , 1,5 mmol). La mezcla de reacción entonces se agitó durante 1 hora a 0°C, se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y la suspensión se agitó vigorosamente durante 1 hora. El disolvente entonces se evaporó hasta la sequedad y el residuo se repartió entre agua y EtOAc, la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el éster (3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(6-cloropurin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-

ilmetílico del ácido metansulfónico como un residuo oleoso amarillo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapla 6: Preparación de 6-cloro-9-((3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina

- 5 El éster (3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-(6-cloropurin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ilmetílico del ácido metansulfónico (402 mg, 1 mmol) preparado como se describió anteriormente y fluoruro de tetrabutilamonio (en lo sucesivo TBAF) como una disolución 1 M en THF (3 ml, 3 mmoles) se reunieron en THF (10 ml), y la disolución marrón se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente entonces se
- 10 evaporó hasta la sequedad y el residuo se repartió entre agua y EtOAc, la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 40% en ciclohexano, para producir 6-
- 15 cloro-9-((3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina junto con 6-fluoro-9-((3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina como una mezcla de compuestos aproximadamente 1:1, que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapla 7: Preparación de [(*S*)-1-(3-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-[9-((3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purin-6-il]-amina

- 20 El hidrocloreuro de 1-(3-clorofenil)-pirrolidin-3(*S*)-ilamina (300 mg, 1,29 mmol) preparado como en la etapa 4 del ejemplo 1 y 6-cloro-9-((3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina (420 mg, 1,29 mmol) preparado como se describió anteriormente, se reunieron en EtOH (12 ml), entonces se
- 25 añadió NEt₃ (730 µl, 5,15 mmol) y la disolución marrón resultante se agitó a reflujo bajo una atmósfera de argón. Después de 22 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se evaporó hasta la sequedad, el residuo se repartió entre agua y EtOAc, la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se
- 30 concentró bajo presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40% en ciclohexano, seguido de MeOH al 5% en CH₂Cl₂ para producir [(*S*)-1-(3-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-[9-((3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-fluoro-metil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-

dioxol-4-il)-9H-purin-6-il]-amina

Etapla 8: (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[1-(3-clorofenil-1-il)-pirrolidin-3(*S*)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciclopentan-1,2-diol

- La [(*S*)-1-(3-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-[9-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purin-6-il]-amina (250 mg, 0,5 mmol) preparada como se describió anteriormente se puso en disolución en THF (8 ml) y la disolución resultante se trató con HCl 12 N en agua (500 μ l, 6 mmoles) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente entonces se evaporó hasta la sequedad y el residuo se secó al vacío para producir (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[1-(3-clorofenil-1-il)-pirrolidin-3(*S*)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometilciclopentan-1,2-diol como su sal dihidrocloruro.
- RMN de ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, a 353K, δ en ppm): desde 1,75 a 1,95 (mt : 1H); desde 2,15 a 2,55 (mt : 4H), desde 3,30 a 3,50 (mt : 2H), 3,54 (mt : 1H); 3,73 (dd, $J = 10$ y 6,5 Hz : 1H), 3,96 (mt : 1H), 4,38 (dd, $J = 9$ y 6 Hz : 1H); 4,56 (d mt, $J_{\text{HF}} = 47,5$ Hz : 2H); 4,86 (mt : 1H); 5,18 (mf : 1H); 6,54 (d grande, $J = 8$ Hz : 1H); 6,57 (s grande : 1H); 6,65 (d grande, $J = 8$ Hz : 1H); 7,18 (t, $J = 8$ Hz : 1H); 8,47 (s : 1H); 8,63 (s : 1H); desde 9,10 a 9,50 (mf : 1H).

Ejemplo 2:

Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[(*R*)-1-(3-clorotiofen-2-ilmetil)-propilamino]-purin-9-il}-5-fluorometilciclopentan-1,2-diol

- Etapla 1:** Preparación de [(*R*)-1-(3-clorotiofen-2-ilmetil)propil]-[9-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purin-6-il]-amina

- El hidrocloreuro de (*R*)-1-(3-clorotiofen-2-ilmetil)-propilamina (1,36 g, 6 mmoles) y 6-cloro-9-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina (1,63 g, 5 mmoles) preparado como se describió anteriormente, se combinaron en nBuOH (40 ml), después se añadió $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3,5 ml, 20 mmoles) y la disolución resultante se agitó a reflujo bajo una atmósfera de argón. Después de 5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre agua, salmuera y EtOAc, la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2% en CH_2Cl_2 para producir [(*R*)-1-(3-clorotiofen-2-ilmetil)propil]-[9-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purin-6-il]-amina

Etapa 2: (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[(*R*)-1-(3-clorotiofen-2-ilmetil)propilamino]-purin-9-il}-5-fluorometilciclopentan-1,2-diol

La [(*R*)-1-(3-clorotiofen-2-ilmetil)propil]-[9-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purin-6-il]-amina (1,23 g, 2,56 mmoles) preparada como se describió anteriormente se puso en disolución en THF (31 ml) y la disolución resultante se trató con HCl 12 N en agua (2,56 ml, 30,7 mmol), y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente entonces se evaporó hasta la sequedad y el residuo se repartió entre agua y AcOEt, y se neutralizó con una disolución de bicarbonato saturada, la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un residuo que se suspendió en ⁱPr₂O y la disolución resultante se diluyó con pentano, el sólido se filtró, se lavó con pentano 3 veces y se secó para producir (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[(*R*)-1-(3-clorotiofen-2-ilmetil)propil-amino]-purin-9-il}-5-fluorometilciclopentan-1,2-diol. RMN de ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 1,68 (mt : 2H); 1,84 (mt : 1H); 2,31 (mt : 2H); 3,13 (mt : 2H); 3,92 (mt : 1H); 4,40 (mt : 1H); 4,51 (mf : 1H); 4,55 (d mt, J_{HF} = 48 Hz : 2H); 4,75 (mt : 1H); 4,94 (d, J = 3,5 Hz : 1H); 5,10 (d, J = 6 Hz : 1H); 6,98 (d, J = 5 Hz : 1H); 7,43 (d, 1J = 5 Hz : 1H); 7,72 (d ancho, J = 8 Hz : 1H); 8,18 (mf : 1H); 8,23 (s : 1H); p.f. = 143°

