

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: **ASTRAZENÉCA AB**, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia.

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Teléfono: 3 264270

Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Södertälje, Suecia.

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLORED A RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No.5-83 5º Piso

Teléfono: 3 264270

Fax: 2 126426

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.690.713 TP 53.215

④

Número de expediente:

06-128.785

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada modificación al capítulo reivindicatorio originalmente presentado y a las páginas 46 y 63 de la descripción.

⑥

Comprobante de pago No. 07 - 13.779

Fecha 15-02-07

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

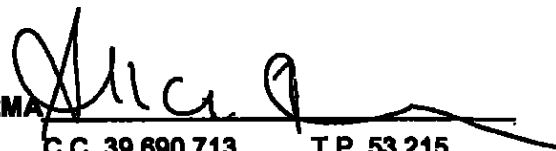
☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLORED A RICAURTE

FIRMA



C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

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

113

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 13,779
FECHA : FEBRERO 15 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128785- -00001-0000
Fec: 2007-02-23 18:38:38 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEIMI
Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 328 CTOINFORMACION Folios: 20

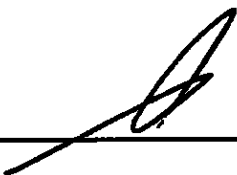
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769793	15/02/2007	2,400,000.

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE NOVEDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

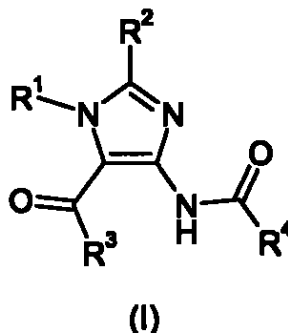
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula general I

5



en donde

- 10 **R¹** representa alquil C₁-C₁₀; alquenil C₂-C₁₀; alquinil C₂-C₁₀; o cicloalquil C₃-C₁₀, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alcoxi C₁-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;
- 15 arilo o heteroarilo, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxí, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;
- 20 **R²** representa alcoxi C₁-C₁₀ o tioalcoxi C₁-C₁₀, cada uno substituido de manera opcional e independiente por tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;
- 25 **R³** representa alcoxi C₁-C₁₀, substituido de manera opcional por tioalcoxi C₁-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, ceto, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;
- 30 alquil C₁-C₁₀; alquenil C₂-C₁₀; alquinil C₂-C₁₀; o cicloalquil C₃-C₁₀, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alcoxi C₁-C₁₀, tioalcoxi C₁-C₁₀,

cicloalquil C₃-C₁₀, ceto, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

arilo o heteroarilo, cada uno substituido de manera opcional e independiente por
 5 alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀,
 tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxí, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de
 ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o
 heteroarilo; o
 amino, mono o di substituido, de manera opcional, con alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀,
 10 alquinil C₂-C₁₀ o cicloalquil C₃-C₁₀;

R⁴ representa alquil C₁-C₁₀; alquenil C₂-C₁₀; alquinil C₂-C₁₀; alcoxi C₁-C₁₀; o
 cicloalquil C₃-C₁₀, cada uno substituido de manera opcional e independiente por
 alcoxi C₁-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxí, mercapto,
 15 ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno
 o dos grupos arilo o heteroarilo;

arilo o heteroarilo, cada uno substituido de manera opcional e independiente por
 alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀,
 tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxí, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de
 20 ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o
 heteroarilo;

en donde cada uno de alquil, alquenil, alquinil y cicloalquil pueden, de manera
 independiente, tener uno o más átomo(s) de carbono substituidos por O, N o S;

25 con las excepciones de:

- 4-(acetilamino)-1-metil-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico;
- 4-(acetilamino)-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico;
- 30 • 4-[(4-clorobenzoil)amino]-1-(2-furanilmetil)-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico;
- 4-(acetilamino)-1-(2-furanilmetil)-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico;
- 4-(acetilamino)-2-(metiltio)-1-(2-tienilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico;
- 35 • 2-(metiltio)-4-[[[(5-nitro-2-furanil)carbonil]amino]-1-(2-tienilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico;

