

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03941975 00000000
Fecha (AMB) 2002-05-16 16:01:05
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios. 91

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35

Nacionalidad o Domicilio: CH-4056 Basilea
Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: +41612411114 Fax: +41612275332

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.E. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección Cra 11A No 94 76 (Of 305)

Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889

E mail tm.patent@escobarunbe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39 779 452T P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/13378

Fecha: Noviembre 19, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/42298 A1

Fecha: Mayo 30, 2002

6 TÍTULO (54)

AMINOTIAZOLES Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE
ADENOSINA

7 Clasificación Internacional (51)

C 07 D 417/04, A 61K 31/427

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
REINO UNIDO

(32) Fecha

Noviembre 21, 2000

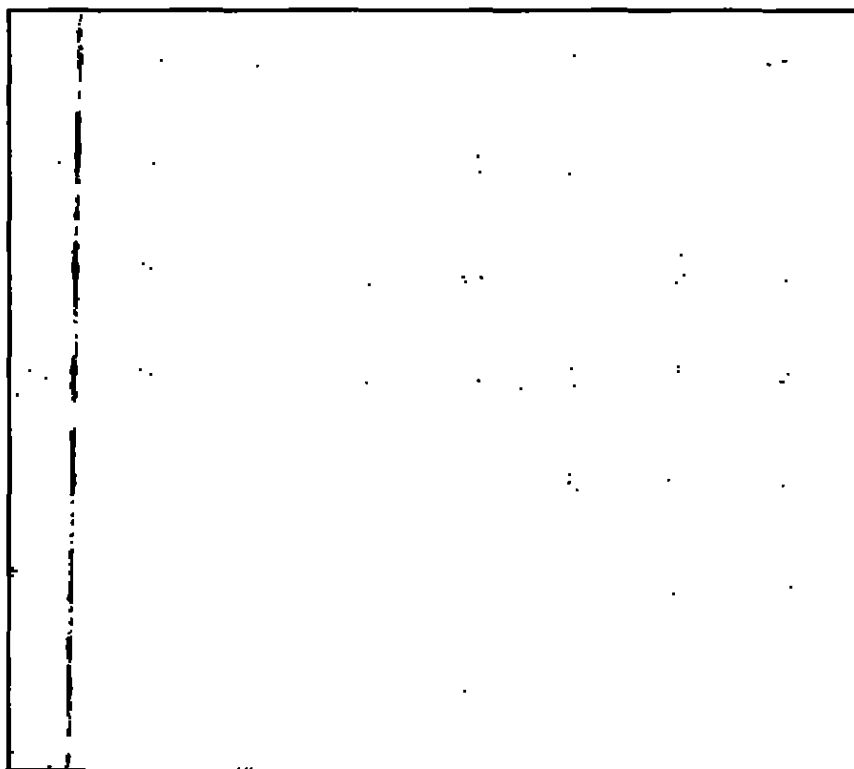
(31) Numero de Solicitud
0028383 8

9 Comprobante de pago No. 03-29.140

Fecha: Abril 28, 2002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ 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 de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

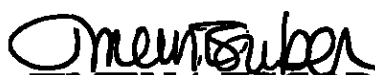
C.C. 39.779.452 DE Usaquén . T.P. 68.228

As: 2556 FCT

ANEXOS**INVENTORES**

1.) **NEIL JOHN PRESS**
(West Sussex RH12 5AB, Reino Unido);
2.) **ROGER JOHN TAYLOR**
(West Sussex RH12 5AB, Reino Unido).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH -4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"AMINOTIAZOLES Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ADENOSINA"**.
Clase: C 07


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 03041095 00000000
 Fecha (MD): 2003-03-16 16:01:05
 Folios: 91
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 29,140
 FECHA : ABRIL 28 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6485005	25/04/2003	2,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only	
PCT/EP 0 1 / 1 3 3 7 8	
International Application No.	
(19. 11. 2001)	19 NOV 2001
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE	
PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 4 -31655A/HO 36	

Box No. I TITLE OF INVENTION Organic Compounds	
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.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
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.)	
Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	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: AT	State (that is, country) of residence: AT
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.)	
BECKER, Konrad Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 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)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

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.)

PRESS, Nell John
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road, Horsham
West Sussex RH12 5AB
GB

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:
GB

State (that is, country) of residence:
GB

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: (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.)

TAYLOR, Roger John
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road, Horsham
West Sussex RH12 5AB
GB

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:
GB

State (that is, country) of residence:
GB

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: (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.)

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

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.)

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 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, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ 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, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, 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, 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, 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 | ☒ GE Georgia | ☐ MW Malawi |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ GH Ghana | ☒ MX Mexico |
| ☒ AL Albania | ☐ GM Gambia | ☐ MZ Mozambique |
| ☒ AM Armenia | ☒ HR Croatia | ☒ NO Norway |
| ☒ AT Austria | ☒ HU Hungary | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AU Australia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japan | |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ CA Canada | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CO Colombia | ☐ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DE Germany | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Denmark | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DZ Algeria | | |
| ☒ EE Estonia | ☐ MG Madagascar | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB United Kingdom | | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | | ☒ ZW Zimbabwe |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--|---|--------------------------|
| ☒ EC Ecuador | ☒ OM Oman | ☐ |
| ☒ PH Philippines | ☐ TN Tunisia (from 10 Dec. 01) | ☐ |

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 these 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.)

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. 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;

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

- (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

- (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificates of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

- (vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

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	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 21 November 2000 (21.11.00)	0028383.8	GB		
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)

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		10											
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px;">request (including declaration sheets)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">6</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">description (excluding sequence listing part)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">27</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">claims</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">8</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">abstract</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">drawings</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">0</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Sub-total number of sheets</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">42</td> </tr> </table> sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below)	request (including declaration sheets)	6	description (excluding sequence listing part)	27	claims	8	abstract	1	drawings	0	Sub-total number of sheets	42	0
request (including declaration sheets)	6												
description (excluding sequence listing part)	27												
claims	8												
abstract	1												
drawings	0												
Sub-total number of sheets	42												
Total number of sheets	42												
1. ☒ fee calculation sheet	1												
2. ☒ original separate power of attorney	1												
3. ☐ original general power of attorney													
4. ☒ copy of general power of attorney, reference number, if any: AV.38671 + 37586	2												
5. ☐ statement explaining lack of signature													
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	1												
7. ☐ translation of international application into (language):													
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material													
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))													
(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 (b)(ii) 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 listing part mentioned in left column													
10. ☐ other (specify):													
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 <i>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).</i>													
In the name of the applicants The representative K. Becker BECKER, Konrad, AV 38671 + 37586													

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 19 NOV 2001 (19. 11. 01)	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:

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 May 2002 (30.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/42298 A1(51) International Patent Classification: C07D 417/04,
417/14, A61K 31/437, 31/4439, 31/498, A61P 11/00Centre, Wimbleshurst Road, Horsham, West Sussex RH12
5AB (GB).

(21) International Application Number: PCT/EP01/13378

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate In-
tellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH-4002
Basel (CH).

(22) International Filing Date:

19 November 2001 (19.11.2001)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0028383.8

21 November 2000 (21.11.2000)

GB

(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,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZW.(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

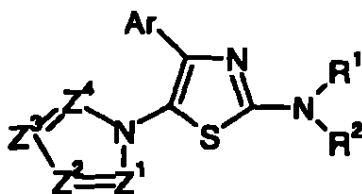
Published:

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PRESS, Neil, John
[GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimb-
lehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB). TAY-
LOR, Roger, John [GB/GB]; Novartis Horsham ResearchFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMINOTHIADIAZOLES AND THEIR USE AS ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I) in free or salt form, where A is a C₆-C₁₂ monovalent aromatic group. R¹ is hydrogen, phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, cyano, hydroxy, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl or acyloxy, or a 5- or 6- membered monovalent heterocyclic group. R² is hydrogen, C₁-C₆-alkyl, acyl or CON(R³)R⁴, provided that R² is C₁-C₆-alkyl, acyl or CON(R³)R⁴ when R¹ is hydrogen, R³ and R⁴ are each independently hydrogen, or C₁-C₆-alkyl, together with the nitrogen atom to which they are attached denote a 5- or 6- membered heterocyclic group, and Z¹, Z²,

Z³ and Z⁴ are each independently N or CR⁵, at least one of them being CR⁵, and R⁵ is hydrogen, C₁-C₆-alkyl or C₁-C₆-alkoxy. The compounds are useful as adenosine receptor antagonists, particularly in the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases.

WO 02/42298 A1

PATENT COOPERATION TRÉATY

18.06.2002
4-31655A/HO 36
Craig McLean

VT
PCT
EP01/13378

12
RECEIVED 19 APR 2002

From the INTERNAT

PCT

To:
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Becker, Konrad
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

NOTIFICATION OF THE RECEIPT OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

18 April 2002

(PCT Rule 44.1)

APPL.	AI/O	F/L	PS/T

Date of mailing
(day/month/year)

18/04/2002

Applicant's or agent's file reference

4-31655A/HO 36

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 01/13378

International filing date
(day/month/year)

19/11/2001

Applicant

NOVARTIS AG

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.36

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 80bis.1 and 80bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Eva Bleijs

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

• Letter (Section 285(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT CO OPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-31655A/HO 36	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 01/13378	International filing date (day/month/year) 19/11/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/11/2000
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

AMINOTHIAZOLES AND THEIR USE AS ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/13378

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/04 C07D417/14 A61K31/427 A61K31/4439 A61K31/498
A61P11/00

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 C07D A61K A61P

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 64418 A (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH) 16 December 1999 (1999-12-16) cited in the application the whole document	1, 13
A	EP 0 411 718 A (SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V.) 6 February 1991 (1991-02-06) example 3	1

☐ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2002

Date of mailing of the international search report

18/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/13378

17

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9964418	A	16-12-1999	AU	4506399 A	30-12-1999
			WO	9964418 A1	16-12-1999
EP 411718	A	06-02-1991	EP	0411718 A2	06-02-1991
			JP	3081268 A	05-04-1991
			US	5332753 A	26-07-1994



Scan request

D NOT use staples!