20 Ejemplo 3:

Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[1-(3-clorofenil-1-il)-pirrolidin-3(*S*)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoxi-metilciclopentan-1,2-diol

Etapa 1: Preparación del éster S-metilico del éster O-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(6-cloropurin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ilmetílico] del ácido ditiocarbónico

A una disolución de acetona de 6-cloroaristeromicina (1 gr, 3,08 mmoles) en tolueno (12 ml) se le añadió secuencialmente CS₂ (3,1 ml, 51,3 mmoles), Bu₄NHSO₃ (1,05 gr, 3,08 mmoles), MeI (211 µl, 3,39 mmoles) y NaOH (3,08 ml de una disolución acuosa al 50%, 38,5 mmoles). La disolución blanca resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 90 minutos. Entonces se añadieron 10 ml de tolueno y 30 ml de agua, la capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un residuo que se secó al vacío para producir el éster S-metilico del éster O-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(6-cloropurin-9-il)-2,2-

dimetil-tetrahydro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ilmetílico] del ácido ditiocarbónico como un sólido amarillo gomoso.

Etapas 2: Preparación del (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-(6-cloropurin-9-il)-5-trifluorometoximetilciclopentan-1,2-diol

- 5 A una suspensión enfriada (-78°C) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (1,26 gr, 9,24 mmoles) en CH₂Cl₂ (25 ml) se le añadió complejo de HF x piridina (6 ml) y el éster S-metílico del éster O-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(6-cloropurin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ilmetílico] del ácido ditiocarbónico (1,28 gr, 3,08 mmoles), preparado como se describió en la etapa 1, en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla resultante se
10 agitó durante 15 minutos a -78°C, después se calentó hasta 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se vertió sobre una mezcla de 180 ml de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y 50 ml de una disolución acuosa de Na₂SO₃ al 50%, se agitó durante 20 minutos, después se extrajo 4 veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró bajo
15 presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano al 14% en EtOAc, seguido de MeOH al 10% en CH₂Cl₂ para producir (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-(6-cloropurin-9-il)-5-trifluorometoximetilciclopentan-1,2-diol como una espuma marrón.

Etapas 3: Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[1-(3-clorofenil-1-il)-pirrolidin-3(*S*)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoximetilciclopentan-1,2-diol

- 20 A una disolución de hidrocloruro de 1-(3-clorofenil)-pirrolidin-3(*S*)-ilamina (130 mg, 0,55 mmoles) preparado como en la etapa 4 del ejemplo 1, en EtOH (14 ml) se le añadió NEt₃ (196 µl, 1,4 mmoles), seguido de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-(6-cloropurin-9-il)-5-trifluorometoximetilciclopentan-1,2-diol como se preparó anteriormente (182 mg, 0,46
25 mmoles), y la disolución resultante se agitó a reflujo durante 24 horas. El disolvente entonces se evaporó hasta la sequedad, y el residuo se repartió entre agua y AcOEt. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con
30 EtOAc, seguido de MeOH al 8% en CH₂Cl₂, para producir un sólido que se volvió a purificar mediante LC-MS preparativa. Las fracciones que contienen el producto se suspendieron en agua y una solución de NaHCO₃ y se extrajeron dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de

magnesio para producir (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[1-(3-clorofenil-1-il)-pirrolidin-3(*S*)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoximetil-ciclopentan-1,2-diol como un residuo oleoso amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,82 (mt : 1H); 2,21 (mt : 1H); desde 2,25 a 2,45 (mt : 3H); desde 3,25 a 3,40 (mt : 2H); 3,48 (mt : 1H); 3,66 (mt : 1H); 3,91 (mt : 1H); 4,23 (mt : 2H); 4,43 (mt : 1H); 4,77 (mt : 1H); desde 4,80 a 5,05 (mf ancho : 1H); 5,01 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 5,12 (d, J = 6 Hz : 1H); 6,51 (mt : 2H); 6,62 (d ancho, J = 8 Hz : 1H); 7,18 (t, J = 8 Hz : 1H); 8,05 (mf : 1H); 8,27 (s : 2H).

Ejemplo 4:

(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[1-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-pirrolidin-3(*S*)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciclopentan-1,2-diol

RMN de ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): desde 1,75 a 1,95 (mt : 1H); desde 2,20 a 2,55 (mt : 4H); desde 3,60 a 3,85 (mt : 3H); desde 3,90 a 4,05 (mt : 2H); 4,37 (dd, J = 9 y 5,5 Hz : 1H); 4,55 (dd, J = 47,5 y 5,5 Hz : 2H); desde 4,80 a 5,00 (mt : 2H); 6,79 (d grande, J = 9 Hz : 1H); 7,93 (d ancho, J = 9 Hz : 1H); 8,41 (s ancho : 1H); 8,51 (mf : 1H); 8,69 (s : 1H); desde 9,50 a 10,00 (mf : 1H).

Ejemplo 5:

(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[1-ciclopent-1-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometilciclopentan-1,2-diol

Ejemplo 6:

(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[1-(5-cloropirid-2-il)-pirrolidin-3(*S*)-ilamino]-purin-9-il}-5-

fluorometilciclopentan-1,2-diol

RMN de ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): desde 1,75 a 1,95 (mt : 1H); desde 2,20 a 2,55 (mt : 4H); desde 3,55 a 3,80 (mt : 3H); 3,92 (mt : 2H); 4,37 (dd, J = 9 y 6 Hz : 1H); 4,53 (dd, J = 47,5 y 5 Hz : 2H); 4,87 (mt : 1H); 4,96 (mf : 1H); 6,84 (d grande, J = 8,5 Hz : 1H); 7,81 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H); 8,13 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 8,50 (mf : 1H); 8,69 (s : 1H); desde 9,40 a 10,00 (mfs : 1H).