- 4-[[4-(1,1-dimetiletil)benzoil]amino]-1-(2-metoxifenil)-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico;
- 4-[(2,4-diclorobenzoil)amino]-1-[4-(1-metiletil)fenil]-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico;
- 5 • 1-[4-(1-metiletil)fenil]-4-[(2-metil-1-oxopropil)amino]-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico;
- 1-[2-tienilmetil]-4-[(cloro-acetil)amino]-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico;
- 1-[2-tienilmetil]-4-[(dicloro-acetil)amino]-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico; y
- 10 • 1-[2-metoxifenil]-4-[(tricloro-acetil)amino]-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 representa alcoxi C_1-C_{10} , substituido de manera opcional e independiente por tioalcoxi C_1-C_{10} , halógeno, hidroxilo, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^2 representa alcoxi C_1-C_5 , substituido de manera opcional e independiente por tioalcoxi C_1-C_{10} , halógeno, hidroxilo, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 representa tioalcoxi C_1-C_{10} , substituido de manera opcional e independiente por tioalcoxi C_1-C_{10} , halógeno, hidroxilo, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^2 representa tioalcoxi C_1-C_5 , substituido de manera opcional e independiente por tioalcoxi C_1-C_{10} , halógeno, hidroxilo, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde

R¹ representa alquil C₁-C₇ o cicloalquil C₃-C₇, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alcoxi C₁-C₇, cicloalquil C₃-C₁₀, hidroxí, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o un grupo arilo o heteroarilo;

- 5 arilo o heteroarilo, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alquil C₁-C₇, alquenil C₂-C₇, alquinil C₂-C₇, cicloalquil C₃-C₇, alcoxi C₁-C₇, tioalcoxi C₁-C₇, halógeno, hidroxí, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo.

10

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde **R¹** representa alquil C₁-C₄, substituido de manera opcional e independiente por uno o dos grupos arilo o heteroarilo.

- 15 8. Un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde **R³** representa alcoxi C₁-C₇, substituido de manera opcional e independiente por tioalcoxi C₁-C₁₀, ceto, cicloalquil C₃-C₁₀, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo.

20

9. Un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde **R³** representa alquil C₁-C₁₀; alquenil C₂-C₁₀; alquinil C₂-C₁₀; o cicloalquil C₃-C₁₀, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alcoxi C₁-C₁₀, tioalcoxi C₁-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, ceto, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

25

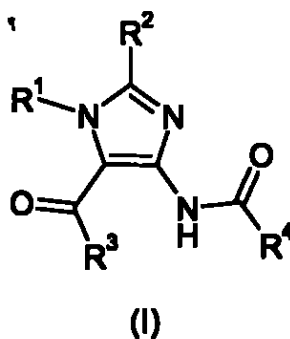
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde **R³** representa alquil C₁-C₁₀; substituido de manera opcional e independiente por alcoxi C₁-C₁₀, tioalcoxi C₁-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, ceto, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

30

- 4-[[4-(1,1-dimetiletil)benzoil]amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 5 • 4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-1-(3-metilbutil)-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1-(3-metilbutil)-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 10 • 2-(metiltio)-4-[(1-oxo-2-fenoxipropil)amino]-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 2-(metiltio)-4-[(1-oxo-2-fenilbutil)amino]-1-fenil-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 15 • 4-[(4-iodobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1-(2-furanilmetil)-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-1-(2-metoxifenil)-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 20 • 4-[(4-clorobenzoil)amino]-1-[4-(1-metiletil)fenil]-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 4-[(4-fluorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *ter*-butilo
- 25 • 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1-metiletilo
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de ciclopentilo
- 4-[(metoxiacetil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *ter*-butilo
- 30 • 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de isopropilo
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 1-ciano-1-metiletilo
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 1,1-dimetilpentilo
- 5 • 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de tetrahidrofuran-3-ilo
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetiletilo
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 10 1,1-dimetil-2-oxopropilo
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 1-(metoximetil)propilo
- 4-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-2-metoxi-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetiletilo
- 15 • 4-[[[(3-clorofenoxi)acetil]amino]-2-metoxi-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetiletilo
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-metoxi-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetiletilo
- 4-[(2,4-diclorobenzoil)amino]-2-metoxi-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 20 2-metoxi-1,1-dimetiletilo.

