



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-128785

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "VARIANTES DE IMIDAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA PARA EL
TRATAMIENTO DE DESORDENES GI"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/04 / A 61 k 37 / 05

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 2006

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 08-128785-00000-0000
 Tel: 2008-12-22 15:52:35 Usp. 2000 MUESTRACIONES
 Tel. 11 PATENTE IYU
 Eje: 378 FASE NACIONAL
 Act 411 PRESENTACION Folio: 109

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 Sodertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Sodertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número **39.690.713** TP **53.215**

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **BAUER, Udo; BRAILSFORD, Wayne; GHHAJLANI, Vijay; EGNER, Bryan; FJELLSTRÖM, Ola; GUSTAFSSON, Linda; MATTSSON, Jan; NILSSON, Karolina; OLSSON, Thomas**

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, SE-431 83 Mölndal y AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, 1800 Concorde Pike, Wilmington, DE 19850-5437.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia y Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/SE2005/000951**

Fecha: **20/06/05**

Publicación Internacional No. **WO 2006/001750 A1**

Fecha: **05/01/06**

⑥

Título (54)

"VARIANTES DE IMIDAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES GI"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 471/04

A61K 31/43

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

24/06/04

(31) Número de Solicitud

0401653-1

⑨

Comprobante de Pago No. **08 - 91.888**

Fecha: **30/11/06**

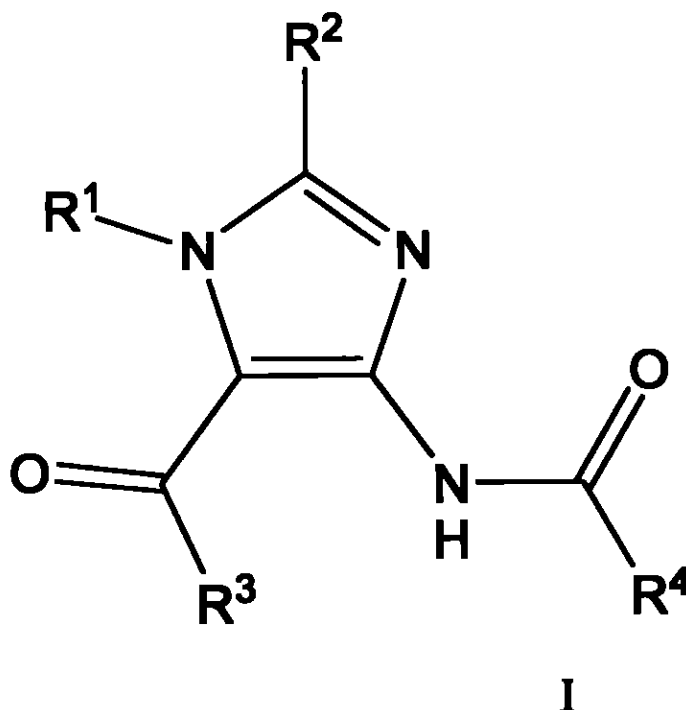
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ 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)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-128785-00000-0000
Fec: 2006-11-22 15:52:36 Dep: 2000 NUECREACIONES
TR. 11 PATENTE
Evo: 3/8 FASE NACIONAL
Ad: 411 INVENIAJUN Folios: 100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 91,888
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59137762	30/11/2006	7,670,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

300

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

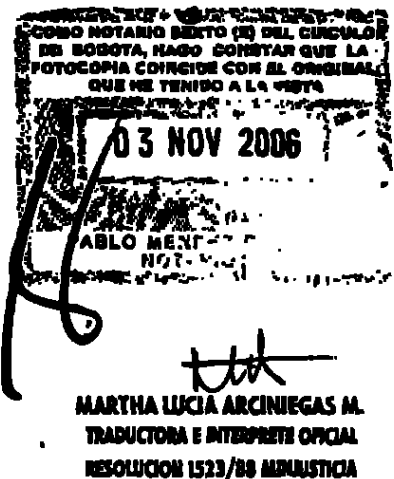
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKŞERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



APOSTILLA

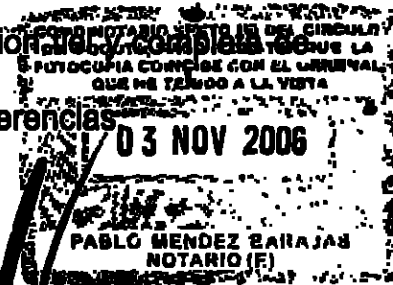
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por **John Halg Erksørdjlan**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina
- E.M. Fitzgerald**
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

ASUNTO
FECHA
LUGAR

36

NOTES

LA VISTA

250189

Martin Arceaga

PROCURADOR GENERAL
DE LA REPUBLICA
DE LOS ESTADOS UNIDOS

NOTARIO PUBLICO DEL ESTADO DE SONORA
DE SONORA, RASO, CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 NOV 2006
PABLO MENDEZ B
NOTARIO

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una
sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation
organized and existing under the laws of
Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
3 NOV 2006

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to appear for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorized Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

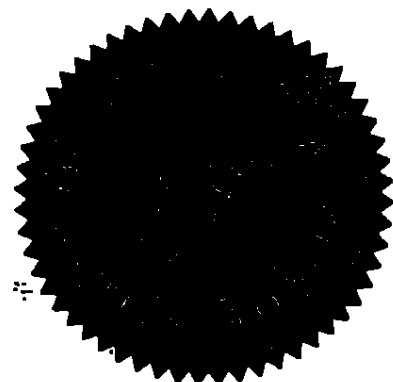
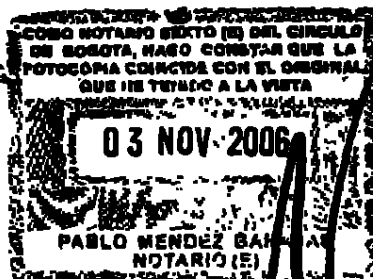
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
can: to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

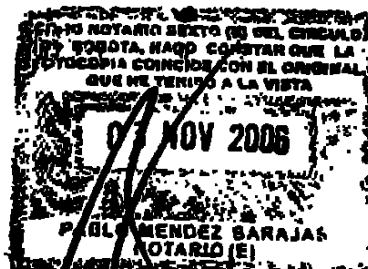
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by John Hald Ekserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/à Londres
6. the/le 02 August 2004
Certified/Attesté
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G479981**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalization certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



*Extrahido de publicación Rules
type to
9
Ananda Sahu 10
Blanca Rules 11*

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá - Colombia

8

Expediente No		No de Folio
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

Arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/000951

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: C07D 471/04, A61K 31/435

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7 : C07D, A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-INTERNO, DATO WPI, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 3876655 A (HEYES ET AL), 8 de Abril de 1975 (08.04.1975), reivindicaciones 1-9, fórmula II	1-36
A	US 4659720 A (CHABALA ET AL), 21 de Abril de 1987 (21.04.1987), formula I	1-36
A	WO 9419351 A1 (SCHERING CORPORATION), 1 de Sept de 1994 (01.09.1994), formula V	1-36
A	EP 0269238 A1 (MAY & BAKER LIMITED), 1 de Junio de 1988 (01.06.1988), figure IV	1-36

☒ en el recuadro c se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

19 de Septiembre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

21-09-2005

Nombre y dirección del correo de ISA/
Oficina de Patentes Sueca
Box 5055, S-102 42 Stockholm
Fax No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado
FERNANDO FARIETA/Els
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/000951

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 9731900 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL, CO., LTD.), 4 de Septiembre de 1997 (04.09.1997), formula I, III —	1-36
A	WO 03024942 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION), 27 de Marzo de 2003 (27.03.2003), reivindicación 1, página 118 — —	1-36

17 REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/000951

Castilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 26-34
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Las reivindicaciones 26-34 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal para cirugía o para terapia, también como un método de diagnóstico /Regla 39.1(iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados de los compuestos.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Castilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/000951

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 3876656 A	02/04/1975	US 3959385 A	25/05/1976
		BE 777738 A	25/07/1972
		CH 681288 A	31/01/1977
		DE 2200493 A	08/03/1973
		ES 331587 A	16/09/1974
		FR 2149329 A, B	30/03/1973
		GB 1378381 A	27/12/1974
		IL 38567 A	31/03/1976
		JP 43029771 A	19/04/1973
		KL 7201030 A	20/02/1972
		SE 376418 B, C	28/05/1975
		ZA 7201038 A	27/07/1972
US 4659720 A	21/04/1987	AT 25521 T	15/03/1987
		CA 1245660 A	29/11/1988
		DE 3365845 D	20/03/1990
		DK 584283 A	21/06/1984
		EP 0113570 A, B	18/07/1984
		SE 0113570 T3	
		ES 526159 A	16/05/1985
		ES 8505252 A	16/03/1985
		IE 55381 B	17/07/1981
		IE 892975 L	20/06/1984
		JP 59118772 A	02/07/1984
WO 9410351 A1	01/09/1994	AU 681875 B	11/03/1997
		AU 6268794 A	14/09/1994
		CA 2156818 A	01/03/1994
		CH 1118660 A	13/03/1996
		EP 0686157 A	13/12/1995
		FI 953881 A	24/03/1995
		HU 72640 A	28/05/1996
		HU 9612464 D	10/03/2010
		IL 108754 D	10/03/2010
		JP 8537068 T	30/07/1996
		KZ 252797 A	22/05/1997
		SC 43209 A	14/11/1997
		US 5918419 A	17/08/1999
		ZA 9401280 A	18/10/1994

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/000951

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación			Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
EP	0269238	A1	01/06/1988	AU	7981087	A	21/04/1988
				BR	8705542	A	24/05/1988
				DD	271447	A	06/09/1989
				DK	542687	A	18/04/1988
				FI	874550	A	18/04/1988
				GB	8624879	D	00/00/0000
				HU	47381	A	28/03/1989
				IE	277487	L	17/04/1988
				IE	872774	L	17/04/1988
				IL	84176	D	00/00/0000
				JP	63104965	A	10/05/1988
				MA	21084	A	00/00/0000
				QA	8690	A	31/03/1989
				PL	268268	A	03/04/1989
				PT	85948	A	01/11/1987
				ZA	8707765	A	20/04/1988
WO	9731900	A1	04/09/1997	AU	1811397	A	16/09/1997
WO	03024942	A1	27/03/2003	CA	2460512	A	27/03/2003
				CN	1606549	A	13/04/2005
				EP	1426366	A	09/06/2004
				US	20040259883	A	23/12/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 471/04, A61K 31/435

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)

IPC7: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, NPI DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3876655 A (HEYES ET AL), 8 April 1975 (08.04.1975), claims 1-9, formula II ---	1-36
A	US 4659720 A (CHABALA ET AL), 21 April 1987 (21.04.1987), formula I ---	1-36
A	WO 9419351 A1 (SCHERING CORPORATION), 1 Sept 1994 (01.09.1994), formula V ---	1-36
A	EP 0269238 A1 (MAY & BAKER LIMITED), 1 June 1988 (01.06.1988), figure IV ---	1-36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" documents 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 referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 Sept 2005