Please forward to

PHOENIX SCANNING

CENTRAL UNIT RECEIVING SECTION

**The attached document should be indexed and scanned for PHOENIX
with number**

XS SA389540 10 MA

DocCode ABSTMOD

Group PCTISA

Sent by : Eva Bleijs

Date request : 09/04/2002

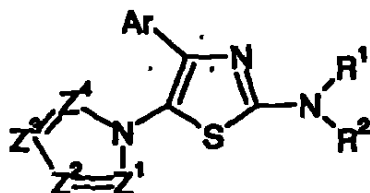
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/13378

Box ■ TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

Compounds of formula



In free or salt form, where

Ar is a C₆-C₁₆ monovalent aromatic group,

R¹ is hydrogen, phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, cyano, hydroxy, C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-haloalkyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl or acyloxy, or a 5- or 6- membered monovalent heterocyclic group,

R² is hydrogen, C₁-C₈-alkyl, acyl or -CON(R³)R⁴, provided that R² is C₁-C₈-alkyl, acyl or -CON(R³)R⁴ when R¹ is hydrogen,

R³ and R⁴ are each independently hydrogen or C₁-C₈-alkyl, together with the nitrogen atom to which they are attached denote a 5- or 6- membered heterocyclic group, and

Z¹, Z², Z³ and Z⁴ are each independently N or CR⁵, at least one of them being CR⁵, and R⁵ is hydrogen, C₁-C₈-alkyl or C₁-C₈-alkoxy.

The compounds are useful as adenosine receptor antagonists, particularly in the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases.

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/ _____

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 4-31655A/HO 36	
International application No. PCT/EP 01/13378	International filing date (day/month/year) 19. November 2001 (19.11.01)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 21. November 2000 (21.11.00)	
Title of invention AMINOTHIAZOLES AND THEIR USE AS ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS	
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.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11
	Facsimile No. +4161 322 75 32
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
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.) Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
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.) PRESS, Neil John Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB GB	
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Continuation of Box No. II APPLICANT(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.</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.)</i> TAYLOR, Roger John Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB GB	
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
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.)</i>	
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
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.)</i>	
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
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.)</i>	
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.	

Sheet No. 3.

International application No.
PCT/EP 01/13378**Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**The 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.)*GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

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.**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:

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

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

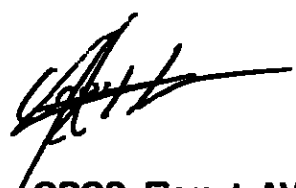
The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): copy of general sub-authorisation |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

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).

In the name of the applicants
The representative



06.05.2002

GROS, Florent AV 36671 + 37586

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:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 01/13378		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 4-31655A/HO 36		Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		EUR 1530.-	P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)		EUR 159.-	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR 1689.-	
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash		
☐ cheque	☐ revenue stamps		
☐ postal money order	☐ coupons		
☐ bank draft	☐ other (specify):		
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ EP	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No.: 2811 0031	
		Date: 06.05.2002	
		Name: Novartis AG	
		Signature: <i>[Handwritten Signature]</i>	

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente 4-31655A/HO 36	Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416) PARA PROSEGUIR	
No. Solicitud Internacional PCT/EP 01/13378	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 19/11/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21/11/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D417/04		
Solicitante NOVARTIS AG		

1. Este examen preliminar Internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36. 2. Este INFORME consiste de un total de 2 páginas, incluyendo esta hoja. ___ Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT). Estos anexos consisten en un total de ___ hojas.
3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. <u> X </u> Base del Informe II. ___ Prioridad III. ___ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV. ___ Falta de unidad de invención V. <u> X </u> Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI. ___ Ciertos documentos citados VII. ___ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. ___ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 08/05/2002	Fecha en que se completó este informe 27/06/2002
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar Internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado VERHULST W Teléfono: +49 89 2399 2828

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**Solicitud internacional No. PCT/EP 01/13378

I. BASE DEL INFORME

La base de este informe del examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

V. Declaración motivada bajo la Regla 66.2 (a) (ii) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en las reivindicaciones cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, aparenta ser novedosa, tener nivel inventivo y ser aplicable industrialmente..

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED 4 JUL 2002

P + TM Dept.

- 4. Juli 2002

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

APPL M/D F/L PS/TS

Kopien:

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 02/07/2002

Applicant's or agent's file reference

4-31655A/HO 36

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 01/ 13378

International filing date (day/month/year)

19/11/2001

Priority date (day/month/year)

21/11/2000

Applicant

NOVARTIS AG

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/

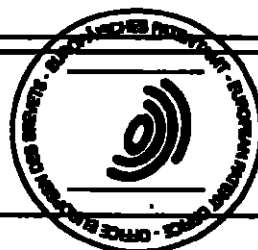


European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

CARDENAS C E

Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/416 (July 1992) P20473

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-31655A/HO 36	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP 01/ 13378	International filing date (day/month/year) 19/11/2001	Priority date (day/month/year) 21/11/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D417/04		
Applicant NOVARTIS AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08/05/2002	Date of completion of this report 27/06/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

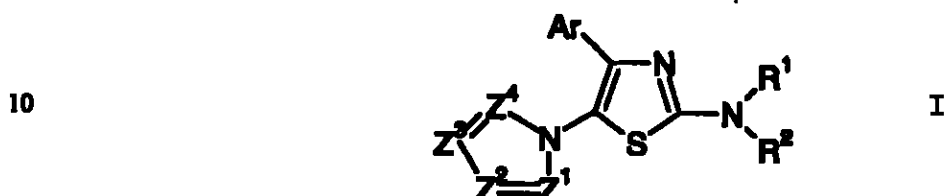
V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

AMINOTIAZOLES Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE
ADENOSINA

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos, a
5 su preparación, y a su uso como productos farmacéuticos.

En un aspecto, la presente invención proporciona
compuestos de la fórmula:



en forma libre o de sal, en donde:

Ar es un grupo aromático monovalente de 6 a 15
15 átomos de carbono,

R¹ es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido
por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de
halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de
20 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-
alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o acilóxido, o un grupo
heterocíclico monovalente de 5 ó 6 miembros,

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono, acilo, o -CON(R³)R⁴, en el entendido de que R² es
25 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, acilo, ó -CON(R³)R⁴,

cuando R^1 es hidrógeno,

R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos denotan un grupo
5 heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 son cada uno independientemente N ó CR^5 , siendo cuando menos uno de ellos CR^5 , y

R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono.

10 Los términos utilizados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

"alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que puede ser, por
15 ejemplo, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo recto o ramificado, hexilo recto o ramificado, heptilo recto o ramificado, u octilo recto o ramificado. De preferencia, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono es alquilo de
20 1 a 4 átomos de carbono.

"Alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que puede ser, por
ejemplo, metóxilo, etóxilo, propóxilo normal, isopropóxilo,
25 butóxilo normal, isobutóxilo, butóxilo secundario, butóxilo

terciario, pentoxilo recto o ramificado, hexiloxilo recto o ramificado, heptiloxilo recto o ramificado, u octiloxilo recto o ramificado. De preferencia, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5 "Haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente en la presente, sustituido por uno o más átomos de halógeno, de preferencia 1, 2, ó 3 átomos de halógeno, de preferencia átomos de flúor
10 o cloro. De preferencia, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por 1, 2, ó 3 átomos de flúor o cloro.

 "Alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota
15 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente en la presente, sustituido por alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente en la presente.

 "Alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1
20 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente en la presente, sustituido por alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente en la presente.

25 "Alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono",

"haloalquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono", y "alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utilizan en la presente, denotan alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, respectivamente como se definieron anteriormente en la presente, unidos por un átomo de carbono con un grupo carbonilo.

"Acilo", como se utiliza en la presente, denota alquilcarbonilo, por ejemplo alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde alquilo de 1 a 8 átomos de carbono puede ser uno de los grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono mencionados anteriormente en la presente, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilcarbonilo, por ejemplo cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo; heterociclilcarbonilo de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más, de preferencia uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre en el anillo, tal como furilcarbonilo, metiltienilcarbonilo, o piridilcarbonilo; arilcarbonilo, por ejemplo arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, tal como benzoílo; o aralquilcarbonilo, por ejemplo arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, tal como bencilcarbonilo o

feniletilcarbonilo.

"Aciloxilo", como se utiliza en la presente, denota alquilcarboniloxilo, por ejemplo alquilcarboniloxilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde alquilo de 1 a 8 átomos de carbono puede ser uno de los grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono mencionados anteriormente en la presente, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilcarboniloxilo, por ejemplo cicloalquilcarboniloxilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo; heterociclilcarboniloxilo de 5 ó 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre en el anillo, tal como furilcarboniloxilo o piridilcarboniloxilo; arilcarboniloxilo, por ejemplo arilcarboniloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, tal como benzoiloxilo; o aralquilcarboniloxilo, por ejemplo arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxilo, tal como bencilcarboniloxilo o feniletilcarboniloxilo. De preferencia, aciloxilo es alquilcarboniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Halógeno", como se utiliza en la presente, puede ser flúor, cloro, bromo, o yodo; de preferencia es flúor o cloro.