14. Un compuesto de fórmula I



25

en donde

R^1 representa alquil C_1-C_{10} ; alquenil C_2-C_{10} ; alquinil C_2-C_{10} ; o cicloalquil C_3-C_{10} , cada uno substituido de manera opcional e independiente por alcoxi C_1-C_{10} ,
 30 cicloalquil C_3-C_{10} , tioalcoxi C_1-C_{10} , halógeno, hidroxil, mercapto, ácido carboxílico,

éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

arilo o heteroarilo, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀,
 5 tialcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxí, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

R² representa alcoxi C₁-C₁₀ o tialcoxi C₁-C₁₀, cada uno substituido de manera
 10 opcional e independiente por tialcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

R³ representa alcoxi C₁-C₁₀, substituido de manera opcional por tialcoxi C₁-C₁₀,
 15 cicloalquil C₃-C₁₀, ceto, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

alquil C₁-C₁₀; alquenil C₂-C₁₀; alquinil C₂-C₁₀; o cicloalquil C₃-C₁₀, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alcoxi C₁-C₁₀, tialcoxi C₁-C₁₀,
 20 cicloalquil C₃-C₁₀, ceto, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

arilo o heteroarilo, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀,
 25 tialcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxí, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo; o

amino, mono o di substituido, de manera opcional, con alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀ o cicloalquil C₃-C₁₀;

30

R⁴ representa alquil C₁-C₁₀; alquenil C₂-C₁₀; alquinil C₂-C₁₀; alcoxi C₁-C₁₀; o cicloalquil C₃-C₁₀, cada uno substituido de manera opcional e independiente por
 alcoxi C₁-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, tialcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno
 35 o dos grupos arilo o heteroarilo;

arilo o heteroarilo, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀,

tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxí, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

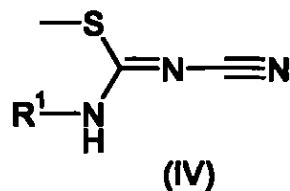
en donde cada uno de alquil, alquenil, alquinil y cicloalquil pueden de manera independiente tener uno o más átomo(s) de carbono substituidos por O, N o S; para ser empleado en terapia.

15. Un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1-13 para ser empleado como un modulador alostérico positivo del receptor GABA_B.

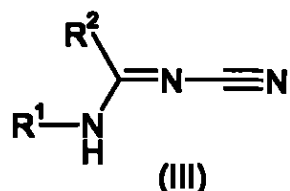
10

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1-13 como un ingrediente activo y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 17. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, por medio del cual el intermediario (IV)

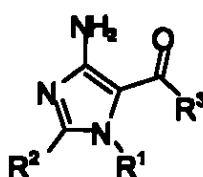


20 es preparado a partir de dimetilcianoditioimidocarbonato y el intermediario (III)



es preparado por medio de la substitución del grupo tiometoxi en el intermediario (IV) por el correspondiente grupo alcoxi C₁-C₇; y los aminoimidazoles (II) son preparados a partir de los intermediarios (III) o (IV) al calentar los reactivos bajo condiciones básicas con un compuesto alfa halo carbonilo y un aminoimidazol de fórmula II

25



(II)

es acilado empleando un cloruro de acilo; y en donde

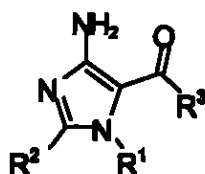
- R¹** representa alquil C₁-C₁₀; alquenil C₂-C₁₀; alquinil C₂-C₁₀; o cicloalquil C₃-C₁₀,
 5 cada uno substituido de manera opcional e independiente por alcoxi C₁-C₁₀,
 cicloalquil C₃-C₁₀, tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxil, mercapto, ácido carboxílico,
 éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo
 o heteroarilo;
- arilo o heteroarilo, cada uno substituido de manera opcional e independiente por
 10 alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀,
 tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxil, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de
 ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o
 heteroarilo;
- 15 **R²** representa alcoxi C₁-C₁₀ o tioalcoxi C₁-C₁₀, cada uno substituido de manera
 opcional e independiente por tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxil, mercapto, ácido
 carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos
 grupos arilo o heteroarilo;
- 20 **R³** representa alcoxi C₁-C₁₀, substituido de manera opcional por tioalcoxi C₁-C₁₀,
 cicloalquil C₃-C₁₀, ceto, halógeno, hidroxil, mercapto, ácido carboxílico, éster de
 ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o
 heteroarilo;
- alquil C₁-C₁₀; alquenil C₂-C₁₀; alquinil C₂-C₁₀; o cicloalquil C₃-C₁₀, cada uno
 25 substituido de manera opcional e independiente por alcoxi C₁-C₁₀, tioalcoxi C₁-C₁₀,
 cicloalquil C₃-C₁₀, ceto, halógeno, hidroxil, mercapto, ácido carboxílico, éster de
 ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o
 heteroarilo;
- arilo o heteroarilo, cada uno substituido de manera opcional e independiente por
 30 alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀,
 tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxil, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de

ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo; o

amino, mono o di sustituido, de manera opcional, con alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀ o cicloalquil C₃-C₁₀;

- 5 en donde cada uno de alquil, alquenil, alquinil y cicloalquil pueden de manera independiente tener uno o más átomo(s) de carbono sustituidos por O, N o S.