Date of mailing of the international search report

21-09-2005

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

FERNANDO FARIETA/E1s
Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2003)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000951

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9731900 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL, CO., LTD.), 4 Sept 1997 (04.09.1997), formulas I, III --	1-36
A	WO 03024942 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION), 27 March 2003 (27.03.2003), claim 1, page 118 -- -----	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/000951

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26-34
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 26-34 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

31/08/2005

International application No.
PCT/SE 2005/000951

US	3876655	A	08/04/1975	US	3959305	A	25/05/1976
				BE	777738	A	05/07/1972
				CH	584203	A	31/01/1977
				DE	2200499	A	08/03/1973
				ES	398587	A	16/09/1974
				FR	2149329	A,B	30/03/1973
				GB	1378381	A	27/12/1974
				IL	38357	A	31/08/1976
				JP	48029771	A	19/04/1973
				NL	7200080	A	20/02/1973
				SE	376418	B,C	26/05/1975
				ZA	7200038	A	27/09/1972
US	4659720	A	21/04/1987	AT	25521	T	15/03/1987
				CA	1245660	A	29/11/1988
				DE	3369845	D	00/00/0000
				DK	584283	A	21/06/1984
				EP	0113570	A,B	18/07/1984
				SE	0113570	T3	
				ES	528159	A	16/05/1985
				ES	8505202	A	16/08/1985
				IE	56381	B	17/07/1991
				IE	832975	L	20/06/1984
				JP	59118772	A	09/07/1984
WO	9419351	A1	01/09/1994	AU	681875	B	11/09/1997
				AU	6268794	A	14/09/1994
				CA	2156918	A	01/09/1994
				CN	1118600	A	13/03/1996
				EP	0686157	A	13/12/1995
				FI	953981	A	24/08/1995
				HU	72640	A	28/05/1996
				HU	9502464	D	00/00/0000
				IL	108754	D	00/00/0000
				JP	8507068	T	30/07/1996
				NZ	262797	A	22/08/1997
				SG	43809	A	14/11/1997
				US	5939419	A	17/08/1999
				ZA	9401280	A	18/10/1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

31/08/2005

International application No.
PCT/SE 2005/000951

EP	0269238	A1	01/06/1988	AU	7981087 A	21/04/1988
				BR	8705542 A	24/05/1988
				DD	271447 A	06/09/1989
				DK	542687 A	18/04/1988
				FI	874550 A	18/04/1988
				GB	8624879 D	00/00/0000
				HU	47381 A	28/03/1989
				IE	277487 L	17/04/1988
				IE	872774 L	17/04/1988
				IL	84176 D	00/00/0000
				JP	63104965 A	10/05/1988
				MA	21084 A	00/00/0000
				QA	8690 A	31/03/1989
				PL	268268 A	03/04/1989
				PT	85948 A	01/11/1987
				ZA	8707765 A	20/04/1988
WO	9731900	A1	04/09/1997	AU	1811397 A	16/09/1997
WO	03024942	A1	27/03/2003	CA	2460512 A	27/03/2003
				CN	1606549 A	13/04/2005
				EP	1426366 A	09/06/2004
				US	20040259883 A	23/12/2004

21

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
05 de Enero de 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/001750 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 471/04,
A61K 31/435

(74) Agente: ASTRAZENECA: Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2005/000951

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 20 de Junio de 2005
(20.06.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0401653-1 24 de Junio de 2004 (24.06.2004) SE

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto EU):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para EU solamente): BAUER, Udo; [DE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). BRAILSFORD, Wayne [GB/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). CHHAJLANI, Vijay [SE/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850-5437 (US). EGNER, Bryan [GB/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). FJELLSTRÖM, Ola [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). GUSTAFSSON, Linda [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). MATTESSON, Jan [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). NILSSON, Karolina [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). OLSSON, Thomas [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

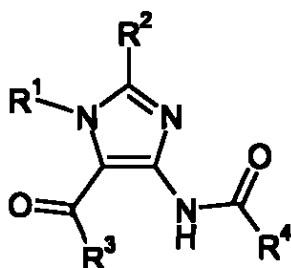
(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refírase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) TÍTULO: "VARIANTES DE IMIDAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES GI"



(I)

(57) Resumen: Casilla No. IV Resumen del texto (Continuación del ítem 5e la primer hoja)

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos que tienen un efecto modulador alostérico positivo del receptor GABA_B (RGB), métodos para la preparación de dichos compuestos y para su uso, opcionalmente en combinación con un agonista del GABA_B, para la inhibición de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, así como para el tratamiento de trastornos funcionales gastrointestinales y el síndrome de intestino irritable (SII). Un compuesto de la fórmula general I

Si (C.A.M.) 100 031 712 0
20

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 January 2006 (05.01.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/001750 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
A61K 31/435

D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE); OLSSON, Thomas
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal
(SE).

(21) International Application Number:
PCT/SE2005/000951

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 20 June 2005 (20.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0401653-1 24 June 2004 (24.06.2004) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

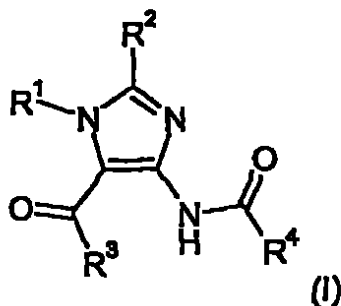
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Published:
— with international search report

For 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: IMIDAZOLE VARIANTS AS MODULATORS OF GABA RECEPTOR FOR THE TREATMENT OF GI DISORDERS



(57) Abstract: Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)
The present invention relates to novel compounds having a positive allosteric GABA_B re-
ceptor (GDR) modulator effect, methods for the preparation of said compounds and to their
use, optionally in combination with a GABA_B agonist, for the inhibition of transient lower
esophageal sphincter relaxations, for the treatment of gastroesophageal reflux disease, as
well as for the treatment of functional gastrointestinal disorders and irritable bowel syn-
drome (IBS). A compound of the general formula I

WO 2006/001750 A1

25

21

**VARIANTES DE IMIDAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR
GABA PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES GI**

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

5

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos que tienen un efecto modulador alostérico positivo del receptor GABA_B (RGB), métodos para la preparación de dichos compuestos y para su uso, opcionalmente en combinación con un agonista del GABA_B, para la inhibición de relajaciones transitorias del esfínter

10 esofágico inferior, para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, así como para el tratamiento de trastornos funcionales gastrointestinales y el síndrome de intestino irritable (SII).

24

22

A-

VARIANTES DE IMIDAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES GI

Campo de la invención

5

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos que tienen un efecto modulador alostérico positivo del receptor GABA_B (RGB), métodos para la preparación de dichos compuestos y su uso para la inhibición de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, así como para el tratamiento de trastornos funcionales gastrointestinales y el síndrome de intestino irritable (SII).

Antecedentes de la invención

15 El esfínter esofágico inferior (EEI) es propenso a relajarse de manera intermitente. En consecuencia, el fluido proveniente del estómago puede pasar dentro del esófago dado que la barrera mecánica se pierde temporalmente en dichos momentos, un evento referido de aquí en adelante como "reflujo".

20 La enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) es la enfermedad del tracto gastrointestinal superior más extendida. La farmacoterapia actual apunta a la reducción de la secreción de ácido gástrico, o a neutralizar el ácido en el esófago. Se ha considerado que el mecanismo principal detrás del reflujo depende de un esfínter esofágico inferior hipotónico. Sin embargo, la investigación reciente (*por ejemplo*,
25 *Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517-535*) ha demostrado que la mayoría de episodios de reflujo ocurren durante las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI), esto es relajaciones que no han sido provocadas por tragar. También se ha demostrado que la secreción de ácido gástrico usualmente es normal en pacientes con ERGE.

30

Por consiguiente, hay una necesidad de una terapia que reduzca la incidencia de las RTEEI y de ese modo prevenga el reflujo.

Se ha demostrado que los agonistas del receptor GABA_B inhiben las RTEEI, lo cual
35 es revelado en la WO 98/11885 A1.

25

Los trastornos funcionales gastrointestinales, tales como la dispepsia funcional, pueden ser definidos de acuerdo con *Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. C. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain* (Trastornos Funcionales del Intestino y Dolor Funcional Abdominal). En: *Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E, eds. Rome II: Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment* (Roma II: Trastornos funcionales gastrointestinales: Diagnóstico, Patofisiología y Tratamiento). 2 ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351-432 y *Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG y Whitehead WE. Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders* (Roma II: Un documento de consenso multinacional sobre Trastornos Funcionales Gastrointestinales). *Gut* 45(Suppl.2), III-II81.9-1-1999.

El síndrome de intestino irritable (SII) puede ser definido de acuerdo con *Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. C. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain* (Trastornos Funcionales del Intestino y Dolor Funcional Abdominal). En: *Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E, eds. Rome II: Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment* (Roma II: Trastornos funcionales gastrointestinales: Diagnóstico, Patofisiología y Tratamiento). 2 ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351-432 y *Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG y Whitehead WE. Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders* (Roma II: Un documento de consenso multinacional sobre Trastornos Funcionales Gastrointestinales). *Gut* 45(Suppl.2), III-II81.9-1-1999.

Agonistas del receptor GABA_B

El GABA (ácido 4-aminobutanoico) es un neurotransmisor endógeno en los sistemas nerviosos central y periférico. Los receptores para el GABA tradicionalmente se han dividido en los subtipos de receptores GABA_A y GABA_B. Los receptores GABA_B pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G (RAPGs).

El agonista más estudiado del receptor GABA_B, el baclofen (ácido 4-amino-3-(p-clorofenil) butanoico; revelado en CH 449046), es útil como un agente antiespástico. La EP 356128 A2 describe el uso del agonista del receptor GABA_B, el ácido (3-

aminopropil) metilfosfinico, para ser empleado en terapia, en particular en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

EP 463969 A1 y FR 2722192 A1 revelan derivados del ácido 4-aminobutanoico que
5 tienen substituyentes heterocíclicos diferentes en el carbono 3 de la cadena butil. La
EP 181833 A1 revela ácidos 3-aminopropilfosfinicos substituidos que tienen altas
afinidades hacia los sitios del receptor GABA_B. La EP 399949 A1 revela derivados
del ácido (3-aminopropil) metilfosfinico, que son descritos como agonistas potentes
del receptor GABA_B. Aún otros ácidos (3-aminopropil) metilfosfinicos y ácidos (3-
10 aminopropil) fosfinicos han sido revelados en WO 01/41743 A1 y WO 01/42252 A1,
respectivamente. Las relaciones estructura – actividad de varios análogos del ácido
fosfinico con respecto a sus afinidades por el receptor GABA_B son discutidas en *J.*
Med. Chem. (1995), 38, 3297-3312. Los análogos del ácido sulfinico y sus
actividades frente al receptor GABA_B son descritas en *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*
15 (1998), 8, 3059-3064. Para una revision más general sobre los ligandos del GABA_B,
ver *Curr. Med. Chem.-Central Nervous System Agents* (Agentes del Sistema Nervioso
Central) (2001), 1, 27-42.