Ar puede ser, por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o Ar puede ser naftilo. Ar es de preferencia fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia ~~meta~~ o ~~para~~ para el anillo de tiazol indicado.

R¹ puede ser, por ejemplo, hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, carboxilo, alcóxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alquilcarbonilóxido de 1 a 8 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico monovalente de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2, ó 3 heteroátomos del anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, tal como pirrolilo, triazolilo, piridilo, oxopiridilo, piperidilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piperazinilo, morfolinilo, furilo, piranilo, tienilo, o tiazolilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-alcóxido de 1

a 8 átomos de carbono. De preferencia, R^1 es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido por ciano o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo N-heterocíclico monovalente de seis miembros, de preferencia un grupo heteroaromático, especialmente piridilo, alquilpiridilo de 1 a 4 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)piridilo, alcoxipiridilo de 1 a 4 átomos de carbono, pirazinilo, alquilpirazinilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxipirazinilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-pirazinilo.

R^2 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, formilo, alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilcarbonilo, en donde la fracción de fenilo está opcionalmente sustituida por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono; heterociclilcarbonilo, en donde el grupo heterociclilo es de 5 ó 6 miembros, y tiene uno o más, de preferencia uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un grupo $-\text{CON}(R^3)R^4$. De preferencia, R^2 es hidrógeno, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilcarbonilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por alcoxilo de 1 a 8 átomos de

carbono, o heterociclicarbonilo, en donde el grupo heterociclico es de 5 ó 6 miembros, y tiene un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, tal como furilcarbonilo, tetrahidrofurilcarbonilo, 5 alquilfurilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, tienilcarbonilo, alquiltienilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, N-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)pirrolilcarbonilo, y piridilcarbonilo.

Cuando están presentes, R^3 y R^4 pueden ser cada uno 10 independientemente, por ejemplo, hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos pueden denotar un grupo heterociclico de 5 miembros, tal como pirrolilo o pirrolidinilo, o un grupo heterociclico de 6 miembros, tal como piridilo, piperidilo, 15 piperazinilo, o morfolinilo. De preferencia R^3 y R^4 , cuando están presentes, son cada uno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, especialmente metilo, o junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos denotan un grupo heterociclico de 6 miembros, especialmente piridilo.

20 Cuando dos o más de Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 denotan CR^5 , los grupos CR^5 pueden ser iguales o diferentes. De preferencia, R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. De preferencia, Z^1 y Z^3 denotan cada uno N, y Z^2 y Z^4 denotan cada uno independientemente CR^5 , o Z^2 denota N y Z^1 , Z^3 , y Z^4 25 denotan cada uno independientemente CR^5 , en donde R^5 es

hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En las modalidades especialmente preferidas, Z^1 y Z^3 denotan cada uno N, y Z^2 y Z^4 denotan cada uno CH, ó Z^1 denota CR^5 cuando R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, Z^2 denota N, y Z^3 y Z^4 denotan cada uno CH.

Los compuestos preferidos de la fórmula I en forma libre o de sal, son aquéllos en donde:

Ar es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o ciano,

R^1 es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido por ciano o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo N-heterocíclico monovalente de seis miembros,

R^2 es hidrógeno, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilcarbonilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, o heterociclilcarbonilo, en donde el grupo heterociclilo es de 5 ó 6 miembros, y tiene uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y

cualquiera de Z^1 y Z^3 denotan cada uno N, y Z^2 y Z^4 denotan cada uno CH, o Z^1 denota CR^5 en donde R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, Z^2 denota N, y Z^3 y Z^4 denotan cada uno CH.

Los compuestos preferidos adicionales de la fórmula I en forma libre o de sal son aquéllos en donde:

Ar es fenilo sustituido por halógeno o ciano, ~~meta~~
o ~~para~~ para el anillo de tiazol indicado,

R¹ es un grupo N-heterocíclico monovalente de seis
miembros,

5 R² es hidrógeno, y

cualquiera de Z¹ y Z³ denotan cada uno N, y Z² y Z⁴
denotan cada uno CH, o Z¹ denota CR⁵ en donde R⁵ es hidrógeno
o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, Z² denota N, y Z³ y Z⁴
denotan cada uno CH.

10 Otros compuestos preferidos adicionales de la
fórmula I en forma libre o de sal, son aquéllos en donde:

Ar es fenilo sustituido por halógeno o ciano, ~~meta~~
o ~~para~~ para el anillo de tiazol indicado,

R¹ es hidrógeno,

15 R² es fenilcarbonilo, en donde fenilo está
opcionalmente sustituido por alcóxido de 1 a 4 átomos de
carbono, o heterociclilcarbonilo, en donde el grupo
heterociclilo es de 5 ó 6 miembros, y tiene un heteroátomo
del anillo seleccionado a partir de oxígeno y azufre, y

20 cualquiera de Z¹ y Z³ denotan cada uno N, y Z² y Z⁴
denotan cada uno CH, ó Z¹ denota CR⁵ en donde R⁵ es hidrógeno
o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, Z² denota N, y Z³ y Z⁴
denotan cada uno CH.

Los compuestos específicos especialmente preferidos
25 de la fórmula I, son aquéllos descritos posteriormente en la

presente, en los Ejemplos.

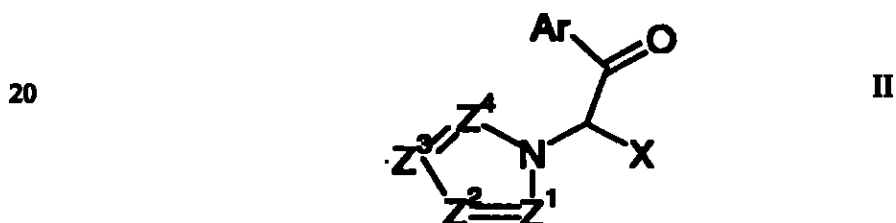
Los compuestos representados por la fórmula I son capaces de formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I incluyen aquéllas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo los ácidos halohídricos, tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y de los ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, y ácido butírico, hidroxiaácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, o ácido málico, de los ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maleico ó ácido succínico, de los ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético, o ácido trifenilacético, de los hidroxiaácidos aromáticos, tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico, o ácido 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico, y de los ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico o ácido bencensulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos de formación de sal conocidos.

Los compuestos de la fórmula I que contienen grupos

ácidos, por ejemplo carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables, tales como aquéllas bien conocidas en la técnica; las sales adecuadas incluyen sales de metales, en particular sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio, o sales con amoniaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, o bases heterocíclicas, tales como etanolaminas, bencilaminas, o piridina. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos de formación de sal conocidos.

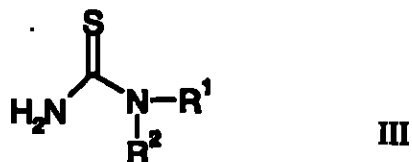
La invención proporciona, en otro aspecto, un método para preparar un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal, el cual comprende:

- (i) (A) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



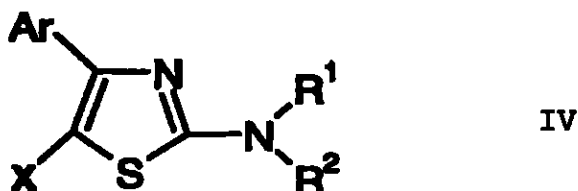
en la forma de una sal, por ejemplo una sal de halohidrato del mismo, en donde Ar, Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 son como se definieron anteriormente en la presente, y X es halógeno,

de preferencia bromo o yodo, con un compuesto de la fórmula:



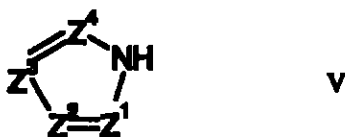
5 en donde R¹ es renlio opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-
10 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y aciloxilo, ó R² es un grupo heterocíclico monovalente de 5 ó 6 miembros, y R² es H o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o

(B) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido o
15 un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



20

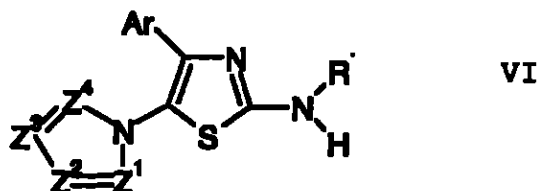
en donde Ar, R¹, R², y X son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de la fórmula:



25

en donde Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 son como se definen anteriormente en la presente, o

(C) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^2 es acilo ó $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{R}^4$, hacer
5 reaccionar un compuesto de la fórmula:



10 en donde Ar, R^1 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 son como se definen anteriormente en la presente, con, respectivamente, un derivado acilante de un ácido carboxílico, por ejemplo el anhídrido o el cloruro de ácido del mismo, o con un compuesto de la fórmula $\text{Cl}-\text{CON}(\text{R}^3)\text{R}^4$, en donde R^3 y R^4 son como se
15 definen anteriormente en la presente, y

(ii) recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o de sal.

La variante del proceso (A) se puede realizar en un solvente orgánico, por ejemplo un alcohol, tal como etanol, o
20 una base terciaria, tal como piridina. Las temperaturas de reacción adecuadas son temperaturas elevadas, por ejemplo desde 50°C hasta la temperatura de reflujo del solvente.