Ejemplo 7:

(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{6-[1-(4-trifluorometilfenil-1-il)-pirrolidin-3(*S*)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciclopentan-1,2-diol

p.f.: 178°C

Ejemplo 8:

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[1-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-pirrolidin-3(*S*)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoxi-metilciclopentan-1,2-diol

p.f.: 142°C

Ejemplo 9:

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[1-(5-cloropiridin-2-il)-pirrolidin-3(*S*)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoximetilciclopentan-1,2-diol
p.f.: 130°C

5 **Ejemplo 10:**

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[1-(4-trifluorometilfenil-1-il)-pirrolidin-3(*S*)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluoro-metoximetilciclopentan-1,2-diol
p.f.: 153°C

Ejemplo 11:

10 (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{6-[(*R*)-1-(3-clorotiofen-2-ilmetil)-propilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoximetilciclopentan-1,2-diol
p.f.: 140°C

Ejemplo 12:

15 6-cloro-9-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-difluorometoximetil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina

Se agitaron 6-cloroaristeromicina acetonida (5 g, 15,4 mmol), 8 g (122 mmol) de polvo de cinc, y 10 g de tamices moleculares 3Å con 100 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 4,5 g (15,4 mmol) de ZnBrCF₃x2 CH₃CN y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se
20 añadieron 2,2 g (7,5 mmol) más de ZnBrCF₃x2 CH₃CN, y la mezcla se agitó durante ocho horas más. Por último, se añadieron otros 2,2 g de ZnBrCF₃x2 CH₃CN, y la mezcla se calentó hasta 50°C durante cinco horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió diclorometano y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó de forma
25 cromatográfica (sílice; n-heptano/acetato de etilo 5/1) y produjo 6-cloro-9-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-difluorometoximetil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina. RNM de ¹H (500 MHz, (CDCl₃) δ en ppm): 1,35 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,55 (m, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 6,30 (t, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). Esta reacción se realizó utilizando un aparato de teflón.

30 **Datos biológicos:**

A. Medida de los lípidos plasmáticos (ácidos grasos libres, triglicéridos, colesterol) en ratas anestesiadas:

Se ensayaron los niveles de lípidos plasmáticos en ratas anestesiadas. De forma

182
128

breve, las ratas se anestesiaron con una inyección intraperitoneal de pentobarbital sodio (60 mg/kg), se traqueotomizaron y una vena yugular por rata se canuló para la administración intravenosa (infusión o inyección en embolada). La anestesia se mantuvo hasta 7 horas mediante infusión subcutánea de pentobarbital sodio (ajustado a una

5 profundidad anestésica del animal individual; aproximadamente 24 mg/kg/h). La temperatura corporal se controló con un termómetro de sonda rectal, y la temperatura se mantuvo a 37°C mediante una placa quirúrgica calentada. Se dejaron que las ratas estabilizaran sus niveles sanguíneos después de la cirugía durante 2 horas, después de lo cual el compuesto de ensayo se inyectó por vía intraperitoneal. Las muestras sanguíneas

10 para el análisis de glucosa (10 µl) se obtuvieron de la punta de la cola cada 15 minutos. Para el análisis de los lípidos plasmáticos se obtuvieron muestras sanguíneas (0,3 ml) de la vena yugular cada 10 ó 15 minutos durante 2 horas, o cada hora durante 5 horas después de la administración del compuesto. Se utilizaron procedimientos enzimáticos convencionales para determinar la glucosa sanguínea (Bergmeyer, 1974).

15 **B. Medida de la sensibilidad frente a la insulina en ratas conscientes:**

Se trataron ratas grasas Zucker resistentes a la insulina o ratas grasas diabéticas Zucker (ZDF) durante 3 semanas con el compuesto de ensayo por vía oral una vez diaria. Se obtuvieron los parámetros plasmáticos mediante sangrado retroorbital durante la anestesia por inhalación en los respectivos días del estudio. Al final del estudio, las ratas

20 se dejaron en ayunas durante la noche y recibieron una inyección en embolada de insulina (3 U/kg por vía subcutánea), y se controló la reducción de glucosa sanguínea durante 6 horas. En el caso de una mejoría en la sensibilidad frente a la insulina por el compuesto de ensayo, la reducción de la glucosa sanguínea es mucho más pronunciada y prolongada comparada con la del grupo control.

25 **C. Ensayos funcionales in vitro con líneas celulares recombinantes:**

Se realizaron ensayos funcionales mediante la detección de cambios inducidos por agonistas en la concentración intracelular de Ca^{2+} en líneas celulares recombinantes que expresan subtipos del receptor de adenosina utilizando la tecnología FLIPR™ (lector de placas de formación de imágenes fluorescentes, Molecular Devices). Para permitir una

30 señalización óptima a través de Ca^{2+} , células de ovario de hámster chino (CHO) se transfectaron de forma doble y estable con cDNA para lograr la expresión de las combinaciones adecuadas de los subtipos de los receptores de adenosina (A1, A2a, A2b o A3) con la proteína G Gα16 o la proteína híbrida Gα6qi4myr (solicitud de patente

123
129

alemana n° 100333532.2). Las señales óptimas se lograron utilizando las combinaciones siguientes:

- (1.) CHO - receptor A1 de adenosina - Gα6qi4myr
- (2.) CHO - receptor A2a de adenosina - Gα16
- 5 (3.) CHO - receptor A2b de adenosina - Gα16
- (4.) CHO - receptor A3 de adenosina - Gα6qi4myr

Para los ensayos se sembraron células recombinantes en placas de 96 pocillos (50000 células/pocillo) y se cultivaron durante la noche. Entonces se retiró el medio y las células se incubaron durante 1 hora en tampón que contenía el tinte Fluo-4. Después de la incubación con tinte, las células se lavaron, se añadió el compuesto de ensayo y se midieron los cambios en la concentración de Ca²⁺ intracelular mediante FLIPR. Los valores medidos se expresaron como porcentaje de cambio con relación a los controles (0%: no se añadió compuesto de ensayo; 100%: se añadió adenosina 1 μM) y se utilizaron para el cálculo de curvas de dosis-respuesta y la posterior determinación de los valores EC₅₀.