Modulación alostérica positiva de los receptores GABA_B

20 Se ha descrito que el 2,6-di-*ter*-butil-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenol (CGP7930)
y el 3-(3,5-di-*ter*-butil-4-hidroxifenil)-2,2-dimetilpropanal (revelado en US
5,304,685) ejercen modulación alostérica positiva de la actividad nativa y
recombinante del receptor GABA_B (*Society for Neuroscience, 30th Annual Meeting,*
New Orleans . La., Nov. 4-9, 2000: Positiva Allosteric Modulation of Native and
25 *Recombinant GABA_B Receptor Activity* (Sociedad para la Neurociencia, 30 Reunión
Anual, Nueva Orleans, La., Nov 4-9, 2000: Modulación Alostérica Positiva de la
Actividad Nativa y Recombinante del Receptor GABA_B), *S. Urwiler y otros;*
Molecular Pharmacol. (2001), 60, 963-971).

30 Se ha descrito que la N,N-diciclopentil-2-metilsulfanil-5-nitro-pirimidina-4,6-diamina
ejerce modulación alostérica positiva del receptor GABA_B (*The Journal of*
Pharmacology and Experimental Therapeutics (La Revista de Farmacología y
Terapéutica Experimental), 307 (2003), 322-330).

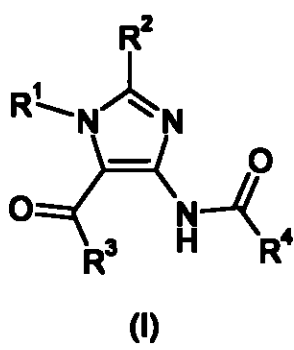
Derivados del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico

Unos pocos etil ésteres del ácido 4-amino-1H-imidazol-5-carboxílico son revelados como intermediarios para la síntesis de purinas (*Tetrahedron Lett.* (1966), 1885-1889) o de imidazo[4,5-d]pirimidonas e imidazo[4,5,-b]piridinas (*Monatshefte für*
5 *Chemie* (1976), 107:1413-1421). También las 1,7-dihidro-6H-purina-6-onas son preparadas a partir de etil ésteres del ácido 4-acilamino-1H-imidazol-5-carboxílico (*Tetrahedron* (1982), 38:1435-1441). Sin embargo, estos compuestos no son conocidos como moduladores alostéricos positivos del receptor GABA_B y no han sido descritos como útiles para el tratamiento de la ERGE o de trastornos funcionales
10 gastrointestinales.

Para una revisión reciente sobre la modulación alostérica de los RAPGs, ver: *Expert Opin. Ter. Patents* (2001), 11, 1889-1904.

15 Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula I:



20 en donde

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, hidroxil, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;
25 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, hidroxil, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;
30

28

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;

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;

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, ceto, 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;

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; o

amino, mono o di substituido, de manera opcional, con alquil C₁-C₁₀, alquenil C₂-C₁₀, 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, 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 ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

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;
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-1-(2-furanilmetil)-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico;
- 5 • 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;
- 2-(metiltio)-4-[[5-nitro-2-furanil]carbonil]amino]-1-(2-tienilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico;
- 10 • 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;
- 15 • 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
- 20 • 1-[2-metoxifenil]-4-[(tricloro-acetil)amino]-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico.

En una realización de la presente invención, R^2 es alcoxi C_1-C_{10} , substituido de manera opcional por 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.

En una realización adicional de la invención, R^2 es tioalcoxi C_1-C_{10} , substituido de manera opcional por 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.

Esta nueva clase de compuestos, de la anterior fórmula I, etil ésteres o amidas del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico, son útiles como moduladores alostéricos positivos del receptor GABA_B.

Los términos generales empleados en la definición de la fórmula I tienen los siguientes significados:

- 5 Alquil C_1-C_{10} es grupo alquilo de cadena recta o ramificada, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, butil secundario, butil terciario, pentil, isopentil, hexil o heptil. El alquilo puede ser sustituido por uno o más de alcoxi C_1-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. Los grupos alquilo pueden contener uno
10 o más heteroátomos seleccionados a partir de O, N y S, esto es uno o más de los átomos de carbono pueden ser sustituidos por dicho heteroátomo. Ejemplos de tales grupos son metil-etiléter, metil-etilamina y metil-tiometil. El grupo alquilo puede formar parte de un anillo. Uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo
15 pueden ser sustituidos por un átomo de flúor.

- Alquenil C_2-C_{10} es un grupo alqueno de cadena recta o ramificada, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo vinil, isopropenil y 1-butenil. El alqueno puede ser sustituido por uno o más de alcoxi C_1-C_{10} , tioalcoxi C_1-C_{10} , halógeno, hidroxil, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico,
20 nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo. Los grupos alqueno pueden contener uno o más heteroátomos seleccionados a partir de O, N y S, esto es uno o más de los átomos de carbono pueden ser sustituidos por dicho heteroátomo. Uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno pueden ser sustituidos por un átomo de
25 flúor.

- Alquinil C_2-C_{10} es un grupo alquino de cadena recta o ramificada, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo etinil, 2-propinil y but-2-inil. El alquinil puede ser sustituido por uno o más de alcoxi C_1-C_{10} , tioalcoxi C_1-C_{10} , halógeno, hidroxil, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico,
30 nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo. Los grupos alquino pueden contener uno o más heteroátomos seleccionados a partir de O, N y S, esto es uno o más de los átomos de carbono pueden ser sustituidos por dicho heteroátomo. Uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquino pueden ser sustituidos por un átomo de
35 flúor.

Cicloalquil C_3-C_{10} es un alquilo cíclico, que tiene de 3 a 10 átomos de carbono tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil o ciclohexil. El cicloalquil también puede ser insaturado. El cicloalquil puede ser substituido por uno o más de alcoxi C_1-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. Los grupos cicloalquilo pueden tener uno o más heteroátomos seleccionados a partir de O, N y S, esto es uno o más de los átomos de carbono pueden ser substituidos por dicho heteroátomo. Uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo pueden ser substituidos por un átomo de flúor.

10

Alcoxi C_1-C_{10} es un grupo alcoxi que tiene 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo metoxil, etoxil, n-propoxil, n-butoxil, isopropoxil, isobutoxil, butoxil secundario, butoxil terciario, pentoxil, hexoxil o un grupo heptoxil. El alcoxi puede ser cíclico, parcialmente saturado o insaturado, tal como en propenoxil o ciclopentoxil. El alcoxi puede ser aromático, tal como en benciloxil o fenoxil. Los grupos alcoxi pueden contener uno o más heteroátomos seleccionados a partir de O, N y S, esto es uno o más de los átomos de carbono pueden ser substituidos por dicho heteroátomo. El alcoxi puede ser substituido por uno o más de alcoxi C_1-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.

20

Tioalcoxi C_1-C_{10} es un grupo tioalcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo tiometoxil, tioetoxil, n-tiopropoxil, n-tiobutoxil, tioisopropoxil, tioisobutoxil, tiobutoxil secundario, tiobutoxil terciario, tiopentoxil, tiohexoxil o un grupo tioheptoxil. El tioalcoxi puede ser insaturado, tal como en tiopropenoxil o aromático, tal como en tiobenciloxil o tiofenoxil. El tioalcoxi puede ser substituido por uno o más de alcoxi C_1-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.

25

30

El término aril es definido aquí como un anillo aromático que tiene desde 6 hasta 14 átomos de carbono incluyendo tanto los anillos sencillos como los compuestos policíclicos, tales como fenil, bencil o naftil, substituidos de manera opcional por uno o más substituyentes tales como alquil C_1-C_{10} , alquenil C_2-C_{10} , alquinil C_2-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , tioalcoxi C_1-C_{10} , halógeno, hidroxil, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico,

35

30

-8-

nitrilo, o uno o dos grupos arilo o heteroarilo, tal como en el bifenil. Los anillos policíclicos son saturados, parcialmente insaturados o saturados.

El término heteroaril es definido aquí como un anillo aromático que tiene de 3 a 14 átomos de carbono, incluyendo tanto anillo individuales como compuestos policíclicos en los cuales uno o varios de los átomos del anillo son ya sea oxígeno, nitrógeno o azufre, tal como furanil, tiofenil o imidazopiridina. El heteroaril es substituido de manera opcional por uno o más substituyentes tal como alquil C_1-C_{10} , alquenil C_2-C_{10} , alquiniil C_2-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , tioalcoxi C_1-C_{10} , halógeno, hidroxil, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo, tal como en bifenil. Los anillos policíclicos son saturados, parcialmente insaturados o saturados. El halógeno tal como se emplea aquí es seleccionado a partir de cloro, flúor, bromo o yodo.

15 Cuando los compuestos de fórmula I tienen al menos un átomo de carbono asimétrico, ellos pueden existir en varias formas estereoquímicas. La presente invención incluye la mezcla de isómeros así como los estereoisómeros individuales. La presente invención incluye además isómeros geométricos, isómeros rotacionales, enantiómeros, racematos y diastereoisómeros.

En donde sea aplicable, los compuestos de fórmula I pueden ser usados en forma neutra, por ejemplo como un ácido carboxílico, o en la forma de una sal, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable tal como la sal de sodio, potasio, amonio, calcio o magnesio del compuesto principal.

Los compuestos de fórmula I son útiles como moduladores alostéricos positivos del RGB (receptor $GABA_B$). Un modulador alostérico positivo del receptor $GABA_B$ es definido como un compuesto que hace al receptor $GABA_B$ más sensible a los agonistas de los receptores GABA y $GABA_B$ al unirse a la proteína del receptor $GABA_B$ en un sitio diferente de aquel empleado por el ligando endógeno. El modulador alostérico positivo del RGB actúa de manera sinérgica con un agonista y aumenta la potencia y/o la eficacia intrínseca del agonista del receptor $GABA_B$. También se ha demostrado que los moduladores alostéricos positivos que actúan en el

32

receptor GABA_B pueden producir un efecto agonístico. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I pueden ser efectivos como agonistas totales o parciales.

Un aspecto adicional de la invención es un compuesto de la fórmula I para ser
5 empleado en terapia.

Como consecuencia de que el receptor GABA_B llega a ser más sensible a los agonistas del receptor GABA_B con la administración de un modulador alostérico positivo, se observa una inhibición aumentada de las relajaciones transitorias del
10 esfínter esofágico inferior (RTEEI) para un agonista del GABA_B. Por consiguiente, la presente invención está dirigida al uso de un modulador alostérico positivo del receptor GABA_B de acuerdo con la fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEs).