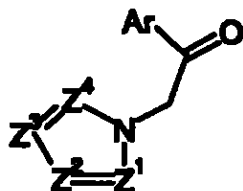
La variante del proceso (B) se puede realizar utilizando procedimientos conocidos, por ejemplo mediante el
25 calentamiento de los reactivos, opcionalmente en un solvente

inerte. Las temperaturas de reacción adecuadas son, por ejemplo, de 80°C a 160°C.

La variante del proceso (C) se puede realizar utilizando procedimientos conocidos para la reacción de
5 aminas con agentes acilantes.

Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula:

10



VII

en donde Ar, Z¹, Z², Z³, y Z⁴ son como se definen anteriormente en la presente, con halógeno X₂, de preferencia
15 bromo. Esta halogenación se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos para la alfa-halogenación de cetonas, o de una manera análoga, por ejemplo como se describe posteriormente en la presente en los Ejemplos. Esta reacción se puede realizar *in situ* en la presencia del
20 compuesto de la fórmula III con el que se vaya a hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II para formar un compuesto de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula III son tioureas, que son conocidas o se pueden obtener mediante procedimientos
25 conocidos. Por ejemplo, se pueden preparar mediante la

reacción de un compuesto de la fórmula:

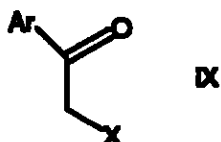


5

en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, con isotiocianato de benzoílo, y se hidroliza el producto resultante, por ejemplo con NaOH acuoso, para reemplazar el grupo benzoílo por halógeno. La reacción con isotiocianato de benzoílo se puede realizar en un solvente orgánico, por ejemplo un alcohol, tal como etanol. Las temperaturas de reacción adecuadas son desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente, convenientemente de 35°C a 45°C. La hidrólisis se puede efectuar a temperatura elevada, por ejemplo desde 70°C hasta la temperatura de reflujo, convenientemente a la temperatura de reflujo.

Los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula:

20



en donde Ar y X son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de la fórmula III, por ejemplo utilizando procedimientos conocidos, tales como los

25

descritos anteriormente en la presente para las reacciones de los compuestos de las fórmulas II y III, y bromar el aminotiazol resultante, por ejemplo utilizando procedimientos conocidos o variantes de los mismos, por ejemplo como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula V son compuestos conocidos que están comercialmente disponibles, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos. Los compuestos de la fórmula VI se pueden preparar mediante la variante del proceso (A) ó (B) como se describe anteriormente. Los compuestos de la fórmula VII se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula IX con el derivado sódico de un compuesto de la fórmula V, por ejemplo utilizando un procedimiento conocido, tal como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos. Los compuestos de las fórmulas VIII y IX son conocidos, o se pueden obtener mediante procedimientos conocidos, tal como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como productos farmacéuticos. En particular, exhiben inhibición de la activación del receptor de adenosina A2b, es decir, actúan como antagonistas del receptor A2b. Más aún, en general inhiben selectivamente la activación del receptor A2b sobre los receptores de adenosina A1 y A2a. Sus propiedades

inhibidoras se pueden demostrar en los siguientes procedimientos de prueba:

Ensayo del Gen Reportero del Receptor de Adenosina A2b

5 a) Cultivo de la Línea Celular de Ovario de Hámster Chino (CHO) A2b

Las células CHO transfectadas con un plásmido reportero que expresa luciferasa (pCRE-LUCI), y con un plásmido que lleva el gen estructural del receptor de adenosina A2b humano (pA2bRCV), se cultivan rutinariamente en un Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) - complementado con el 10 por ciento por volumen/volumen de suero fetal de becerro (FCS), L-glutamina 2 mM, 0.4 miligramos/mililitro de L-prolina, selenita de sodio 1 nM, 10 0.5 miligramos/mililitro de higromicina B, y 1 miligramo/mililitro de geneticina - a 37°C, con el 5 por ciento de CO₂ y humedad del 100 por ciento. Las células se dejan crecer hasta la confluencia durante 4 a 5 días. Las células obtenidas se pasan utilizando tripsina/EDTA, y se 15 separan en una proporción de 1 en 5.

b) Preparación de las Células para el Ensayo

Antes del ensayo, las células CHO-A2b se aplican a placas de cultivo de tejido View Plate de 96 pozos (Packard) a una densidad de 50,000 células por pozo en 50 microlitros 25 de DMEM, y las placas se incuban a 37°C, con el 5 por ciento

de CO₂ y humedad del 100 por ciento.

c) Preparación de los Compuestos de Referencia y de Prueba

Se preparan soluciones 10 mM del compuesto de referencia, Xantina-Amina Cogener (XAC), y el compuesto de prueba en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Las soluciones se diluyen adicionalmente con sulfóxido de dimetilo hasta 100 μ M, y luego se diluyen hasta 10 μ M, y finalmente hasta 250 nM ó 2.5 μ M con Regulador de Ensayo (Medio de cultivo de tejido exento de Rojo de Fenol DMEM complementado con Rolipram 10 μ M y 10 unidades/mililitro de adenosina-desaminasa (ADA)). Las soluciones resultantes (40 microlitros) se agregan a las células en los pozos apropiados, siendo la concentración final por pozo de 100 mM ó de 1 μ M, y las placas se incuban a 37°C, con el 5 por ciento de CO₂ y humedad del 100 por ciento.

d) Ensayo de Gen Reportero de Luciferasa

Se prepara 5'-N-etilcarboxamidoadenosina (NECA), un agonista de adenosina A2b, como una solución 10 nM en sulfóxido de dimetilo, y luego se diluye hasta 100 μ M con Regulador de Ensayo. Esta solución se diluye en serie en Regulador de Ensayo, para dar una serie de 10 concentraciones de NECA desde 100 hasta 0.01 μ M. Se agregan porciones de 10 microlitros de las soluciones de NECA resultantes a las mezclas de células CHO-A2b, y se preparan los compuestos de referencia o de prueba como se describe anteriormente (se

incubaban previamente durante 30 minutos), siendo las concentraciones finales desde 10 hasta 0.0005 μM por pozo. Las células se incuban a 37°C, con el 5 por ciento de CO_2 y humedad del 100 por ciento durante 3 horas, para inducir la liberación de cAMP, que luego se enlaza a la proteína de enlace de cAMP (CBP), y el complejo resultante interactúa con el plásmido reportero para expresar la Luciferasa. Se agregan 100 microlitros de Steady-Glo, un sustrato de ensayo de Luciferasa de Promega, a todos los pozos, para lisar las células y generar luminiscencia en proporción a la cantidad de luciferasa producida. Las placas se dejan durante un mínimo de 5 minutos antes de leerse en el programa de luminiscencia de un contador de cintilación de microplacas Topcount NXT (ex Packard). Se grafican las curvas de concentración-respuesta a partir de los datos de luminiscencia utilizando el software Activitybase, y se calculan los valores K_B para los antagonistas bajo prueba a partir de los cambios de la curva en una concentración particular ($K_B = [\text{antagonista}] / (\text{proporción de concentración} - 1)$).

Los compuestos de los Ejemplos que se encuentran más adelante en la presente tienen valores K_B menores de 300 nM en el ensayo del gen reportero. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 12, 15, 16, 17, 27, 35, 36, y 38, tienen valores K_B de 31nM, 20nM, 24nM, 26.5nM, 10nM, 4nM,

17nM, y 12nM, respectivamente.

En general, los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable también exhiben inhibición de la activación del receptor de adenosina A3, que se puede demostrar en el ensayo del receptor de adenosina A3 descrito en la Publicación Internacional Número WO 99/64418. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 7, 27, 30, 31, 34, 35, y 38, tienen valores K_i de 24nM, 16nM, 22nM, 11.5nM, 11nM, 10nM, y 4nM en este ensayo.

Considerando su inhibición de la activación del receptor de adenosina A2b, y en general su inhibición de la activación del receptor de adenosina A3, los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, referidos alternativamente posteriormente en la presente como los agentes de la invención, son útiles en el tratamiento de condiciones que sean mediadas por la activación del receptor de adenosina A2b o el receptor de adenosina A3, en particular condiciones inflamatorias o alérgicas. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

De acuerdo con lo anterior, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, que dan como resultado, por ejemplo, una reducción del daño del tejido, inflamación de las vías respiratorias,

hiperreactividad bronquial, remodelación, o progreso de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, 5 incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico), asma ligero, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, y asma inducido en seguida de infección bacteriana. También se debe entender que el tratamiento de 10 asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo menores de 4 ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo, y sean diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una categoría de paciente establecida de gran preocupación médica y ahora con frecuencia identificada como asmáticos 15 incipientes o de fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de bebé jadeante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del 20 ataque sintomático, por ejemplo del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar, o mejor hiperreactividad de las vías respiratorias. Además se puede evidenciar por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para 25 restringir o abortar el ataque sintomático cuando ocurra, por

ejemplo anti-inflamatoria (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma puede ser aparente en particular en sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un
5 síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente las 4 a las 6 A.M., es decir, en un tiempo por lo regular sustancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática previamente
10 administrada.

Otras enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS),
15 enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de las vías respiratorias, o del pulmón (COPD, COAD ó COLD), incluyendo bronquitis crónica o dispnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia de fármaco, en
20 particular otra terapia de fármaco inhalado. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, croupus, crónica, o ftinoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías
25 respiratorias a las que es aplicable la presente invención

incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, con frecuencia acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de
5 polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, y bisinosis.