Valores de EC₅₀ (actividad agonista en los receptores de adenosina: μM)

<i>Ejemplo</i>	<i>A1</i>	<i>A2A</i>	<i>A2B</i>	<i>A3</i>
1	0,15	inactivo	>30	>50
2	0,02	inactivo	3,4	>40
3	3,69	>30	inactivo	inactivo
4	1,61	inactivo	>30	>50
6	1,25	inactivo	>30	inactivo
7	1,25	inactivo	>30	>50
10	15,4	inactivo	inactivo	>50

D. Efecto sobre la aurícula de cobaya aislada:

Se sacrificaron cobayas de ambos sexos mediante un golpe en la parte posterior del cuello y se exsanguinaron. Se extrajo el corazón y se retiró la aurícula. La preparación (aurícula) se trasladó inmediatamente a disolución de Ringer (JT 431) que tenía una temperatura de 32°C y se burbujeó con una mezcla de 95% de O₂ y 5% de CO₂. La composición de la disolución en g/ml es: NaCl 9,0; KCl 0,42; CaCl₂ 0,24; NaHCO₃ 0,2; glucosa 1,0. La aurícula late de forma espontánea con una tensión inicial de 500 mg. La fuerza contráctil y la frecuencia cardíaca se registraron con un programa de ordenador y se calcularon de modo automático (programas para PC B-mon y A-mon, Fa. Jäckel, Hanau, Alemania). Después del equilibrio, el compuesto de ensayo se añadió hasta una concentración de baño final. N es 4-6 por concentración.

Efecto sobre la fuerza contráctil y la frecuencia cardíaca:

<i>Ejemplo</i>	<i>Fuerza contráctil</i>	<i>Frecuencia cardíaca</i>
1	±0% a 30 µM	sin efecto a 1-100 µM
2	-4% a 10 µM	-4% a 10 µM
4	-7% a 10 µM	sin efecto a 1-100 µM
6	-3% a 30 µM	sin efecto a 1-100 µM
7	-1% a 30 µM	sin efecto a 1-100 µM
10	+3% a 30 µM	sin efecto a 1-100 µM

E. Efecto antilipolítico en adipocitos de rata aislados:

Para la preparación de adipocitos de rata aislados, se obtuvieron almohadillas de grasa epididímica de ratas macho Sprague-Dawley (150-180 g) sacrificadas mediante decapitación. Se retiró el principal vaso sanguíneo de la almohadilla de grasa con un fórceps y las almohadillas se cortaron en pequeños trozos. La digestión se realizó a 37°C con un baño de agua en agitación tratando 1 g de la almohadilla cortada durante 20 min con 3 ml de colagenasa 1 mg/ml (tipo I, CLS, Worthington) en BSA al 1%, fracción V, en KRH (disolución de Krebs-Ringer tamponada con HEPES 25 mM/KOH, pH 7,4, que contiene CaCl₂ 2,5 mM, glucosa 2 mM, piruvato de sodio 1 mM, adenosina-desaminasa

0,5 unidades/ml y fenilisopropiladenosina 200 nM). Los adipocitos se filtraron a través de un tamiz de nailon con un tamaño de poro suficiente para que no fuese necesaria más presión que un ligero toque con una espátula de plástico para que las células pasasen. Después de tres ciclos de centrifugación (500 g, 1 min), la aspiración del infranadante y una resuspensión en KRH que contiene BSA al 1%, las células se suspendieron en KRH que contenía BSA desgrasado al 4%. Se aspiraron pequeñas partes alícuotas de la suspensión final en tubos de hematocrito capilares y se centrifugaron durante 1 min en una centrífuga de microhematocrito para determinar qué fracción de la suspensión consistía en células grasas. Los resultados expresados como actividades por unidad de volumen de adipocitos comprimidos (que se corresponden con números equivalentes de células) se basan en este procedimiento de centrifugación. La lipólisis se inició mediante la adición de una parte alícuota de 100 μ l de la suspensión de adipocitos a 700 μ l de medio de incubación (precalentado hasta 37°C y que consistía en KRH, BSA desgrasado al 4% y adenosina-desaminasa 1 U/ml (tipo I, Sigma)), con o sin la adición de 8 μ l de una disolución de la sustancia de ensayo apropiada en DMSO al 100% (a una concentración que se corresponde con 100 veces su concentración en la mezcla final). Por tanto, la concentración final de DMSO en la mezcla de incubación no era mayor que 1% y no afectaba a la viabilidad de las células (según se determina mediante la sensibilidad de los adipocitos con respecto a la lipólisis inducida por isoproterenol y su inhibición por la insulina). Las incubaciones se realizaron en viales de polipropileno de 5 ml agitados en un baño de agua en agitación (140 ciclos/min, amplitud 4,5 cm) a 37°C durante 20, 40 y 60 min. La incubación se terminó mediante la adición de 200 μ l de EDTA 50 mM tamponada a pH 7,4 con Tris. Para la determinación del glicerol, la mezcla completa se mezcló con rapidez y se homogeneizó con una mano de mortero de vidrio molido en un tubo homogeneizador de vidrio molido de 1 ml (10 pulsos). El homogeneizado se trasladó inmediatamente a una copa Eppendorf de 1,5 ml preenfriada hasta 4°C, después de lo cual los extractos se mantuvieron a 4°C. El homogeneizado entonces se centrifugó (10.000 g, 15 min) y el infranadante por debajo de la torta grasa se retiró con una pipeta Pasteur de vidrio, con cuidado de no aspirar el sedimento de membranas, y se trasladó a otra copa Eppendorf. Se añadieron partes alícuotas de 300 μ l del infranadante a volúmenes de 300 μ l de HClO₄ al 10% (p/v). El precipitado, en cada caso, se eliminó mediante centrifugación (10.000 g, 2 min) y el sobrenadante se neutralizó con KOH al 20% (p/v), seguido de la adición de 50 μ l de Tris 1 M/HCl, pH 7,4. Entonces se incubó una muestra

136
132

de 50 μ l (5 min, 37°C) con 1 ml de HEPES 0,1 M/KOH, pH 7,5, que contiene ATP 2 mM, 4-aminoantipirina 0,5 mM, EDTA 1 mM, glicerol-quinasa 0,5 U, glicerol-3-fosfato-oxidasa 4 U, peroxidasa 2 U, *p*-clorofenol 2,7 mM, Triton X-100 al 0,04% y $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 2 mM, y se determinó el contenido en glicerol a partir de la absorbancia a 505 nm. Para la