15 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la fabricación de un medicamento para la prevención del reflujo.

20 Un aspecto aún adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE).

25 El manejo efectivo de la regurgitación en infantes sería una vía importante de prevención, al igual que de curación de la enfermedad del pulmón debida a la aspiración de contenidos gástricos regurgitados, y para manejar la falla en el crecimiento, debida, *inter alia*, a la pérdida excesiva de nutrientes ingeridos. Así, un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I,
30 opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad del pulmón.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la fabricación de un
35 medicamento para el manejo de la falla en el crecimiento.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de asma, tal como el asma relacionado con el reflujo.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la laringitis o la laringitis crónica.

Un aspecto adicional de la presente invención es un método para la inhibición de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEs), por el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal inhibición.

Otro aspecto de la invención es un método para la prevención del reflujo, por el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal prevención.

Un aspecto aún adicional de la invención es un método para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), por lo cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

Otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento o prevención de la regurgitación, por el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal tratamiento

Aún otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento o prevención de la regurgitación en infantes, por el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con
5 necesidad de tal tratamiento.

Un aspecto aún adicional de la invención es un método para el tratamiento, prevención o inhibición de la enfermedad del pulmón, por el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I,
10 opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal tratamiento. La enfermedad del pulmón a ser tratada puede ser debida *inter alia* a la aspiración de contenidos gástricos regurgitados.

Un aspecto aún adicional de la invención es un método para el manejo de la falla en
15 el crecimiento, por el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento o prevención
20 de asma, tal como el asma relacionada con el reflujo, por el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

25 Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento o prevención de la laringitis o la laringitis crónica, por el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

30 Una realización adicional es el uso de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno funcional gastrointestinal (TFG). Otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento de un trastorno
35 funcional gastrointestinal, por el cual una cantidad efectiva de un compuesto de

fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto que sufre de dicha condición.

Una realización adicional es el uso de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dispepsia funcional. Otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento de la dispepsia funcional, por el cual una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto que sufre de dicha condición.

La dispepsia funcional hace referencia al dolor o la molestia centrada en el abdomen superior. La molestia puede estar caracterizada por o combinada con la llenura abdominal superior, la saciedad temprana, la hinchazón o las náuseas.

Etiológicamente, los pacientes con dispepsia funcional pueden ser divididos en dos grupos:

- 1- Aquellos con una anomalía patofisiológica o microbiológica identificable de relevancia clínica incierta (por ejemplo, gastritis por *Helicobacter pylori*, duodenitis histológica, cálculos, hipersensibilidad visceral, dismotilidad gastroduodenal)
- 2- Pacientes sin explicación identificable para los síntomas.

La dispepsia funcional puede ser diagnosticada de acuerdo con lo siguiente:

Al menos 12 semanas, las cuales no necesitan ser consecutivas dentro de los 12 meses anteriores, de

- 1- Dispepsia persistente o recurrente (dolor o molestia centrada en el abdomen superior) y
- 2- Ninguna evidencia de enfermedad orgánica (incluida en la endoscopia superior) que es probable para explicar los síntomas y
- 3- Ninguna evidencia de que la dispepsia es aliviada exclusivamente por la defecación o asociada con el comienzo de un cambio en la frecuencia o forma de los excrementos.

La dispepsia funcional puede ser dividida en subconjuntos basados en los distintos patrones de síntomas, tal como la dispepsia semejante a la úlcera, la dispepsia semejante a la dismotilidad, y la dispepsia sin especificar (no específica).

- 5 La terapia actualmente existente de dispepsia funcional es en gran parte empírica y dirigida hacia el alivio de los síntomas prominentes. Las terapias más comunmente empleadas incluyen aún los antidepresivos.

- 10 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del síndrome de intestino irritable (SII), tal como el SII con estreñimiento predominante, el SII con diarrea predominante, o el SII con movimiento alternante predominante del intestino.

- 15 Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento o prevención del síndrome de intestino irritable (SII), por el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

20

El SII es definido aquí como un trastorno funcional crónico con síntomas específicos que incluyen dolor y molestia abdominales continuas o recurrentes acompañadas por una función alterada del intestino, a menudo con hinchazón abdominal y distensión abdominal. Generalmente se divide en 3 subgrupos de acuerdo con el

- 25 comportamiento predominante del intestino:

- 1- Diarrea predominante
- 2- Estreñimiento predominante
- 3- Movimientos alternantes del intestino.

- 30 El dolor o la molestia abdominales es el sello del SII y está presente en los tres subgrupos. Los síntomas del SII han sido clasificados de acuerdo con el criterio de Roma y posteriormente modificados al criterio de Roma II. Esta conformidad en la descripción de los síntomas del SII ha ayudado a lograr el consenso en el diseño y evaluación de los estudios clínicos del SII.

Los criterios de diagnóstico de Roma II son:

1- Presencia de dolor o molestia abdominales por al menos 12 semanas (no necesariamente consecutivas) del año anterior

2- Dos o más de los siguientes síntomas:

- 5 a) Alivio con la defecación
- b) Comienzo asociado con cambio en la frecuencia del excremento
- c) Comienzo asociado con cambio en la consistencia del excremento

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para
10 la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastornos del SNC, tal como la ansiedad.

Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento o prevención de trastornos del SNC, tal como la ansiedad, por el cual una cantidad farmacéutica y
15 farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la
20 fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la depresión.

Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento o prevención de la depresión, por el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva
25 de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

Para los propósitos de esta invención, el término "agonista" debe ser entendido como que incluye agonistas totales así como agonistas parciales, por lo cual un "agonista
30 parcial" debe ser entendido como un compuesto capaz de activar parcialmente, pero no completamente, los receptores GABA_B.

La expresión "RTEEI", relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, es definida aquí de acuerdo con *Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation* (relajación
35 transitoria del esfínter esofágico inferior). *Gastroenterology* 109, pp. 601-610.

La expresión "reflujo" es definida como el fluido proveniente del estómago que es capaz de pasar dentro del esófago, dado que la barrera mecánica se pierde temporalmente en dichos momentos.

5

La expresión "ERGE", enfermedad de reflujo gastroesofágico, es definida de acuerdo con *van Heerwarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease* (Diagnóstico de la enfermedad de reflujo). *Baillière's Clin. Gastroenterol. 14, pp. 759-774.*

10

Una "combinación" de acuerdo con la invención puede estar presente como una "combinación fija" o como una "combinación de un conjunto de partes".

Una "combinación fija" es definida como una combinación en donde (i) un compuesto de fórmula I; y (ii) un agonista del receptor GABA_B están presentes en una unidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en donde (i) un compuesto de fórmula I y (ii) un agonista del receptor GABA_B están presentes en mezcla. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en donde (i) un compuesto de fórmula I y (ii) un agonista del receptor GABA_B; están presentes en una unidad sin estar en mezcla.

Una "combinación de un conjunto de partes" es definida como una combinación en donde (i) un compuesto de fórmula I y (ii) un agonista del receptor GABA_B están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una "combinación de un conjunto de partes" es una combinación en donde (i) un compuesto de fórmula I y (ii) un agonista del receptor GABA_B están presentes de manera separada. Los componentes de la "combinación de un conjunto de partes" pueden ser administrados de manera simultánea, en orden o separados, esto es de manera separada o conjunta.

El término "modulador alostérico positivo" es definido como un compuesto el cual hace que un receptor sea más sensible a los agonistas del receptor al unirse a la proteína del receptor en un sitio diferente de aquel que es empleado por el ligando endógeno.

El término "terapia" y el término "tratamiento" también incluyen la "profilaxis" y/o la prevención a menos que se establezca de otra forma. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados en la forma que corresponde.

Formulaciones farmacéuticas

El compuesto de fórmula I puede ser formulado solo o en combinación con un
5 agonista del receptor GABA_B.

Para el uso clínico, el compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un
agonista del receptor GABA_B, es, de acuerdo con la presente invención,
adecuadamente formulado en formulaciones farmacéuticas para administración oral.

10 La rectal, parenteral o cualquier otra ruta de administración también puede ser
contemplada por el experto en el arte de las formulaciones. Así, el compuesto de
fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es
formulado con un portador o coadyuvante farmacéutica y farmacológicamente
aceptables. El portador puede estar en la forma de un diluyente sólido, semi-sólido o
15 líquido.

En la preparación de formulaciones farmacéuticas orales, de acuerdo con la
invención, el compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista
del receptor GABA_B, a ser formulado es mezclado con ingredientes sólidos,
20 pulverizados tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina,
derivados de celulosa, gelatina, u otro ingrediente adecuado, así como con agentes
desintegrantes y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de
calcio, estearil fumarato de sodio y ceras de polietilen glicol. La mezcla es luego
procesada en gránulos o comprimida en tabletas.

25 Las cápsulas suaves de gelatina pueden ser preparadas con cápsulas que contienen
una mezcla de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un
agonista del receptor GABA_B, con aceite vegetal, grasa, u otro vehículo adecuado
para cápsulas suaves de gelatina. Las cápsulas duras de gelatina pueden contener un
30 compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor
GABA_B, en combinación con ingredientes sólidos pulverizados tales como lactosa,
sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de papa, almidón de maíz, amilopectina,
derivados de celulosa o gelatina.