Considerando su actividad anti-inflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de
10 eosinófilos, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de desórdenes relacionados con eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular desórdenes relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que involucren infiltración eosinofílica mórbida de
15 los tejidos pulmonares), incluyendo hipereosinofilia en lo que afecta a las vías respiratorias y/o a los pulmones, así como, por ejemplo, desórdenes de las vías respiratorias relacionados con los eosinófilos a consecuencia o concomitantes al síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica,
20 infestación parasítica (en particular de metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliartritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, y desórdenes relacionados con los eosinófilos que afectan a las vías
25 respiratorias, ocasionados por reacción a fármacos.

Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforma, 5 dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, angitis de hipersensibilidad, urticaria, penfigoide buloso, lupus eritematoso, pemfigo, epidermólisis bulosa adquirida, y otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Los agentes de la invención también se pueden 10 utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, en particular enfermedades o condiciones que tengan un componente inflamatorio, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades y condiciones del ojo, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca, y conjuntivitis 15 vernal, enfermedades que afectan a la nariz, incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en donde estén implicadas reacciones autoinmunes, o que tenga un componente o etiología autoinmune, incluyendo desórdenes hematológicos autoinmunes (por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplástica, 20 anemia de glóbulos rojos puros, y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, prurito idiopático, enfermedad inflamatoria 25 del intestino autoinmune (por ejemplo colitis ulcerativa y

enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveitis (anterior y posterior),
5 queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática, y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo).

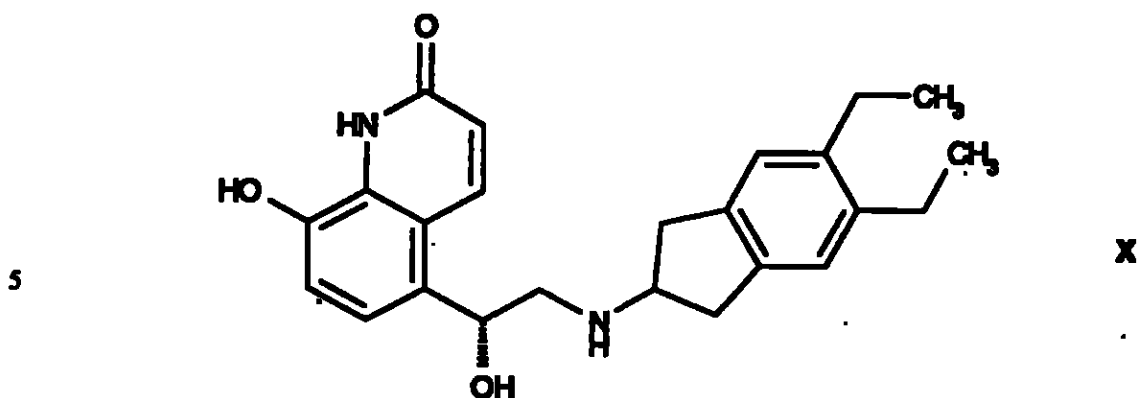
10 Otras enfermedades o condiciones que se pueden tratar con los agentes de la invención incluyen diabetes, por ejemplo diabetes melitus tipo I (diabetes juvenil), y diabetes melitus tipo II, enfermedades de diarrea, lesiones por isquemia/reperfusión, retinopatía, tal como retinopatía
15 diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y condiciones caracterizadas por presión intraocular elevada o secreción de humor acuoso ocular, tales como glaucoma.

La efectividad de un agente de la invención para inhibir las condiciones inflamatorias, por ejemplo en las
20 enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, se puede demostrar en un modelo animal, por ejemplo un modelo de ratón o rata, de inflamación de las vías respiratorias u condiciones inflamatorias, por ejemplo como es descrito por Szarka y colaboradores, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57;
25 Renzi y colaboradores, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-

939; Tsuyuki y colaboradores, J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; y Cernadas y colaboradores (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8.

Los agentes de la invención también son útiles como
5 agentes co-terapéuticos para utilizarse en combinación con
otras sustancias de fármaco, tales como sustancias de
fármacos anti-inflamatorios, broncodilatadores, o
antihistamínicos, en particular en el tratamiento de
enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías
10 respiratorias, tales como las mencionadas anteriormente en la
presente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad
terapéutica de estos fármacos, o como un medio para reducir
la dosificación requerida o los efectos secundarios
potenciales de estos fármacos. Un agente de la invención se
15 puede mezclar con la otra sustancia de fármaco en una
composición farmacéutica fija, o se puede administrar por
separado, antes, simultáneamente con, o después de la otra
sustancia de fármaco. De acuerdo con lo anterior, la
invención incluye una combinación de un agente de la
20 invención como se describe anteriormente en la presente, con
una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora,
o antihistamínica, estando este agente de la invención y esta
sustancia de fármaco en la misma o en una diferente
composición farmacéutica. Estos fármacos anti-inflamatorios
25 incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides,

tales como budesonida, beclametasona, fluticasona, ciclesonida, o mometasona, antagonistas de LTB₄, tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US5451700, antagonistas de LTD₄, tales
5 como montelukast y zafirlukast, agonistas del receptor de dopamina, tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol, y 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]-sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma (siendo el clorhidrato Viozan -
10 AstraZeneca), e inhibidores de PDE₄, tales como Ariflo® (GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-1129A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), y PD189659 (Parke-Davis). Estos fármacos broncodilatadores incluyen
15 agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, y bromuro de tiotropio, y agonistas del adrenoceptor beta-2, tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol, y especialmente formoterol, y las sales farmacéuticamente aceptables de los
20 mismos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicación Internacional del TCP Número WO00/75114, cuyo documento se incorpora a la presente como referencia, de preferencia los compuestos de los Ejemplos de la misma, especialmente un compuesto de la fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las sustancias de fármaco antihistamínicas co-terapéuticas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina, y clorhidrato de fexofenadina. Se pueden utilizar combinaciones de los agentes de la invención y esteroides, agonistas beta-2, inhibidores de PDE4, o antagonistas de LTD4, por ejemplo, en el tratamiento de COPD, o en particular de asma. Se pueden utilizar combinaciones de los agentes de la invención y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, agonistas del receptor de dopamina, o antagonistas de LTB4, por ejemplo, en el tratamiento de asma, o en particular de COPD.

Otras combinaciones útiles de agentes de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquéllas con los antagonistas de los receptores de quimiocina, por ejemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9, y CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular

los antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700, y SCH-D, los antagonistas Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]metil]tetrahydro-N,N-dimetil-2H-
5 piran-4-aminio (TAK-770), y antagonistas de CCR-5 descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US6166037 (en particular las reivindicaciones 18 y 19), en la Publicación Internacional Número WO00/66558 (en particular la
10 reivindicación 8), y en la Publicación Internacional Número WO00/66559 (en particular la reivindicación 9).

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un método para el tratamiento de una condición mediada por la activación del receptor de adenosina A2b, y/o
15 el receptor de adenosina A3, por ejemplo una condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular un sujeto humano, que lo necesite, un compuesto de la fórmula I en
20 forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una
25 condición mediada por la activación del receptor de adenosina

A2b, y/o el receptor de adenosina A3, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

Los agentes de la invención se pueden administrar
5 mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias;
10 intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o rectalmente, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

En un aspecto adicional, la invención también
15 proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente co-
20 terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, o antihistamínico, como se describió anteriormente en la presente. Estas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. Por consiguiente,
25 las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y

cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones
5 en aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones de polvo seco.

Las dosificaciones de los agentes de la invención empleadas en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición
10 particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administración oral son del orden de 0.1 a 10 miligramos/kilogramo.

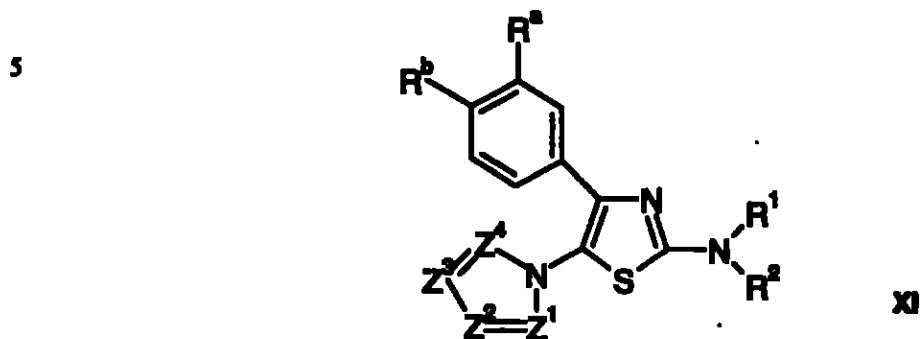
La invención se ilustra mediante los siguientes
15 ejemplos.

20

25

Ejemplos 1-38

Los compuestos de la fórmula I, que también son de la fórmula:



10 se muestran en la siguiente tabla, describiéndose el método de
preparación posteriormente en la presente. La tabla también
muestra los datos de Espectrometría de Masas (MH+). Los
Ejemplos están en forma libre, con la excepción de los Ejemplos
10 y 25, que están en la forma de sales con ácido bromhídrico,
15 y del Ejemplo 33 que está en la forma de una sal con ácido
trifluoroacético.