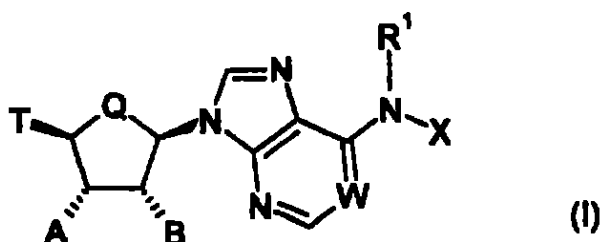
5 determinación de los ácidos grasos libre, se añadieron partes alícuotas de 300 μ l de la mezcla de incubación a 3 ml de cloroformo/heptano (1:1 v/v) que contenían metanol al 2% (v/v), y los ácidos grasos libres liberados se determinaron con un reactivo de cobre y batocuprofina. Las actividades inhibitoras de las ciclipostinas se calcularon a partir de los resultados reunidos (glicerol y ácidos grasos libres liberados) representando gráficamente

10 el logaritmo de la dosis frente al porcentaje de respuesta (con la lipólisis inducida por adenosina-desaminasa ajustada a 100%). Los datos en la porción lineal de las curvas de logaritmo (dosis)-porcentaje de respuesta se analizaron utilizando técnicas de bioensayo de líneas paralelas.

15 Efecto antilipolítico:

<i>Ejemplo</i>	<i>IC₅₀ [nM]</i>
1	5
2	20
4	100
6	10
7	5
10	100

REIVINDICACIONES



1.- Un compuesto según la fórmula general (I)

en la que:

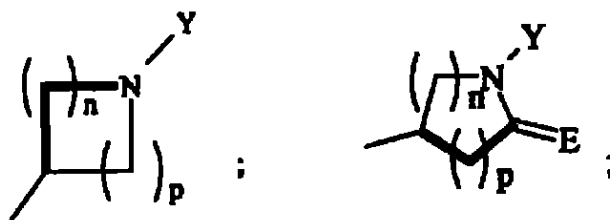
W es N, N→O o CH;

5 Q es CH₂ u O;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alilo, 2-metilalilo, 2-butenilo y cicloalquilo C₁-C₁₀;

X se selecciona del grupo que consiste en

en los que n y p son independientemente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que n+p es al



10 menos 1;

y alquilen(C₁-C₁₀)-Y, alquenilen(C₁-C₁₀)-Y, ciclo-alquilen(C₃-C₁₀)-Y y cicloalquenilen(C₃-C₁₀)-Y no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, CF₃, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆;

15 E es O o S;

Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; y alquilo C₁-C₁₀, arilo, heterociclilo, aril-(alquilen C₁-C₁₀)- y heterociclil-(alquilen C₁-C₁₀) no sustituido y al menos no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, heterociclilo, alcoxi C₁-C₆, NH₂, (alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alcoxi(C₁-C₆)-(alquilen C₁-C₆)-, nitro, carboxi, carbalcoxi, carboxi-(alquilen C₁-C₆)-, carbalcoxi-

20

(alquilenos C₁-C₆), hidroxí, hidroxí-(alquilenos C₁-C₆), mercapto, (alquil C₁-C₆)tio, mercapto-(alquilenos C₁-C₆), alquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un halógeno, (alquil C₁-C₆)sulfonilo-, aminosulfonilo-, (alquil C₁-C₆)aminosulfonilo-, (alquil C₁-C₆)sulfonilamido-, (alquil C₁-C₆)-sulfonil-(alquilen C₁-C₆)amino-, HO₃S-(alquilen C₁-C₆)-,
5 , carbamoil-(alquilen C₁-C₆)-(alquil C₁-C₆)-carbamoilo, (alquil C₁-C₆)-C(O)O-, (alquil C₁-C₆)-CO-, -SO₃H y carbamoilo;

T es un resto seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, aril-(alquilenos C₁-C₁₀) y heterociclil-(alquilenos C₁-C₁₀), estando dicho resto monosustituido con halógeno u OR₂, y dicho resto puede estar opcionalmente sustituido
10 con al menos otro sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, mercapto, NH₂, nitro, hidroxí, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)tio, arilo y heterociclilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ e hidroxí;

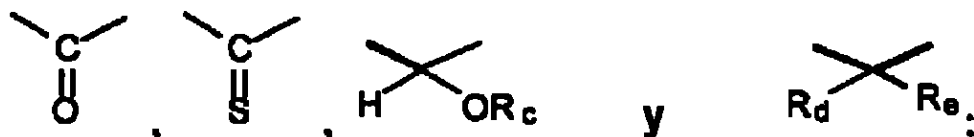
15 R² es alquilo C₁-C₁₀ sustituido con al menos un halógeno;

A es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, hidroxí-(alquilenos C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀)-(alquilenos C₁-C₁₀) u OR';

B es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, hidroxí-(alquilenos C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀)-(alquilenos C₁-C₁₀) u OR";

20 R' y R" se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, aril-(alquilenos C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)-CO, carbalcoxi, aril-(alquilen C₁-C₆)-CO- y aril-O-CO-;

en el que A y B son OR' y OR", respectivamente, y R' y R" juntos pueden formar un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



25 R_c es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R_d y R_e son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos pueden formar un grupo 1,1-cicloalquilo;

heterociclilo es un heterociclo mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

139
135

arilo es fenilo, indan-1-ilo, indan-2-ilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato;

5 con la condición de que, en el caso en que Q es O e Y es hidrógeno, X no es cicloalquileo C₃-C₆ o cicloalquileo C₃-C₆ sustituido con al menos un halógeno; en el caso en que Q es O e Y es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido con al menos un hidroxilo, X no es alquileo C₁-C₁₀ no sustituido; en el caso en que Q es O e Y-X es 2-piridin-4-iletilo, T no es CF₃OCH₂-; en el caso en que Q es O y T es metilo monosustituido con halógeno, Y-X no es alquilo C₁-C₁₀, alquileo C₁-C₁₀, 2-feniletilo o
10 (cicloalquil C₃-C₁₀)metilo no sustituido y sustituido.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I)

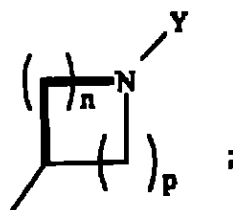
W es N;

Q es CH₂;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

15 X se selecciona del grupo que consiste en

140
136



y (alquilen C₁-C₁₀)-Y y (cicloalquilen C₃-C₁₀)-Y no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, CF₃, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆;