- Las unidades de dosificación para la administración rectal pueden ser preparadas (i) en la forma de supositorios que contienen la(s) sustancia(s) activas mezcladas con una base grasa neutra; (ii) en la forma de una cápsula rectal de gelatina que contiene un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor $GABA_{B1}$, en una mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina, u otro vehículo adecuado para las cápsulas rectales de gelatina; (iii) en la forma de un micro enema listo para preparar; o (iv) en la forma de una formulación seca de micro enema para ser reconstituida en un solvente adecuado justo antes de la administración.
- 10 Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden ser preparadas en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo soluciones o suspensiones, que contienen un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor $GABA_B$, y el remanente de la formulación que consiste de azúcar o alcoholes de azúcar, y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilen glicol y polietilen glicol. Si se desea, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, sacarina y carboximetil celulosa u otros agentes espesantes. Las preparaciones líquidas para administración oral también pueden ser preparadas en la forma de un polvo seco para ser reconstituido con un solvente adecuado antes de ser usadas.
- 20 Las soluciones para administración parenteral pueden ser preparadas como una solución de un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor $GABA_B$, en un solvente farmacéuticamente aceptable. Estas soluciones también pueden contener ingredientes estabilizantes y/o ingredientes amortiguadores y son repartidas en dosis unitarias en forma de ampollas o viales. Las soluciones para administración parenteral también pueden ser preparadas como una preparación seca para ser reconstituida con un solvente adecuado extemporáneamente antes de su uso.
- 30 En un aspecto de la presente invención, un compuesto de fórmula I, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor $GABA_B$, puede ser administrado una o dos veces por día, dependiendo de la gravedad de la condición del paciente. Una dosis diaria típica de los compuestos de fórmula I es desde 0.1 hasta 100 mg por kg de peso corporal del sujeto a ser tratado, pero esta dependerá de diversos factores tales como

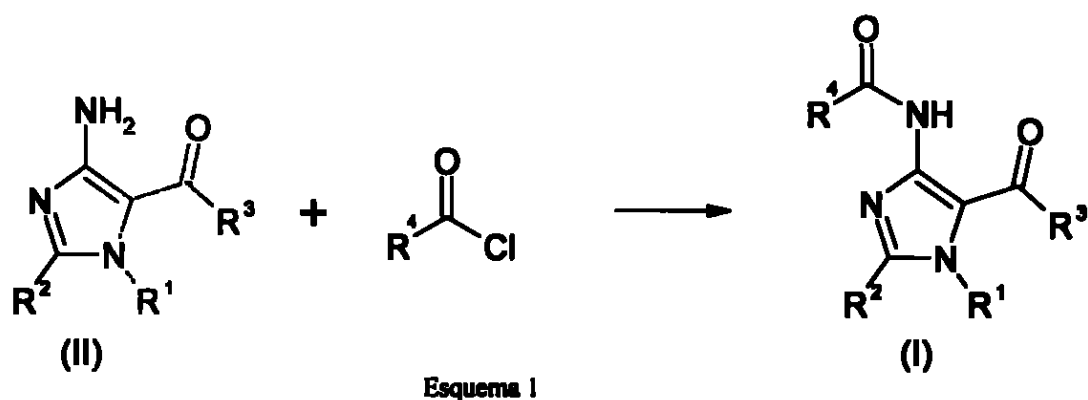
la ruta de administración, la edad y el peso del paciente así como de la gravedad de la condición del paciente.

Métodos de preparación

5

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I de la presente invención, en donde R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno y de manera independiente definidos como se señaló anteriormente, pueden ser preparados por medio del siguiente método general (Esquema 1; literatura relacionada: *Tetrahedron* (1982), 38:1435-1441).

10



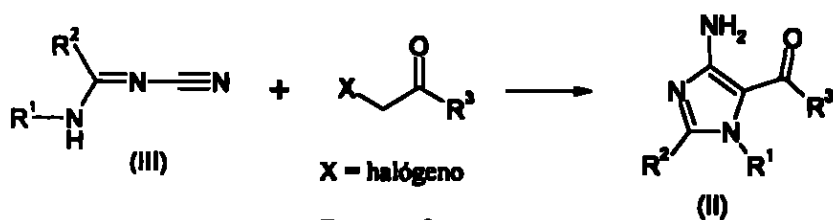
en donde los aminoimidazoles (II) son acilados de manera eficiente en (I), empleando cloruros de acilo (típicamente 1.5-2.5 equivalentes) en solventes orgánicos tales como THF o los similares. La reacción es llevada a cabo en presencia de diisopropiltilamina en un soporte de polímero (PS-DIPEA; 1.5-3 equivalentes) a temperatura ambiente de 50°C con agitación durante 4-18 horas. La filtración de la mezcla de reacción sobre la resina de intercambio aniónico nucleofílica Isolute-NH₂, la elución con THF y la evaporación al vacío dio origen a los productos deseados como aceites o sólidos amorfos.

15

20

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 (Esquema 2; literatura: *Tetrahedron Lett.* (1966), 1885-1889 y *Monatshefte für Chemie* (1976), 107:1413-1421)

25



Esquema 2

El intermediario (III), en donde R² es a grupo alcoxi C₁-C₇, es preparado mediante la substitución del grupo tiometoxi en el intermediario (IV) por el grupo alcoxi C₁-C₇ correspondiente de acuerdo con el Esquema 3.



Esquema 3

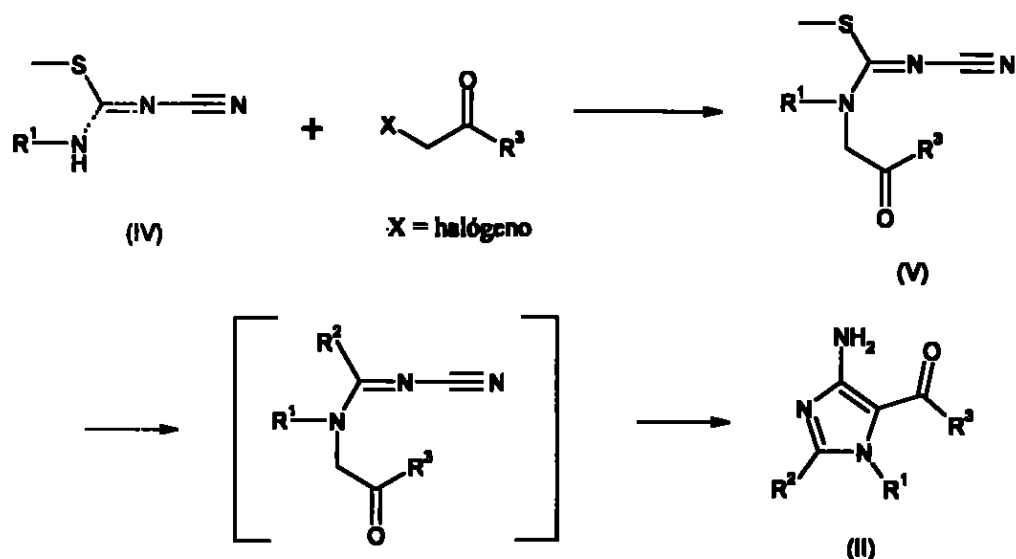
10

El intermediario (IV) es preparado al tratar el dimetilcianoditioimidocarbonato en etanol con 1-2 equivalentes de la amina primaria y reflujo por 3-5 horas (ver Esquema 4). A la mezcla de reacción se le permite enfriarse, es evaporada al vacío y luego los compuestos deseados son ya sea recogidos por medio de filtración, directamente o posteriormente después de que el producto se ha precipitado por la adición de agua.



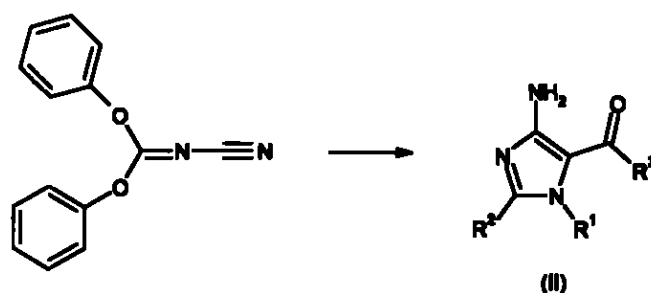
Esquema 4

Una ruta alternativa para el intermediario (II) consiste en el tratamiento del intermediario (IV) con un compuesto alfa halo carbonilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio que proporciona el intermediario (V). El tratamiento posterior del intermediario (V) con nucleófilos tales como, por ejemplo, derivados de alcoxi o tioalcoxi (por ejemplo NaOMe, NaOEt) proporciona el intermediario (II) via la substitución del grupo tiometilo y el cierre del anillo.



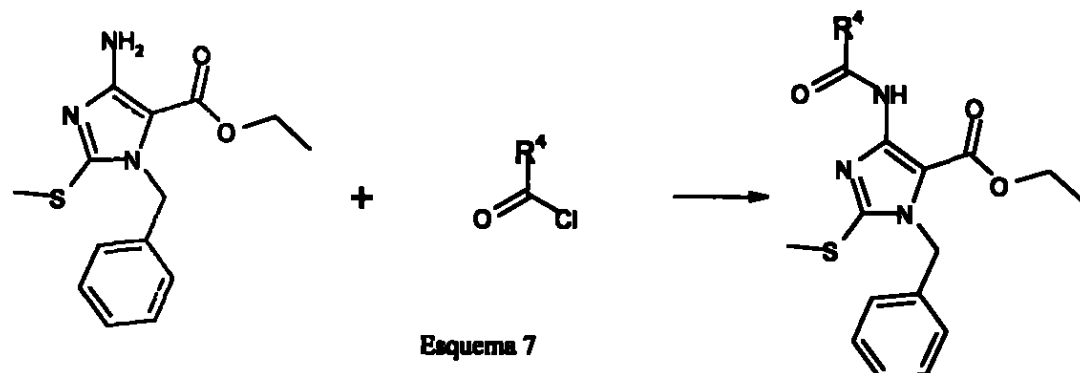
Esquema 5

Además, el intermediario (II) puede ser generado en una forma análoga como se describió anteriormente al emplear difenilcianocarbonimidato como un material de partida en lugar del dimetilcianoditioimidocarbonato (Esquema 6; comparar con Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2225-2228 y Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 4225-4229).



Esquema 6

Síntesis múltiple en paralelo de los etil ésteres del ácido 4-acilamino-1H-imidazol-5-carboxílico

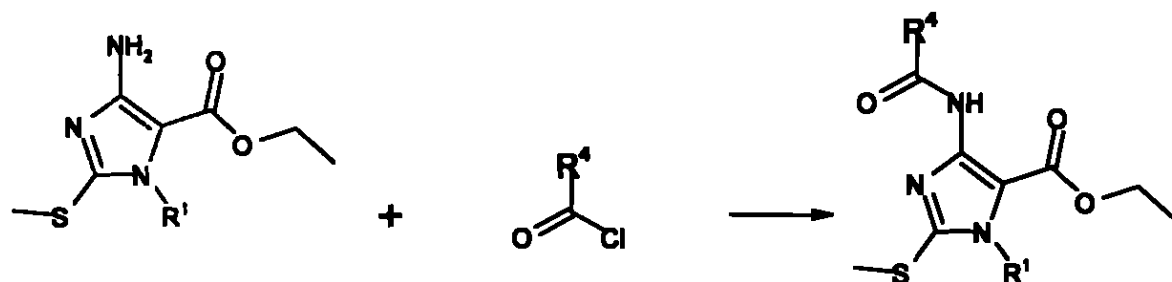


5

A 80 pozos de un bloque de 96 pozos de teflón Robbins Flex Chem se adiciona diisopropiletilamina en un soporte de polímero (35 mg, 3.5 mmol/g) empleando un Titan Resin Loader TM. A estos 80 pozos se adicionó posteriormente 4-amino-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico, en THF (600 μ l, 0.05 mmol) seguido por 1 de 80 cloruros de acilo (2-2.5 eq) disuelto en THF (600 μ l). El bloque es sellado y girado por 18h a temperatura ambiente, después de éste tiempo cada pozo es filtrado sobre Isolute-NH2 (200 mg) eluyendo con THF (1.5 ml). El THF es evaporado al vacío para producir los productos acilados como sólidos amorfos o aceites.