25

20

15

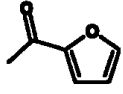
10

5

Ej	R ^a	R ^b	R ¹	R ²	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	m/s
1	CN	H		H	CH	N	CH	CH	344
2	CN	H		H	N	CH	N	CH	243
3	CN	H		H	N	CH	N	CH	345
4	CN	H	H		N	CH	N	CH	362
5	CN	H	H	COCH ₃	N	CH	N	CH	310
6	CN	H		H	N	CH	N	CH	345
7	CN	H		H	N	CH	N	CH	345

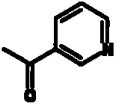
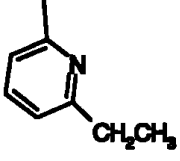
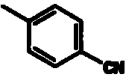
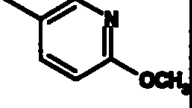
34

65

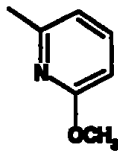
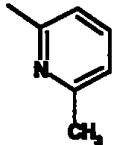
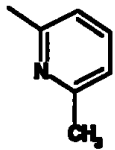
15	CN	H		H	N	CH	N	CH	359
16	CN	H	H		N	CH	N	CH	392
17	CN	H		H	CH	N	CH	CH	344
18	CN	H		H	N	CH	N	CH	345
19	CN	H	H		N	CH	N	CH	362
20	H	H		H	N	CH	N	CH	320
21	H	Me		H	N	CH	N	CH	334
22	CN	H	H		N	CH	N	CH	350

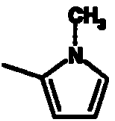
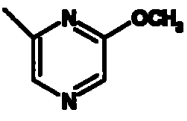
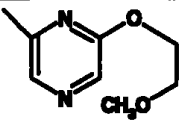
36

65

23	CN	H	H		N	CH	N	CH	373
24	CN	H		H	N	CH	N	CH	373
25	CN	H		H	N	CH	N	CH	369
26	CN	H		H	N	CH	N	CH	375
27	CN	H		H	N	CH	N	CH	346
28	F	H		H	N	CH	N	CH	338
29	F	H		H	N	CH	N	CH	338

66

25	20	15	10	5					
30	F	H		H	N	CH	N	CH	338
31	CN	H		H	N	CH	N	CH	375
32	CN	H		H	CH	N	CH	CH	358
33	H	H		H	OCH ₃	N	CH	CH	372
34	CN	H		H	CH	N	CH	CH	345
35	CN	H		H	OCH ₃	N	CH	CH	360

36	CN	H	H		N	CH	N	CH	376
37	CN	H		H	N	CH	N	CH	377
38	CN	H		H	N	CH	N	CH	420 9

Preparación de los Ejemplos Específicos:

Ejemplo 12: N-[4-(3-ciano-fenil)-5-[1,2,4]triazol-1-il-tiazol-2-il]-4-metoxi-benzamida

Se agrega cloruro de 4-metoxibenzoílo (0.16 mililitros, 1.36 milimoles) a una solución de 3-(2-amino-5-[1,2,4]triazol-1-il-tiazol-4-il)-benzonitrilo (0.15 gramos, 0.56 milimoles) en piridina seca (1.5 mililitros). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se tritura con etanol caliente durante 30 minutos, seguido por la recolección de un sólido mediante filtración. El lavado del sólido con etanol y el secado dan el compuesto del título, m.s. (MH+) 402, p.f. 292-294°C.

Los Ejemplos 5, 9, 11, y 22 se preparan de una manera análoga.

El material de partida se prepara como sigue:

3-(2-amino-5-[1,2,4]triazol-1-il-tiazol-4-il)-benzonitrilo

Una mezcla de bromhidrato de 3-(2-bromo-2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-benzonitrilo (1.848 gramos, 5.00 milimoles), tiourea (0.46 gramos, 1.2 moles) en etanol, se calienta a 95°C durante 8 horas. El solvente se remueve al vacío para dar una espuma, la cual se disuelve en ácido clorhídrico 3M. El producto se precipita como un polvo blanco mediante la adición de amoníaco acuoso concentrado hasta un pH de 11. M.S. (MH+) 269.54.

Ejemplo 15: 3-[2-(6-metil-piridin-2-ilamino)-5-**[1,2,4]triazol-1-il-tiazol-4-il]-benzonitrilo**

Se disuelve bromhidrato de 3-(2-bromo-2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-benzonitrilo (500 miligramos, 1.34 milimoles) en etanol (5 mililitros). Se agrega (6-metil-piridin-2-il)-tiourea (208 miligramos, 1.34 milimoles), y la reacción se calienta a 90°C durante 2 horas. El precipitado se recolecta y se lava con etanol dos veces. El sólido se suspende en agua y se basifica con hidróxido de amonio concentrado, y el precipitado resultante se recolecta y se lava con agua para dar el compuesto del título después de secarse. Espectrometría de Masas (APCI+) 360.0, p.f. 236-237°C.

El material de partida de tiourea se prepara como sigue:

(6-metil-piridin-2-il)-tiourea

Se disuelve 6-metil-piridin-2-ilamina (1.0 gramos, 9.2 milimoles) en etanol (10 mililitros), y se agrega por goteo isotiocianato de bencilo (1.24 mililitros, 9.2 milimoles). La mezcla se calienta a 40°C con agitación durante 10 minutos, y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. El solvente se remueve al vacío y el sólido resultante se disuelve en hidróxido de sodio 1M (15 mililitros), y se calienta a reflujo durante 2 horas. La suspensión resultante se filtra y el sólido se lava

copiosamente con agua y luego con etanol frío. El sólido se seca al vacío para dar el compuesto del título. Espectrometría de Masas (APCI+) 168.

5 **Ejemplo 27: (3-[2-(pirazin-2-ilamino)-5-[1,2,4]triazol-1-il-tiazol-4-il]-benzonitrilo):**

Se disuelve 3-([1,2,4]triazol-1-il-acetil)-benzonitrilo (150 miligramos, 0.7 milimoles) en dioxano (640 microlitros), y se agrega por goteo bromo (19 microlitros).
10 Luego la mezcla se calienta a 80°C durante 6 horas. La suspensión resultante se enfría a temperatura ambiente, y el precipitado se aísla mediante filtración. Este precipitado, bromhidrato de 3-(2-bromo-2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-benzonitrilo (200 miligramos, 0.5 milimoles), se disuelve en
15 etanol (2 mililitros). Se agrega pirazin-2-il-tiourea (0.5 milimoles), y la reacción se calienta a 80°C durante 10 horas. El etanol se remueve al vacío, y el residuo se tritura completamente con HCl 3M. La suspensión resultante se basifica con hidróxido de amonio concentrado, y el
20 precipitado resultante se filtra y se lava con agua, y luego con etanol frío. El sólido así obtenido se seca al vacío para dar el compuesto del título, p.f. >250°C, m.s. (AP+) 347.

Los ejemplos 3, 6-8, 10, 13-14, 17-18, 20-21, 24-26 y 28-31 se preparan de una manera análoga, a partir de los
25 compuestos apropiados de las Fórmulas II y III.

Los materiales de partida se preparan como sigue:

3-([1,2,4]triazol-1-il-acetil)-benzonitrilo

Se disuelve 3-cianoacetofenona (10.013 gramos, 69 milimoles) en dioxano (150 mililitros), y se agrega bromo (3.53 mililitros). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se remueve el solvente al vacío, y se recupera el residuo en acetonitrilo (100 mililitros). Se agrega triazol sódico (7 gramos), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla se filtra, y el sólido obtenido se desecha. El filtrado se evapora a sequedad, y el residuo sólido se recupera en HCl 3M (500 mililitros) con calentamiento. La capa acuosa se decanta a partir de un residuo gomoso, y se lava con acetato de etilo. Entonces la capa acuosa se basifica con una solución acuosa concentrada de amoníaco, y el precipitado resultante se filtra y se lava con agua. Este precipitado se seca al vacío para dar 3-([1,2,4]triazol-1-il-acetil)-benzonitrilo, p.f. 172-173°C, m.s. (AP+) 213.

Otros compuestos de la fórmula II se preparan de una manera análoga a partir de la acetofenona apropiada.

Pirazin-2-il-tiourea:

Se disuelve aminopirazina (2 gramos, 21.03 milimoles) en etanol (20 mililitros), y se agrega por goteo isotiocianato de benzoílo (2.82 mililitros). La mezcla se

calienta a 80°C con agitación durante 10 minutos, y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. El solvente se remueve al vacío, y el sólido resultante se disuelve en hidróxido de sodio 1M (30 mililitros), y se calienta a reflujo durante 1
5 hora. La suspensión resultante se filtra, y el sólido se lava con agua y un poco de metanol frío. El sólido se seca al vacío para dar el compuesto del título, p.f. 239-239.5°C, m.s. (AP+) 138 (M^+-NH_3).

Otras tioureas de la fórmula III se preparan de una
10 manera análoga a partir de la amina de partida apropiada.

Ejemplo 35: (3-[5-(2-metil-imidazol-1-il)-2-(pirazin-2-ilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo):

Se combinan 3-[5-bromo-2-(pirazin-2-ilamino)-
15 tiazol-4-il]-benzonitrilo (250 miligramos, 0.698 milimoles), y 2-metilimidazol (573 miligramos, 6.98 milimoles), y se calientan como una fusión a 150°C durante 16 horas. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía por evaporación para dar el compuesto del título como un polvo, p.f. 276-
20 276.5°C, m.s. 360 (TOF, ES+).

Los Ejemplos 1, 2, y 32-34, se preparan de una manera análoga mediante la reacción de los compuestos apropiados de las fórmulas IV y V.