5 n+p es preferiblemente 3 ó 4;

Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; y alquilo C₁-C₁₀, arilo y heterociclilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NH₂, (alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alcoxi(C₁-C₆)-(alquilen C₁-C₆)-, nitro, carboxi, carbalcoxi, hidroxí, hidroxí-(alquilen C₁-C₆)-, mercapto, (alquil C₁-C₆)tio, mercapto-(alquilen C₁-C₆)-, alquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un halógeno, (alquil C₁-C₆)sulfonilo-, aminosulfonilo-, (alquil C₁-C₆)aminosulfonilo-, (alquil C₁-C₆)sulfonilamido-, SO₃H y carbamoilo;

T es alquilo C₁-C₁₀ que está monosustituido con halógeno u OR², y dicho alquilo C₁-C₁₀ puede estar además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, mercapto, NH₂, nitro, hidroxí, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)tio, arilo y heterociclilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ e hidroxí;

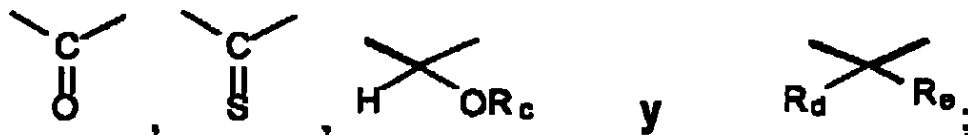
R² es alquilo C₁-C₁₀ sustituido con al menos un flúor;

A es OR¹;

B es OR²;

R¹ y R² son ambos hidrógeno, o R¹ y R² forman juntos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

181
(37



R_c es hidrógeno o metilo;

R_d y R_e son independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 ;

heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinazolinilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, benzotiazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo y morfolinilo;

arilo es fenilo, nafta-1-ilo o nafta-2-ilo;

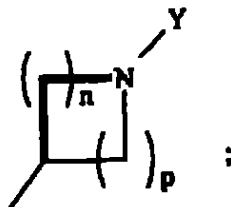
o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato.

10 3.- Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que en la fórmula (I)

W es N;

Q es CH_2 ;

R^1 es hidrógeno;



X se selecciona del grupo que consiste en

15 y (alquilen C_1-C_6)-Y no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en CH_3 , CH_3-CH_2 , Cl, F, CF_3 y CH_3-O ;

$n+p$ es 3 ó 4;

Y se selecciona del grupo que consiste en arilo y heterociclilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en
20 halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , NH_2 , (alquil C_1-C_3)amino, di(alquil C_1-C_3)amino, alcoxi(C_1-C_3)-(alquilenos C_1-C_3)-, nitro, carboxi, hidroxilo, hidroxilo-(alquilenos C_1-C_3)-, mercapto, (alquil C_1-C_3)tio, mercapto-(alquilenos C_1-C_3)- y CF_3 ;

T es alquilo C₁-C₁₀ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y OR²;

R² es alquilo C₁-C₁₀ sustituido con al menos un flúor;

A y B son ambos hidroxí;

5 heterociclilo se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, benzotiazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y morfolinilo;

arilo es fenilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable,

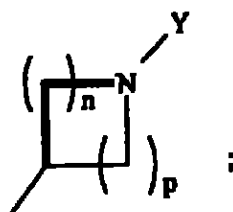
10 su N-óxido, su hidrato o su solvato.

4.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que en la fórmula (I)

W es N;

Q es CH₂;

15 R¹ es hidrógeno;



X se selecciona del grupo que consiste en y (alquilen C₁-C₆)-Y no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en CH₃, CH₃-CH₂, Cl, F, CF₃ y CH₃-O;

n+p es 3 ó 4;

20 Y se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y tienilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, hidroxí, mercapto y CF₃;

T es fluorometilo, trifluorometoximetilo o difluorometoximetilo;

A y B son ambos hidroxí;

25 o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato.

5.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionado del grupo que consiste en:

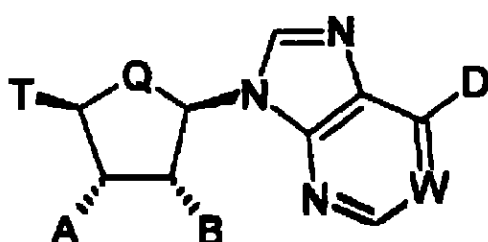
(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(3-clorofenil-1-il)-pirrolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometilciclopentan-1,2-diol;

5 (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[(R)-1-(3-clorotiofen-2-ilmetil)-propilamino]-purin-9-il}-5-fluorometilciclopentan-1,2-diol; y

(1R,2S,3R,5R)-3-{6-[1-(3-clorofenil-1-il)-pirrolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoximetilciclopentan-1,2-diol;

o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato.

6.- Un compuesto según la fórmula general (III)



(III)

en la que:

W es N, N→O o CH;

Q es CH₂ u O;

15 D es halógeno;

T es un resto seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, aril-(alquilenos C₁-C₁₀)- y heterociclil-(alquilenos C₁-C₁₀), estando dicho resto monosustituido con halógeno u OR₂, y dicho resto puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, mercapto, NH₂, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, arilo y heterociclilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ e hidroxilo;

25 R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógenos, alquil(C₁-C₆)-S(O)₂- y (alquil C₁-C₆)tio-C(S)-;

A es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, hidroxilo-(alquilenos C₁-C₁₀)-, alcoxi(C₁-C₁₀)-

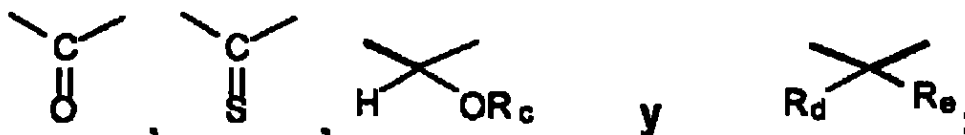
144
140

(alquilenos C₁-C₁₀)- u OR';

B es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, hidroxí-(alquilenos C₁-C₁₀)-, alcoxi(C₁-C₁₀)- (alquilenos C₁-C₁₀)- u OR";

R' y R" se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, aril-(alquilenos C₁-C₆)-, (alquil C₁-C₆)-CO, carbalcoxi, aril-(alquilenos C₁-C₆)-CO- y aril-O-CO-;

en el que A y B son OR' y OR", respectivamente, y R' y R" juntos pueden formar un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



R_c es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R_d y R_e son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos pueden formar un grupo 1,1-cicloalquilo;

heterociclilo es un heterociclo mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

arilo es fenilo, indan-1-ilo, indan-2-ilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato;

con la condición de que, en el caso en que Q es O y D es cloro, T no es metilo monosustituido con halógeno; en el caso en que Q es O, A y B son ambos hidroxí, y D es cloro, T no es alquilo C₁-C₆ sustituido con flúor; en el caso en que Q es O, A y B son ambos hidroxí, y D es cloro, R² no es alquilo C₁-C₆ sustituido con flúor.