15

Síntesis múltiple en paralelo de los etil ésteres del ácido 4-acilamino-1H-imidazol-5-carboxílico



20

A 24 pozos de un bloque de 96 pozos de teflón Robbins Flex Chem se adiciona diisopropiletilamina en un soporte de polímero (70 mg, 3.5 mmol/g) empleando un Titan Resin Loader TM. A estos pozos se adiciona posteriormente 1 de 8 aminoimidazol por columna en THF (600 μ l, 0.1 mmol) seguido por 1 de 3 cloruros

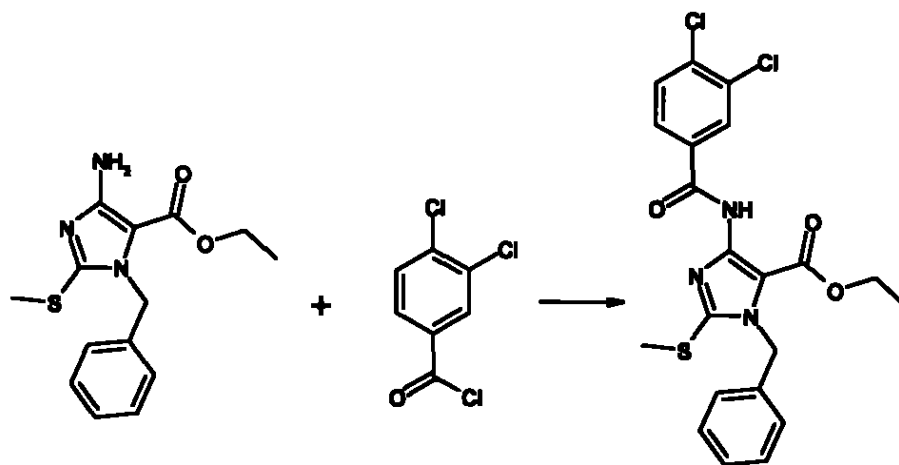
25

de acilo (2-2.5 eq) por fila disuelto en THF (600 µl). El bloque es sellado y girado por 18h a temperatura ambiente, después de este tiempo cada pozo es filtrado sobre Isolute-NH2 (400 mg) eluyendo con THF (2.5 ml).

El THF es evaporado al vacío para dar origen a los productos acilados como sólidos amorfos o aceites.

EJEMPLOS

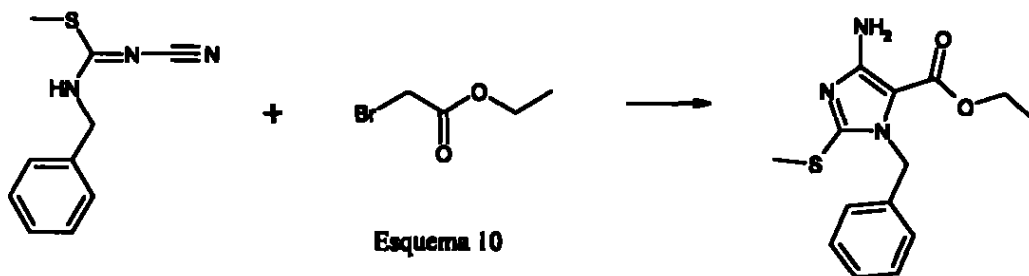
- 10 Ejemplo 1: Síntesis del 4-[(3,4-diclorobenzoyl)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico



- 4-amino-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico (29 mg, 0.1 mmol) fue disuelto en THF (700 µl) en un vial de 1 ml. Se adicionaron 50 mg de diisopropiletilamina en un soporte de polímero (3.5 mmol/g) y posteriormente cloruro de 3,4-diclorobenzoylo (31 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente y luego filtrada sobre una columna de Isolute-NH2 (200 mg) lavando completamente con THF (1ml). El THF fue evaporado al vacío para dar origen al producto (35 mg, 75%).

RMN ¹H 400MHz (CDCl₃): 1.15(3H, t, COOCH₂CH₃), 2.85 (3H, s, SCH₃), 4.3 (2H, q, COOCH₂CH₃), 5.45 (2H, s, Ar-CH₂), 7.1 (2H, Ar-H), 7.2-7.35 (3H, m, Ar-H), 7.55(1H, Ar-H), 7.75 (1H, Ar-H), 8.05 (1H, Ar-H), 10.0 (1H, s, NH)

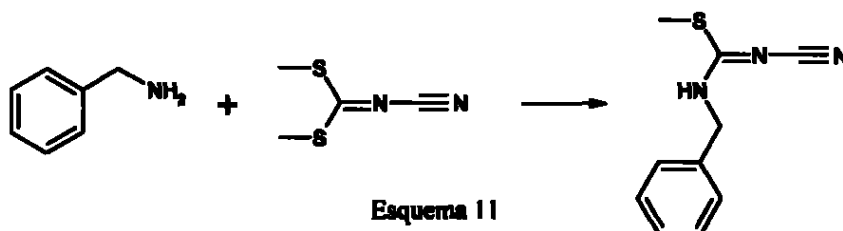
Ejemplo 2: Síntesis del 4-amino-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico (empleado como intermediario)



N-ciano-*N*-(fenilmetil)-, metil éster del ácido carbamimidotioico (2 g, 9.7 mmol), bromo etil acetato (1.79 g, 10.7 mmol) y carbonato de potasio (1.48 g, 10.7 mmol) fueron disueltos/suspendidos en DMF (20 ml) y agitados por 1 h a 60°C. Durante el mismo tiempo 0.56 g de metal de sodio fueron disueltos en 12 ml de etanol (99.9%). La reacción fue enfriada y se agregó una solución de etóxido de sodio gota a gota durante 5 minutos. La reacción fue luego reanudada a 90°C por 5 minutos, enfriada a temperatura ambiente y se adicionó agua hasta la precipitación del producto. El producto fue filtrado y lavado con etanol/agua (1:1) para producir 1.9 g (67%) de 4-amino-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico. 0.5 g fueron recristalizados a partir de etanol/agua para proporcionar >95% puro (410 mg) de 4-amino-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico.

RMN ¹H 400MHz (CDCl₃): 1.15 (3H, t, COOCH₂CH₃), 2.60 (3H, s, SCH₃), 4.25 (2H, q, COOCH₂CH₃), 4.95 (1H, br. s, NH₂), 5.40 (2H, s, Ar-CH₂), 7.1 (2H, Ar-H), 7.2-7.35 (3H, m, Ar-H)

Ejemplo 3: Síntesis del *N*-ciano-*N*-(fenilmetil)-, metil éster del ácido carbamimidotioico (empleado como intermediario)



Al dimetilcianoditioimidocarbonato (8.2 g, 56 mmol) disuelto en etanol (150 ml, 99.9%) se adicionó bencilamina (10 g, 93 mmol). Un precipitado blanco espeso se formó después de alrededor de 10 segundos. La mezcla fue calentada a reflujo por 3 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el precipitado formado fue recogido por medio de filtración y lavado con etanol (rendimiento 6.43 g). El filtrado fue evaporado y se adicionó etanol (50 ml). El precipitado blanco resultante fue

filtrado, lavado con etanol para dar una segunda cosecha (rendimiento 2.66 g). El rendimiento total del *N*'-ciano-*N*-(fenilmetil)-, metil éster del ácido carbamimidotioico fue 79%.

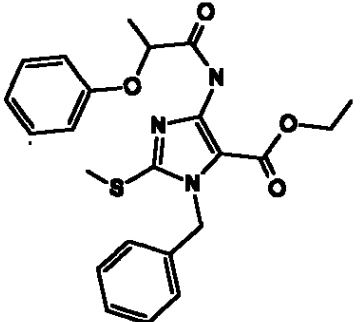
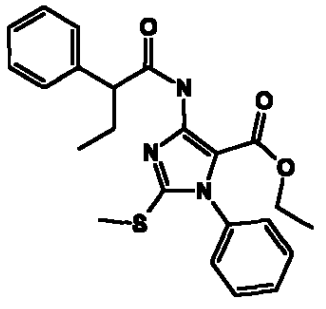
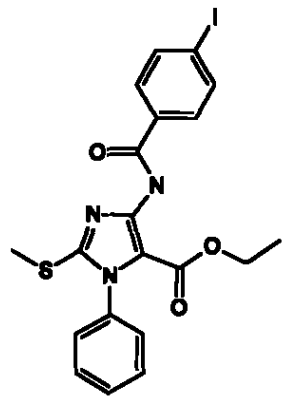
- 5 RMN ¹H 400MHz (DMSO): 2.6 (3H, s, SCH₃), 4.5 (2H, s, Ar-CH₂), 7.2-7.4 (5H, m, Ar-H), 8.9 (2H, br. s, NH₂)

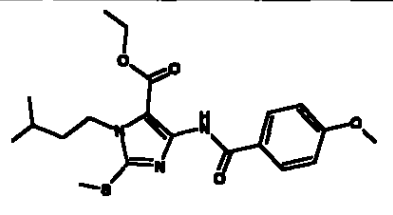
Los siguientes compuestos fueron sintetizados con un método análogo al del Ejemplo 1 (TR = tiempo de retención, TOF ES+ = electrospray EM, esto es peso molecular +1):

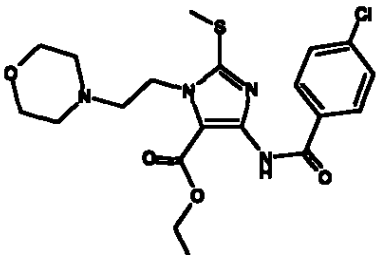
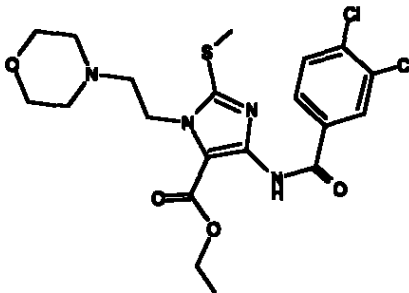
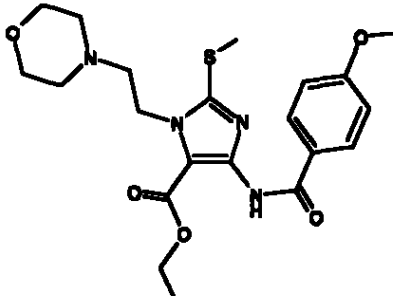
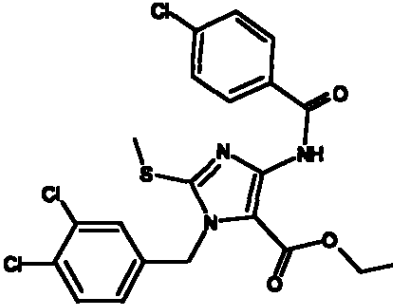
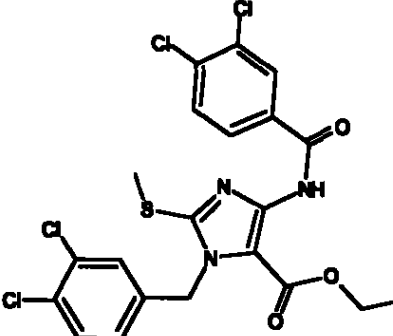
TOF ES+	TR	Nombre	Fórmula estructural
cloro: 416.16 (100%); 418.17(33%)	4.57	4-[(4-clorobenzoyl)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
dicloro: 450.14 (100%); 452.13(65%)	4.91	4-[(3,4-diclorobenzoyl)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
dicloro: 470.11 (100%); 472.1(65%)	5.01	4-[(3,4-diclorobenzoyl)amino]-2-(metiltio)-1-(2-tienilmetil)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
bromo: 474.13 (100%); 476.13(100%)	4.79	4-[(4-bromobenzoyl)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	