Los materiales de partida se preparan como sigue:

25 **3-[2-(pirazin-2-ilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo:**

El 3-acetilbenzonitrilo (1.0 gramos, 6.88 milimoles) se recupera en dioxano (15 mililitros), y se agrega por goteo bromo (353 microlitros, 6.88 milimoles) con agitación constante. La reacción se agita durante 30 minutos, y luego se evapora el dioxano a presión reducida. La pasta resultante se recupera en etanol (15 mililitros), y se agrega pirazinil-2-tiourea (1.0 gramos, 6.88 milimoles). Luego la reacción se calienta a 80°C durante 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente, y se destila el etanol a presión reducida. El sólido se suspende en HCl 3M, y luego se basifica con una solución de amoníaco. El precipitado resultante se filtra y se lava con cantidades copiosas de agua y etanol frío. La trituration caliente con metanol y el subsecuente secado produce el compuesto del título, p.f. 203-204°C, m.s. 280 (ES+).

3-[5-bromo-2-(pirazin-2-ilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo:

El 3-[2-(pirazin-2-ilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo (1.5 gramos, 5.36 milimoles) se suspende en ácido acético glacial caliente (10 mililitros), y se agrega por goteo bromo (0.275 mililitros) a temperatura ambiente con agitación. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agrega agua (aproximadamente 100 mililitros) a la mezcla, la cual se basifica a un pH de 9 con carbonato de potasio sólido. El precipitado resultante se filtra y se lava con agua para producir el 3-[5-bromo-2-

(pirazin-2-ilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo, p.f. 215°C (descomposición), m.s. 279 (ES+, M⁺-Br).

Otros compuestos de la fórmula IV se preparan de una manera análoga a partir de los compuestos apropiados de las fórmulas IX y III.

Ejemplo 36: [4-(3-ciano-fenil)-5-[1,2,4]triazol-1-il-tiazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

Se agrega cloruro de 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (110 miligramos) a una solución de 3-(2-amino-5-[1,2,4]triazol-1-il-tiazol-4-il)-benzonitrilo (50 miligramos, 0.19 milimoles) en piridina seca (0.5 mililitros). Después de agitar durante 16 horas, se agrega agua (10 mililitros). Después de 3 días, el precipitado se recolecta y se lava con agua. La torta resultante se tritura en etanol a reflujo durante 20 minutos, se filtra, y se lava con etanol. El sólido se tritura con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se filtra, se lava con agua, y se seca para dar el compuesto del título. Espectrometría de Masas (MH⁺) 376, p.f. 245-247°C.

Los Ejemplos 4-5, 16, 19, y 23, se preparan de una manera análoga.

Ejemplo 37: 3-[2-(6-metoxi-pirazin-2-ilamino)-5-[1,2,4]triazol-1-il-tiazol-4-il]benzonitrilo

Se disuelve bromhidrato de 3-(2-bromo-2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-benzonitrilo (250 miligramos, 0.67 milimoles) en etanol (2 mililitros). Se agrega (6-metoxi-pirazin-2-il)-tiourea (0.67 milimoles), y la reacción
5 se calienta a 80°C durante 10 horas. El etanol se remueve al vacío, y el residuo se tritura en HCl 3M. La suspensión resultante se basifica con hidróxido de amonio concentrado, y el precipitado resultante se filtra y se lava con agua y luego con etanol frío. El sólido así obtenido se tritura con
10 etanol caliente, y se seca al vacío para dar el compuesto del título. Espectrometría de Masas (APCI+) 377.1.

El Ejemplo 38 se prepara de una manera análoga:

El material de partida de tiourea se prepara como sigue:

15 **(6-metoxi-pirazin-2-il)-tiourea**

Se disuelve 6-metoxi-pirazin-2-ilamina (0.85 gramos, 6.8 milimoles) en etanol (7 mililitros), y se agrega por goteo isotiocianato de benzoílo (0.91 mililitros). La mezcla se calienta a 80°C con agitación durante 10 minutos, y
20 luego se deja enfriar a temperatura ambiente. El solvente se remueve al vacío, y el sólido resultante se disuelve en hidróxido de sodio 1M (15 mililitros), y se calienta a reflujo durante 1 hora. La suspensión resultante se filtra, y el sólido se lava con agua y un poco de etanol frío. El
25 sólido se seca al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 39: Metansulfonato de (3-[5-(2-metil-imidazol-1-il)-2-(pirazin-2-ilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo)

5 Se suspende (3-[5-(2-metil-imidazol-1-il)-2-(pirazin-2-ilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo (1 gramo, 2.78 milimoles) en pentanol en ebullición (25 mililitros), y se filtra caliente para dar una solución transparente.

Se agrega ácido metansulfónico (0.2 mililitros, 10 3.06 milimoles), y la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, cuando se precipita un sólido. Se agrega dietiléter (25 mililitros) con agitación, y el sólido se filtra, se lava con dietiléter, y luego se tritura con dietiléter (25 mililitros). El sólido obtenido se filtra, se seca al vacío, 15 y se suspende en acetona en ebullición (20 mililitros). Se agregan agua (2 mililitros) y luego acetona (5 mililitros), y la solución resultante se deja enfriar a 4°C. El sólido resultante se filtra, se lava con acetona, y se seca al vacío a 80°C sobre P₂O₅, para dar el compuesto del título, p.f. 20 282°C.

Los materiales de partida se preparan como sigue:

3-(2-metilimidazol-1-il-acetil)-benzonitrilo

Se disuelve 3-acetilbenzonitrilo (50 gramos, 0.345 moles) en dioxano (600 mililitros) con agitación a 25 temperatura ambiente, se agrega bromo (17.7 mililitros, 0.345

moles), y la mezcla se agita durante 30 minutos. El dioxano se remueve al vacío para dar un sólido, el cual se disuelve en acetonitrilo (300 mililitros). Se agrega 2-metilimidazol (28.3 gramos, 0.345 moles) a la solución, y la mezcla se
5 agita durante 1 hora, elevándose la temperatura de la mezcla hasta 45°C. El sólido precipitado se filtra, se lava con acetonitrilo, y se forma una pasta con metanol durante 1 hora. Después de filtrar para remover el sólido no disuelto, el filtrado se evapora al vacío para dejar un sólido, el cual
10 se seca al vacío a 40°C, para dar el compuesto del título, m.s. 369 (MH+).

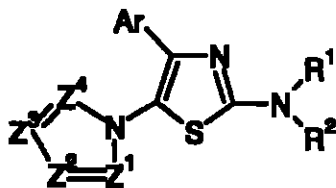
(3-[5-(2-metilimidazol-1-il)-2-(pirazin-2-ilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo):

Se mezcla 3-(2-metilimidazol-1-il-acetil)-
15 benzonitrilo (13.8 gramos, 0.06 moles) con pirazinil-2-tiourea (9.4 gramos, 0.06 moles), yodo (15.6 gramos, 0.06 moles), y piridina (60 mililitros). La mezcla se agita, inicialmente a temperatura ambiente, y luego a 60°C durante la noche (17.5 horas). La mezcla obtenida se deja enfriar a
20 temperatura ambiente, y se agrega agua (50 mililitros). El sólido obtenido se filtra, se agita en agua (50 mililitros) durante 30 minutos, y se filtra nuevamente. El sólido resultante se seca a 40°C al vacío sobre P₂O₅, para dar el compuesto del título.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

5



en forma libre o de sal, en donde:

10

Ar es un grupo aromático monovalente de 6 a 15 átomos de carbono,

R¹ es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o aciloxilo, o un grupo heterocíclico monovalente de 5 ó 6 miembros,

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, acilo, o -CON(R³)R⁴, en el entendido de que R² es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, acilo, ó -CON(R³)R⁴, cuando R¹ es hidrógeno,

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos denotan un grupo

heterocíclico de 5 ó 6 miembros, y

Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 son cada uno independientemente N ó CR^5 , siendo cuando menos uno de ellos CR^5 , y

R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ~~meta~~ o ~~para~~ para el anillo de tiazol indicado.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, ó 3, en donde R^1 es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido por ciano o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo N-heterocíclico monovalente de seis miembros.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es hidrógeno, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilcarbonilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o heterociclilcarbonilo, en donde el grupo heterociclilo es de

5 ó 6 miembros, y tiene un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

5 Ar es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o ciano,

R¹ es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido por ciano o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo N-heterocíclico monovalente de seis miembros,

10 R² es hidrógeno, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilcarbonilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o heterociclilcarbonilo, en donde el grupo heterociclilo es de
15 5 ó 6 miembros, y tiene uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y

cualquiera de Z¹ y Z³ denotan cada uno N, y Z² y Z⁴ denotan cada uno CH, o Z¹ denota CR⁵ en donde R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, Z² denota N, y Z³ y Z⁴
20 denotan cada uno CH.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

Ar es fenilo sustituido por halógeno o ciano, ~~meta~~ o ~~para~~ para el anillo de tiazol indicado,

25 R¹ es un grupo N-heterocíclico monovalente de seis

miembros,

R^2 es hidrógeno, y

cualquiera de Z^1 y Z^3 denotan cada uno N, y Z^2 y Z^4 denotan cada uno CH, o Z^1 denota CR^5 en donde R^5 es hidrógeno
5 o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, Z^2 denota N, y Z^3 y Z^4 denotan cada uno CH.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

Ar es fenilo sustituido por halógeno o ciano, ~~meta~~
10 o ~~para~~ para el anillo de tiazol indicado,

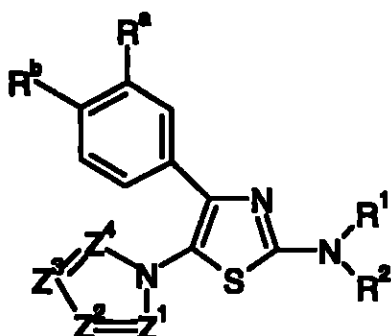
R^1 es hidrógeno,

R^2 es fenilcarbonilo, en donde fenilo está opcionalmente sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o heterociclilcarbonilo, en donde el grupo
15 heterociclilo es de 5 ó 6 miembros, y tiene un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de oxígeno y azufre, y

cualquiera de Z^1 y Z^3 denotan cada uno N, y Z^2 y Z^4 denotan cada uno CH, ó Z^1 denota CR^5 en donde R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, Z^2 denota N, y Z^3 y Z^4
20 denotan cada uno CH.