7.- Un compuesto según la reivindicación 6, en el que en la fórmula (III)

W es N;

Q es CH₂;

D es cloro o flúor;

T es fluorometilo, trifluorometoximetilo, difluorometoximetilo, CH₃SC(S)-O-CH₂ o CH₃S(O)₂-O-CH₂;

A es OR';

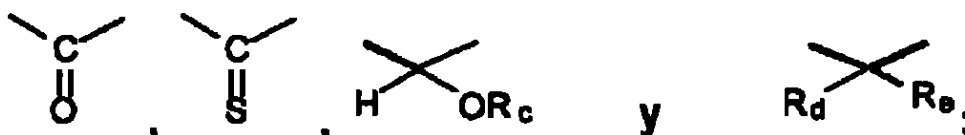
B es OR";

R' y R" son hidrógeno, o R' y R" juntos forman un sustituyente seleccionado del

245

141

grupo que consiste en



R_c es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R_d y R_e son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable,

5 su N-óxido, su hidrato o su solvato.

8.- Un compuesto según la reivindicación 6 ó 7, seleccionado del grupo que consiste en:

6-cloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina,;

10 6-fluoro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina;

6-cloro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-fluorometil-1,2-dihidroxi-ciclopent-3-il)-9H-purina;

6-fluoro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-fluorometil-1,2-dihidroxi-ciclopent-3-il)-9H-purina;

15 6-cloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-trifluorometoximetil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina;

6-fluoro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-trifluorometoximetil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)-9H-purina;

6-cloro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-trifluorometoximetil-1,2-dihidroxiciclopent-3-il)-9H-purina y

20 6-fluoro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-trifluorometoximetil-1,2-dihidroxiciclopent-3-il)-9H-purina, o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato.

9.- Un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato, para su uso como un
25 producto farmacéutico.

10.- El uso de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato, para la fabricación de

un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina, la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, los trastornos lipídicos o la enfermedad cardiovascular, o para proporcionar un efecto antilipolítico.

11.- El uso según la reivindicación 10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina o la diabetes de tipo 2.

12.- Una preparación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o su sal farmacéuticamente aceptable, su profármaco farmacéuticamente aceptable, su N-óxido, su hidrato o su solvato.

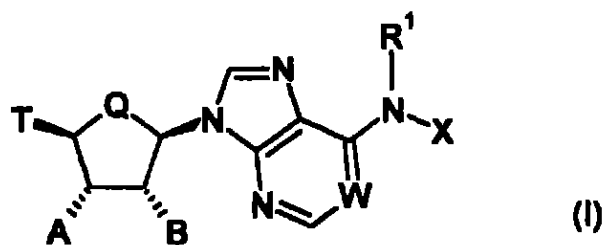
13.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 12, y dicha preparación farmacéutica está en forma de una píldora, comprimido, comprimido lacado, comprimido con un revestimiento de azúcar, comprimido para chupar, gránulo, cápsula, cápsulas de gelatina dura o blanda, disolución acuosa, alcohólica u oleosa, jarabe, emulsión o suspensión, supositorio, disolución para inyección o infusión, ungüento, tintura, crema, loción, polvo, pulverización, sistemas terapéuticos transdérmicos, pulverización nasal, mezcla en aerosol, microcápsula, implante, varilla o parche.

14.- Un método para la síntesis de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y dicho método comprende hacer reaccionar la respectiva 6-cloropurina y/o 6-fluoropurina con una amina apropiada, opcionalmente seguido por una funcionalización del compuesto obtenido de este modo.

147
143

Resumen

La presente invención se refiere a compuestos según la fórmula general (I) en la que R¹, A, B, Q, T, W y X tienen los significados indicados en la descripción.



Estos compuestos son útiles para la fabricación de un medicamento para el
5 tratamiento de la resistencia a la insulina, la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, los trastornos lipídicos o la enfermedad cardiovascular, o para proporcionar un efecto antilipolítico.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) APD61988PC

Box No. I TITLE OF INVENTION

Novel adenosine analogues and their use as pharmaceutical agents

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstr. 50

65926 Frankfurt am Main, DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:

☒ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BIGOT, Antony
13, quar Jules Guesde

94400 Vitry-sur-Seine, FR

This person is:

☐ applicant only

☐ applicant and inventor

☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

ISENBRUCK, Günter
Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn
Patentanwälte
Theodor-Heuss-Anlage 12

68165 Mannheim, DE

Telephone No.

0621/42271-0

Facsimile No.

0621/42271-31

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> STENGELIN, Siegfried Sachsenring 27 65817 Eppstein, DE	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> JÄHNE, Gerhard Seebachstr. 22 65929 Frankfurt am Main, DE	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> HERLING, Andreas Am Walberstück 5 65520 Bad Camberg, DE	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> MÜLLER, Günter Im Haindell 1b 65843 Sulzbach, DE	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> HOCK, Franz Jakob Altstadt 19 64807 Dieburg, DE	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> MYERS, Michael R. 11227 Windemere Boulevard 46038 Fishers, IN, US	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

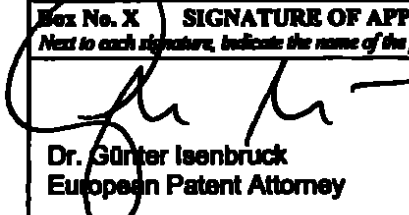
- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☒ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☐ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☒ MG Madagascar | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EE Estonia | ☒ MW Malawi | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☒ ZA South Africa |
| ☒ FI Finland | ☒ MZ Mozambique | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet

- ☒ NI Nicaragua
- ☐
- ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 27/06/2002 27/June/2002	02 014 324.4	EP		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this International application is the receiving Office) identified above as:				
☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box				
* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):				
ISA /				
Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):				
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)		
23/August/2002	02 01 4324	EPO		
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent			:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application			:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 6 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 55 claims : 11 abstract : 1 drawings : Sub-total number of sheets : 73 sequence listings : tables related thereto : (for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below) Total number of sheets : 73 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings: ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: A5524 : 1 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) : 1 7. ☐ translation of international application into (language): : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 11. ☒ other (specify): EPO Form 1010 : 1
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application: English
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).  Dr. Günter Isenbruck European Patent Attorney		

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

PATENT COOPERATION TREATY

56622
184
150

B1	
B2	
B3	
Sekr	
EDV	
Abg.	