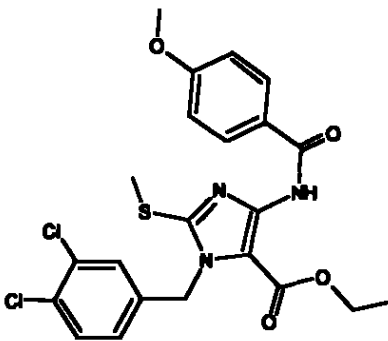
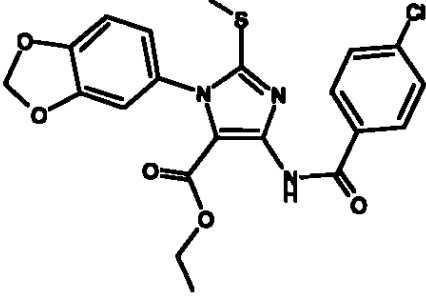
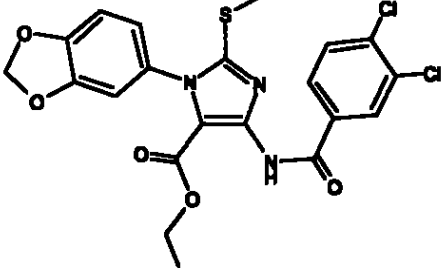
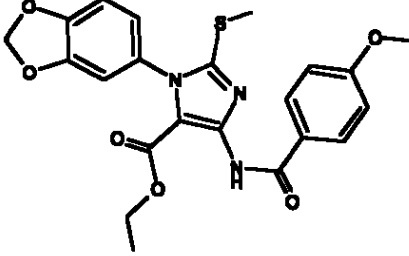
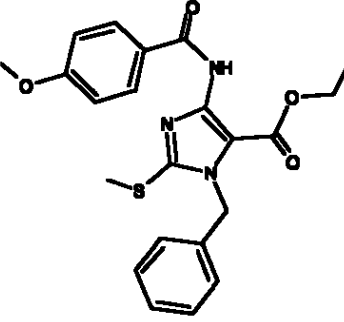
cloro: 436.14 (100%); 438.14(33%)	4.69	4-[(4-clorobenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-(2-tienilmetil)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
438.3	5.06	2-(metiltio)-4-[(1-oxo-2-fenilbutil)amino]-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
claro: 430.18 (100%); 432.19(33%)	4.85	4-[(4-clorobenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
432.2	4.33	4-[(4-metoxibenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-(2-tienilmetil)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
412.22	4.21	4-[(4-metoxibenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	

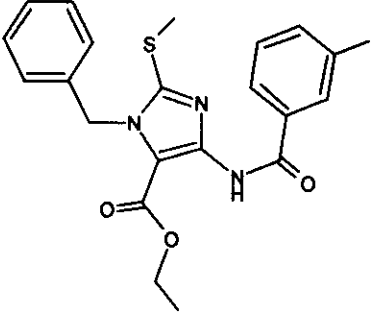
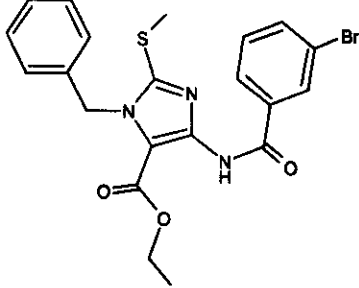
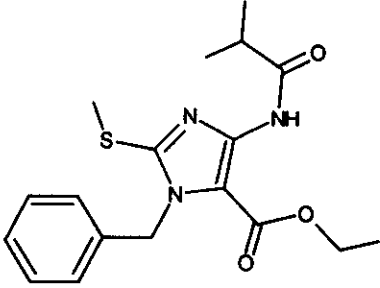
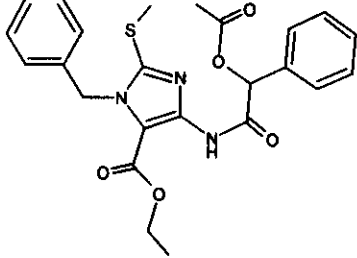
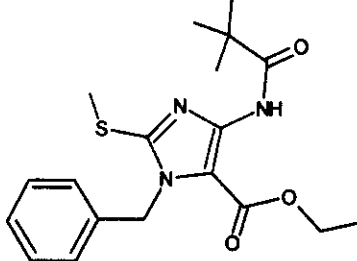
452.27	5.37	4-[[4-(1,1-dimetiletil)benzoi]amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
dicloro: 464.14 (100%); 466.1(65%)	5.17	4-[(3,4-diclorobenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
dicloro: 470.11 (100%); 472.11(65%)	5.01	4-[(3,4-diclorobenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
cloro: 410.21 (100%); 412.21(33%)	5.09	4-[(4-clorobenzoi)amino]-1-(3-metilbutil)-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
dicloro: 444.18 (100%); 446.1(65%)	5.41	4-[(3,4-diclorobenzoi)amino]-1-(3-metilbutil)-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	

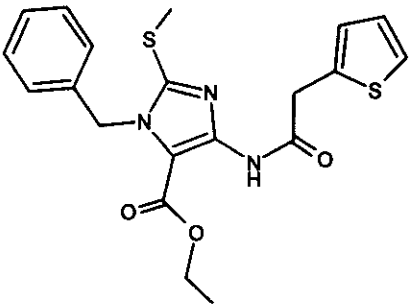
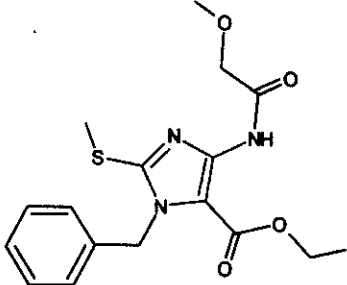
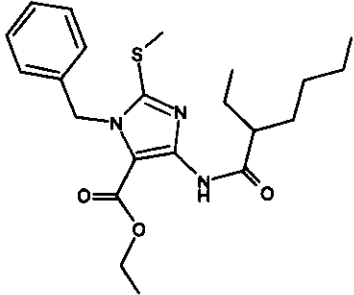
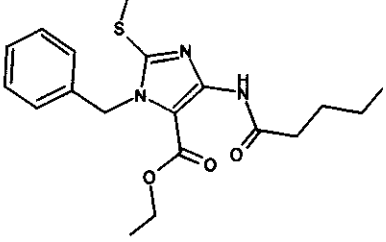
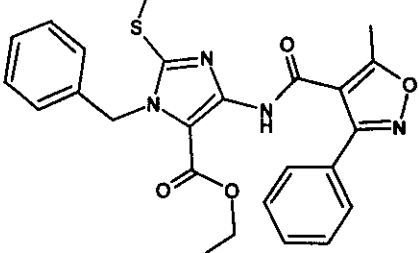
440.28	4.93	2-(metiltio)-4-[(1-oxo-2-fenoxipropil)amino]-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
424.2	5.0	2-(metiltio)-4-[(1-oxo-2-fenilbutil)amino]-1-fenil-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	
508	4.88	4-[(4-iodobenzoyl)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	

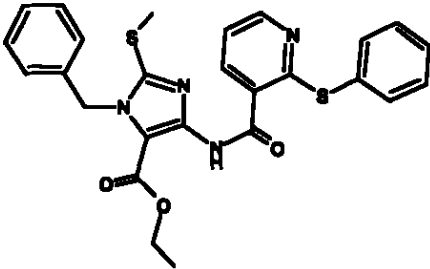
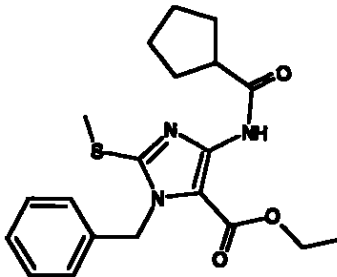
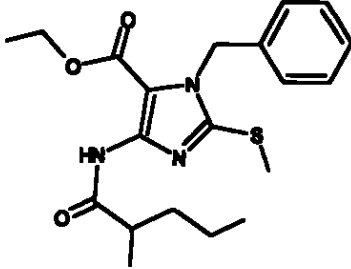
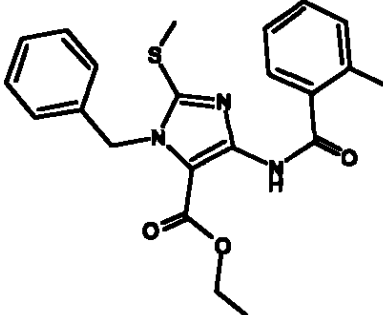
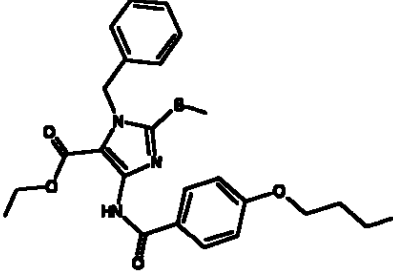
TOF ES+	TR	Nombre	Fórmula estructural
406.26	4.74	4-[(4-metoxibenzoyl)amino]-1-(3-metilbutil)-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico	