18. Un compuesto de fórmula II



(II)

10

en donde

- R¹** representa alquil C₁-C₁₀; alquenil C₂-C₁₀; alquinil C₂-C₁₀; o cicloalquil C₃-C₁₀,
 15 cada uno sustituido de manera opcional e independiente por alcoxi C₁-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxil, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;
- arilo o heteroarilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente por
 20 alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxil, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;
- R²** representa alcoxi C₁-C₁₀ o tioalcoxi C₁-C₁₀, cada uno sustituido de manera
 25 opcional e independiente por tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxil, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;
- R³** representa alcoxi C₁-C₁₀, sustituido de manera opcional por tioalcoxi C₁-C₁₀,
 30 cicloalquil C₃-C₁₀, ceto, halógeno, hidroxil, mercapto, ácido carboxílico, éster de

ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

alquil C₁-C₁₀; alquenil C₂-C₁₀; alquinil C₂-C₁₀; o cicloalquil C₃-C₁₀, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alcoxi C₁-C₁₀, tioalcoxi C₁-C₁₀,
 5 cicloalquil C₃-C₁₀, ceto, halógeno, hidroxil, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

arilo o heteroarilo, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀,
 10 tioalcoxi C₁-C₁₀, halógeno, hidroxil, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo; o

amino, mono o di substituido, de manera opcional, con alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, alquinil C₂-C₁₀ o cicloalquil C₃-C₁₀;

15 en donde cada uno de alquil, alquenil, alquinil y cicloalquil pueden de manera independiente tener uno o más átomo(s) de carbono substituidos por O, N o S;

con la excepción de

4-amino-1-metil-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico;

etil-4-amino-1-(2-furilmetil)-2-(metiltio)-1H-imidazol-5-carboxilato;

20 etil-4-amino-1-(4-isopropilfenil)-2-(metiltio)-1H-imidazol-5-carboxilato;

etil-4-amino-1-(2-metoxifenil)-2-(metiltio)-1H-imidazol-5-carboxilato;

metanona, [4-amino-1-metil-2-(metiltio)-1H-imidazol-5-il]fenil;

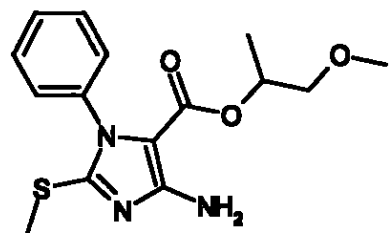
metanona, [4-amino-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-il]fenil-;

4-amino-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico;

25 4-amino-1-metil-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico; y

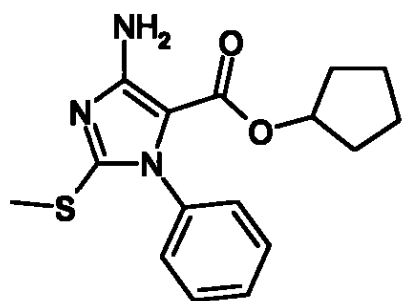
4-amino-2-(metiltio)-1-(2-propenil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico.

4-amino-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de *ter*-butilo



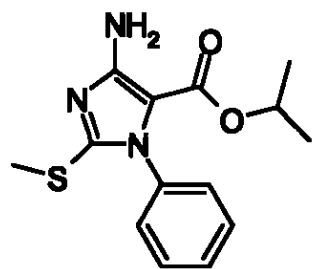
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.3-7.22 (m, 2H), 5.12 (s, 2H) 5.07-4.98 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 3.20-3.08 (m, 2H) 2.96 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.07-1.01 (m, 3H)
EM *m/z* 322.11 (M+H)⁺

10 **4-amino-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de ciclopentilo**



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.38 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.15-5.08 (m, 1H), 5.07-4.97 (m, 2H) 2.53 (s, 3H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.44-1.17 (m, 6H)
EM *m/z* 318.11 (M+H)⁺