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

ISENBRUCK, Günter
ISENBRUCK BÜSL HÜRSCHLER
WICHMANN HUHN
Theodor-Heuss-Anlage 12
D-68165 Mannheim
ALLEMAGNE

ISENBRUCK | Bösl | Hürschler |
Wichmann | Huhn. Patente
Theodor-Heuss-Anlage 12
D-68165 Mannheim

16. Feb. 2004

Frist:
Vorfrist:
WV:

NOTIFICATION OF RECEIPT DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

Date of mailing
(day/month/year) 13-02-2004

Applicant's or agent's file reference APD61988PC/rg		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP03/06749	International filing date (day/month/year) 26/06/2003	Priority date (day/month/year) 27/06/2002	
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

27/01/2004 ✓

2. This date of receipt is:

☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).

☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).

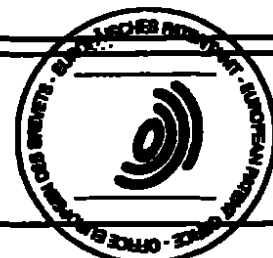
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is after the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, in respect of some Offices, the demand does not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) and the acts for entry into the national phase must therefore be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices). However, in respect of some other Offices, the time limit of 30 months (or later) may nevertheless apply. See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer LODOLO F Tel. (+49-89) 2399-2039
---	---



The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference APD61988PC /rg	
International application No. PCT/EP03/06749	International filing date (day/month/year) June 26, 2003	(Earliest) Priority date (day/month/year) June 27, 2002	
Title of invention Novel adenosine analogues and their use as pharmaceutical agents			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstr. 50 65926 Frankfurt am Main DE		Telephone No.:	
		Facsimile No.:	
		Teleprinter No.:	
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)*

Dr. Günter Isenbruck

Isenbruck Bösl Hörschler
Wichmann Huhn, Patentanwälte
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim, DE

Telephone No.:

0621-42271-0

Facsimile No.:

0621-42271-31

Teleprinter No.:

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description

☐ as originally filed☐ as amended under Article 34

the claims

☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34

the drawings

☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended..

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

153 147

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | |
|--|--------|
| 1. translation of international application : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 : | sheets |
| 5. letter : | sheets |
| 6. other (specify) : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 4. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ separate signed power of attorney | 5. ☐ nucleotide and or amino acid sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 6. ☒ other (specify): Request dated January 27, 2004 |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).



Dr. Günter Isenbruck
European Patent Attorney, (PoA-No. 45524)

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:	
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):	
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.	☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.	
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.	

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:	
-------------------------------	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES**

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

ISENBRUCK, Günter
Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 MannheimIsenbruck | Bösl | Hörschler
Wichmann | Huhn, Patentanwälte
Theodor-Heuss-Anlage 12
D-68165 Mannheim

B1

B2

B3

Schr

EDV

Abg.

Date of mailing (day/month/year)
08 January 2004 (08.01.2004)

19. Jan. 2004

Applicant's or agent's file reference
APD61988PCFrist:
Vorfrist:
WV:**IMPORTANT NOTICE**International application No.
PCT/EP2003/006749International filing date (day/month/year)
26 June 2003 (26.06.2003)Priority date (day/month/year)
27 June 2002 (27.06.2002)

Applicant

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 08 January 2004 (08.01.2004) under No. WO 2004/003002

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gijsbertus Beijer - Carlos Roy

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

PATENT COOPERATION TREATY

1879 155

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

To:

ISENBRUCK, Günter
Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim
Germany

B1	
B2	
B3	
Sele	☒
EDV	
Abg.	

(PCT Rule 61.3) Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn
Theodor-Heuss-Anlage 12
D-68165 Mannheim

Date of mailing (day/month/year)

16 March 2004 (16.03.2004)

23 März 2004

Applicant's or agent's file reference

APD61988PC

Vorlist:

WV:

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/EP2003/006749

International filing date (day/month/year)

26 June 2003 (26.06.2003)

Priority date (day/month/year)

27 June 2002 (27.06.2002)

Applicant

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

National : BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NI, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer:

Katty CASTILLO (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 9223

PATENT COOPERATION TREATY

160
156

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:	ISENBRUCK, Günter Isenbruck, Günter Huhn Theodor-Haus-Anlage 12 D-68165 Mannheim Germany
Frist:	29. Aug. 2003
Vordr:	
WV:	

IMPORTANT NOTIFICATION

Date of mailing (day/month/year) 21 August 2003 (21.08.03)	B1 B2 B3	International filing date (day/month/year) 26 June 2003 (26.06.03)
Applicant's or agent's file reference APD61988PC	Sekr	Priority date (day/month/year) 27 June 2002 (27.06.02)
International application No. PCT/EP03/06749	EDV Abg.	
International publication date (day/month/year) Not yet published		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

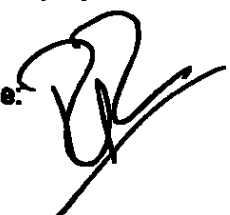
1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
27 June 2002 (27.06.02)	02 014 324.4	EP	04 Augu 2003 (04.08.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Leslie BARRIOS (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8716
--	---

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: 

Fecha:

162 158



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RETREPO
Apoderado(a)
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Oficio N°
11011

ASUNTO:

Radicación N°	04-128524
Solicitud internacional	PCT/EP2003/006749
Fecha inicio fase nacional	27/01/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

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

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

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

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

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

202044

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