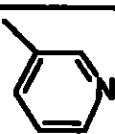
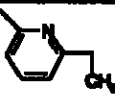
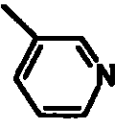
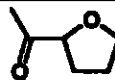
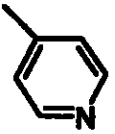
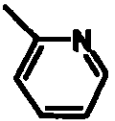
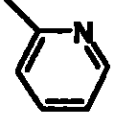
9. Un compuesto de la fórmula XI:

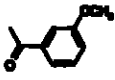
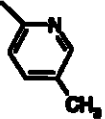
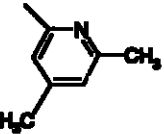
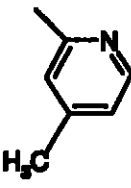
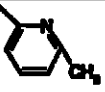
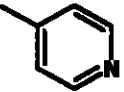
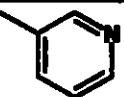
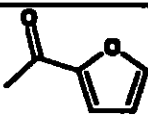
25

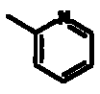
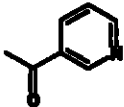
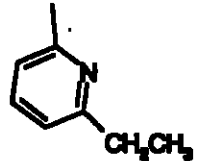
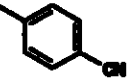
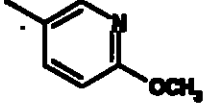
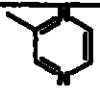
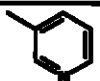
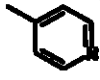
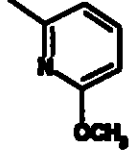


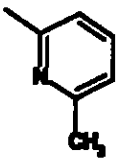
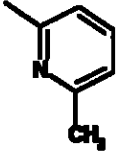
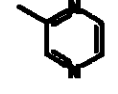
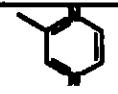
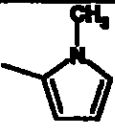
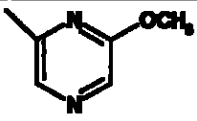
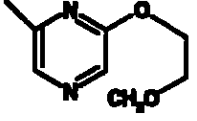
XI

en forma libre o en forma de sal, en donde R^a, R^b, R¹, R², Z¹, Z², Z³, y Z⁴ son como se muestran en la siguiente tabla:

	R ^a	R ^b	R ¹	R ²	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴
5	CN	H		H	CH	N	CH	CH
	CN	H		H	N	CH	N	CH
10	CN	H		H	N	CH	N	CH
	CN	H	H		N	CH	N	CH
	CN	H	H	COCH ₃	N	CH	N	CH
15	CN	H		H	N	CH	N	CH
	CN	H		H	N	CH	N	CH
20	H	Cl		H	N	CH	N	CH

	CN	H	H		N	CH	N	CH
	CN	H		H	N	CH	N	CH
5	CN	H	H		N	CH	N	CH
	CN	H	H		N	CH	N	CH
	CN	H		H	N	CH	N	CH
10	CN	H		H	N	CH	N	CH
	CN	H		H	N	CH	N	CH
15	CN	H	H		N	CH	N	CH
	CN	H		H	CH	N	CH	CH
	CN	H		H	N	CH	N	CH
20	CN	H	H		N	CH	N	CH
	H	H		H	N	CH	N	CH

	H	Me		H	N	CH	N	CH
	CN	H	H		N	CH	N	CH
5	CN	H	H		N	CH	N	CH
	CN	H		H	N	CH	N	CH
10	CN	H		H	N	CH	N	CH
	CN	H		H	N	CH	N	CH
15	CN	H		H	N	CH	N	CH
	F	H		H	N	CH	N	CH
	F	H		H	N	CH	N	CH
	F	H		H	N	CH	N	CH
20	CN	H		H	N	CH	N	CH
25								

	CN	H		H	CH	N	CH	CH
5	H	H		H	OCH ₃	N	CH	CH
	CN	H		H	CH	N	CH	CH
	CN	H		H	OCH ₃	N	CH	CH
10	CN	H	H		N	CH	N	CH
	CN	H		H	N	CH	N	CH
15	CN	H		H	N	CH	N	CH

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para utilizarse como un producto farmacéutico.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en combinación con una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, o antihistamínica, estando este compuesto y la sustancia de fármaco en la misma o en una diferente composición

farmacéutica.

12. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, opcionalmente
5 junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una
10 condición mediada por la activación del receptor de adenosina A2b.

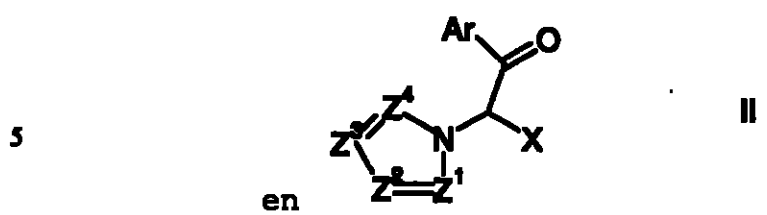
14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una
15 condición mediada por la activación del receptor de adenosina A3.

15. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una
20 enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

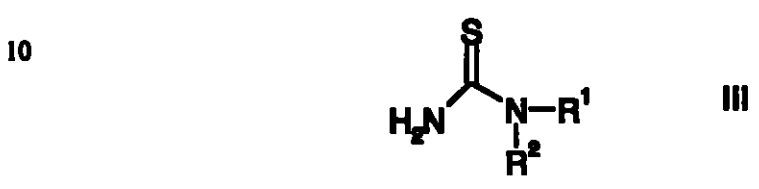
16. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal, el cual comprende:

(i) (A) para la preparación de los compuestos de
25 la fórmula I en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido,

o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

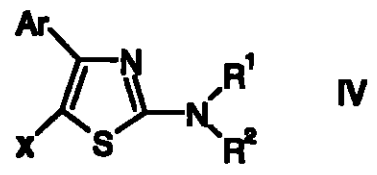


en donde Ar, Z¹, Z², Z³, y Z⁴ son como se definen en la reivindicación 1, y X es halógeno, con un compuesto de la fórmula:

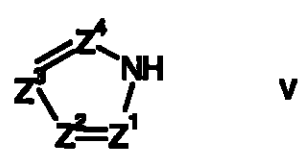


en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y acilóxilo, ó R¹ es un grupo heterocíclico monovalente de 5 ó 6 miembros, y R² es H o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o

(B) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



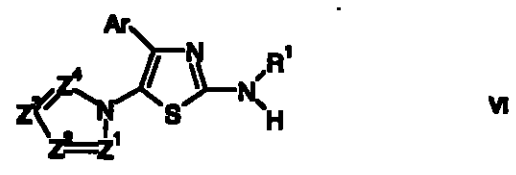
en donde Ar, R¹, R², y X son como se definen
5 anteriormente en la presente, con un compuesto de la fórmula:



10 en donde Z¹, Z², Z³, y Z⁴ son como se definen
anteriormente en la presente, o

(C) para la preparación de los compuestos de
la fórmula I en donde R² es acilo ó -CON(R³)R⁴, hacer
reaccionar un compuesto de la fórmula:

15

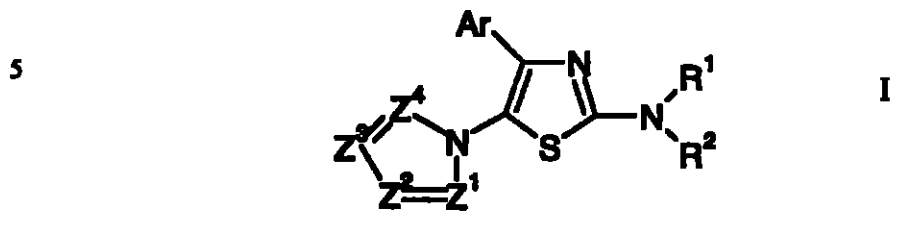


en donde Ar, R¹, Z¹, Z², Z³, y Z⁴ son como se definen
20 en la reivindicación 1, con, respectivamente, un derivado
acilante de un ácido carboxílico, o con un compuesto de la
fórmula Cl-CON(R³)R⁴, en donde R³ y R⁴ son como se definen en
la reivindicación 1, y

(ii) recuperar el compuesto resultante de la
25 fórmula I en forma libre o de sal.

RESUMEN

Compuestos de la fórmula:



en forma libre o de sal, en donde:

10 Ar es un grupo aromático monovalente de 6 a 15 átomos de carbono,

R¹ es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o aciloxilo, o un grupo heterocíclico monovalente de 5 ó 6 miembros,

20 R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, acilo, o -CON(R³)R⁴, en el entendido de que R² es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, acilo, ó -CON(R³)R⁴, cuando R¹ es hidrógeno,

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o junto con el átomo de 25 nitrógeno con el que están unidos denotan un grupo

heterocíclico de 5 ó 6 miembros, y

Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^4 son cada uno independientemente N ó CR^5 , siendo cuando menos uno de ellos CR^5 , y

R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono.

Los compuestos son útiles como productos farmacéuticos.

* * * * *

10

15

20

25

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesion 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 y 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