4-amino-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de isopropilo



20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.37 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.03-4.88 (m, 3H), 2.53 (s, 3H) 0.97 (s, 6H)

nutrientes F-12 (HAM) con Glutamax-I y completado con 10%, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina, 250 µg/ml de zeocina y 400 µg/ml de geneticina. Veinticuatro horas antes del experimento, las células (35,000 células/pozo) fueron sembradas en placas de 96 pozos recubiertos con poli-D-lisina y paredes negruzcas (Becton Dickinson, Bedford, UK) en medio de cultivo sin agentes de selección. El medio de cultivo celular fue aspirado y se adicionó 100 µl de solución de carga Fluo-3 (4 µM Fluo-3, 2.5 mM probenecida y Hepes 20 mM en la mezcla de nutrientes F-12 (Ham)). Después de la incubación por 1 hora a 37°C en un incubador de CO₂ al 5 %, la solución de tinción fue aspirada y las células fueron lavadas 2 veces con 150 µl de solución de lavado (2.5 mM probenecida y Hepes 20 mM en HBSS) seguida por adición de 150 µl de solución de lavado. Las células fueron luego ensayadas en un lector de placas de imagen fluorescentes (Molecular Devices Corp., CA, Estados Unidos de América). Los compuestos de prueba fueron diluidos a concentraciones de 50 µM en HBSS que contienen Hepes 20 mM y DMSO al 5% y adicionados en un volumen de 50 µl. La fluorescencia fue muestreada cada segundo por 60 s (10 s antes y 50 s después de la adición del compuesto de prueba) antes de que el GABA (50 µl 7.6 nM-150 µM) fue adicionado y el muestreo continuó cada sexto segundo por 120 segundos adicionales.

20

GTPγS

Los ensayos de unión de [³⁵S]-GTPγS fueron llevados a cabo a 30°C por 45min en solución amortiguadora de membranas (100mM NaCl, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, 50mM HEPES, pH 7.4) que contiene 0.025µg/µl de proteína de membrana (preparadas a partir de las líneas celulares anteriormente descritas) con albúmina de suero bovino al 0.01% (libre de ácidos grasos), GDP 10µM, DTT 100µM y [³⁵S]-GTPγS 0.53nM (Amersham-Pharmacia Biotech) en un volumen final de 200µl. La unión no específica fue determinada en presencia de GTPγS 20µM. La reacción fue iniciada por la adición de GABA a una concentración entre 1 mM y 0.1 nM en presencia o ausencia de la concentración requerida de PAM. La reacción fue terminada por medio de la adición de solución amortiguadora de lavado helada (Tris-HCl 50mM, MgCl₂ 5mM, NaCl 50mM, pH 7.4) seguido por filtración rápida bajo vacío a través de filtros de fibra de vidrio Printed Filtermat A (Wallac) (PEI 0.05% tratados) empleando un Micro 96 Harvester (Skatron Instruments). Los filtros fueron secados por 30 min a 50°C, luego una almohadilla de parafina de centelleo fue

35

fundida sobre los filtros y la radioactividad ligada fue determinada empleando un contador de centelleo 1450 Microbeta Trilux (Wallac).

5 **Cálculos**

Las curvas de respuesta a la dosis de GABA en presencia y ausencia de los compuestos de prueba fueron construidas empleando la ecuación logística de 4 parámetros, $y = y_{\max} + ((y_{\min}-y_{\max})/(1+(x/C)^D))$, en donde C = EC₅₀ y D = factor de la pendiente.

La potencia de PAM en los ensayos de GTPγS fue determinada por medio del gráfico del logaritmo de EC₅₀ para GABA contra el logaritmo de la concentración del modulador alostérico positivo en presencia del cual la medida fue llevada a cabo.

Generalmente, la potencia de los compuestos de fórmula I oscila desde EC₅₀s entre 20 μM y 0.001 μM. Ejemplos de valores individuales de EC₅₀:

Compuesto	EC ₅₀
4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	2.3 μM
2-(metiltio)-4-[(1-oxo-2-fenilbutil)amino]-1-fenil-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	0.6 μM
4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de 1,1-dimetilpentilo	0.3 μM
4-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-2-metoxi-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetiletilo	0.3 μM

20

Efecto de los compuestos en el modelo de SII (distensión colorectal)

Distensión Colorectal (DCR)

25 Para la DCR, un globo de polietileno de 3 cm con un catéter conector (hecho en casa) fue insertado en el colon distal, 2 cm desde la base del globo al ano, durante la anestesia ligera de isoflurano (Forene®, Abbott Scandinavia AB, Suecia). El catéter