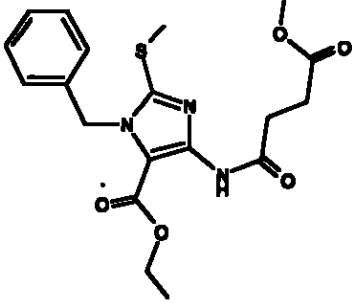
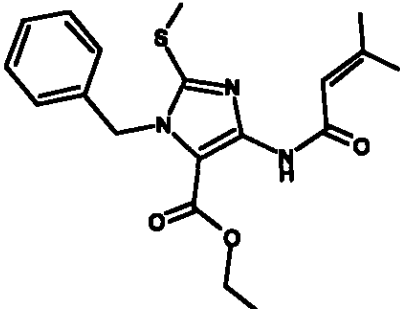
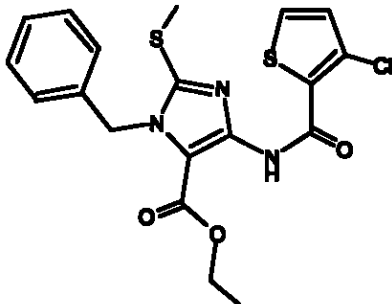
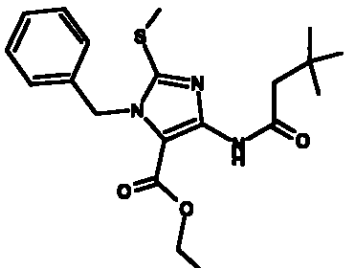
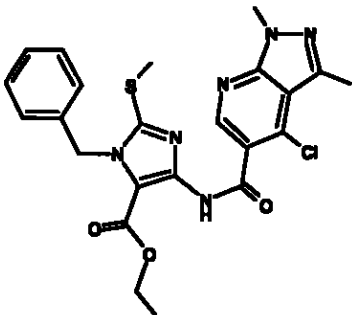
cloro: 453.23(100%) ; 455.23(33%)	3.68	4-[(4-clorobenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
dicloro: 487.20(100%) ; 489.20(65%)	4.06	4-[(3,4-diclorobenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
449.29		4-[(4-metoxibenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
triclora: 498.12(100%) ; 500.1(100%); 502.12 (32%)	5.41	4-[(4-clorobenzoi)amino]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
Cl4: 532.10 (100%); 534.09(131%) ; 536.10(64%)	5.73	4-[(3,4-diclorobenzoi)amino]-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	

dicloro: 494.18(100%) ; 496.1(65%)	5.07	1-[(3,4-diclorofenil)metil]-4- [(4-metoxibenzoil)amino]-2- (metiltio)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5- carboxílico	
cloro: 460.16(100%) ; 462.16(33%)	4.59	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4- [(4-clorobenzoil)amino]-2- (metiltio)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5- carboxílico	
dicloro: 494.13 (100%); 496.1(65%)	3.67	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4- [(3,4-diclorobenzoil)amino]- 2-(metiltio)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5- carboxílico	
456.23	4.25	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4- [(4-metoxibenzoil)amino]-2- (metiltio)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5- carboxílico	
426.24	4.50	4-[(4-metoxibenzoil)amino]- 2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H- imidazol-5-carboxílico	

410.2	4.69	4-[(3-metilbenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
bromo: 474.12(100%) ; 476.11(100%)	4.76	4-[(3-bromobenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
362.2	3.95	4-[(2-metil-1-oxopropil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
468.22	4.7	4-[[[(acetiloxi)fenilacetil]amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
376.22	4.36	4-[(2,2-dimetil-1-oxopropil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	

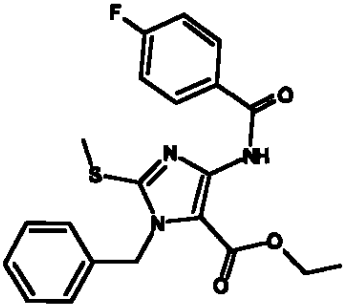
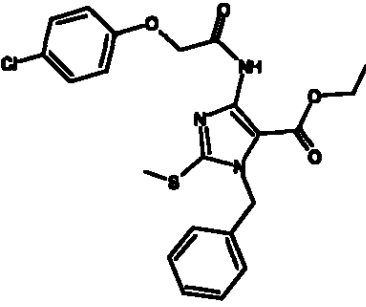
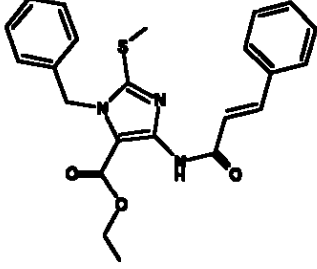
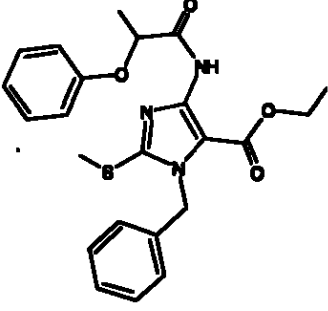
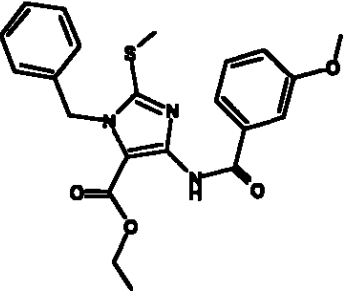
416.18	4.38	2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-4- [(2-tienilacetil)amino]-, etil éster del ácido 1H-imidazol- 5-carboxílico	
364.19	3.75	4-[(metoxiacetil)amino]-2- (metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol- 5-carboxílico	
418.29	5.28	4-[(2-etil-1- oxohexil)amino]-2- (metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol- 5-carboxílico	
376.24	4.33	2-(metiltio)-4-[(1- oxopentil)amino]-1- (fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5- carboxílico	
477.24	4.74	4-[[[(5-metil-3-fenil-4- isoxazolil)carbonil]amino]- 2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H- imidazol-5-carboxílico	

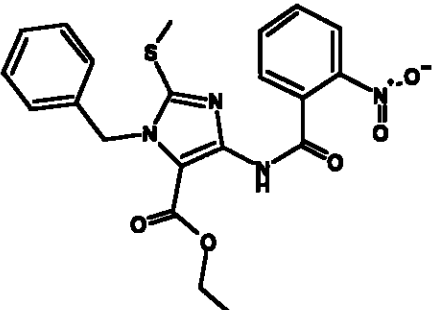
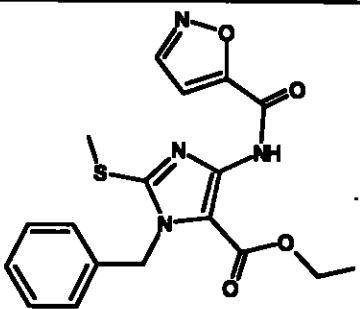
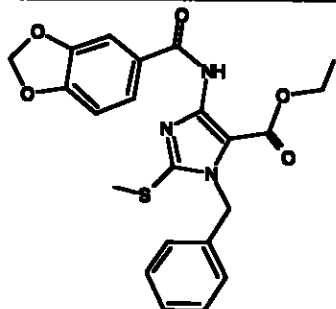
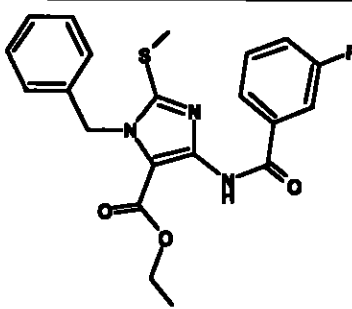
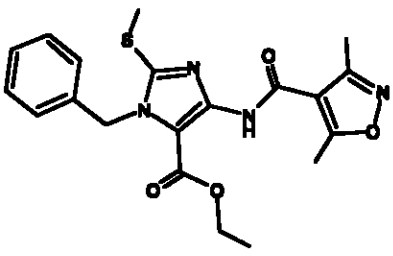
505.23	4.84	2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-4- [[[2-(feniltio)-3- piridinil]carbonil]amino]-, etil éster del ácido 1H- imidazol-5-carboxílico	
388.24	4.46	4- [[ciclopentilcarbonil]amino]- 2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H- imidazol-5-carboxílico	
390.25	4.59	4-[(2-metil-1- oxopentil)amino]-2- (metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol- 5-carboxílico	
410.24	4.6	4-[(2-metilbenzoil)amino]-2- (metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol- 5-carboxílico	
468.28	5.37	4-[(4-butoxibenzoil)amino]- 2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H- imidazol-5-carboxílico	

406.21	3.83	4-[(4-metoxi-1,4-dioxobutil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
374.22	4.31	4-[(3-metil-1-oxo-2-butenil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
cloro: 436.13(100%) ; 438.14(33%)	4.76	4-[(3-cloro-2-tienil)carbonil]amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
390.26	4.55	4-[(3,3-dimetil-1-oxobutil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
cloro: 499.24(100%) ; 501.24(33%)	4.33	4-[(4-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbonil]amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	

482.3	5.68	4-[[[4-(1,1-dimetiletil)fenoxi]acetil]amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
471.23	4.59	2-(metiltio)-4-[[[2-nitrofenoxi]acetil]amino]-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
374.24	4.21	2-(metiltio)-4-[(1-oxo-4-pentenil)amino]-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
486.29	5.39	4-[(difenilacetil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
420.25	3.79	4-[(5-metoxi-1,5-dioxopentil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	

410.24	4.5	2-(metiltio)-4- [(fenilacetil)amino]-1- (fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5- carboxílico	
426.25	4.65	4-[(2-metoxibenzoil)amino]- 2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H- imidazol-5-carboxílico	
402.18	4.34	2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-4- [(2-tienilcarbonil)amino]-, etil éster del ácido 1H- imidazol-5-carboxílico	
cloro: 444.21(100%) ; 446.21(33%)	4.81	4-[[[4- clorofenil)acetil]amino]-2- (metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol- 5-carboxílico	
406.24	4.11	4-[(3-etoxi-1,3- dioxopropil)amino]-2- (metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol- 5-carboxílico	

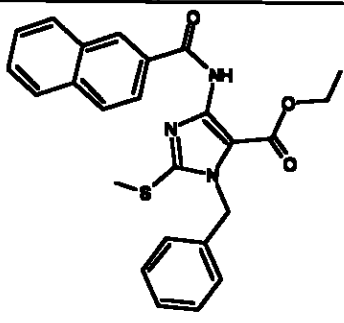
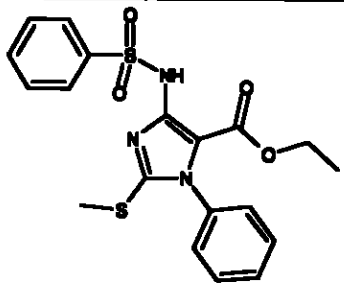
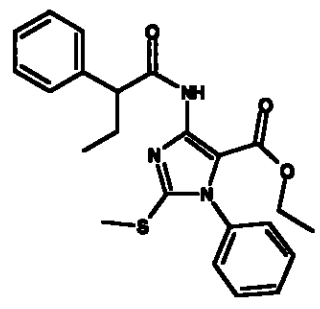
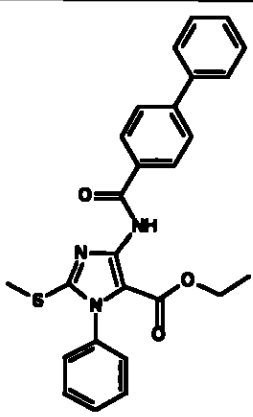
414.22	4.49	4-[(4-fluorobenzoyl)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
cloro: 460.21(100%) ; 462.22(33%)	5.11	4-[[[4-clorofenoxi)acetil]amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
422.25	4.71	2-(metiltio)-4-[[[(2E)-1-oxo-3-fenil-2-propenil]amino]-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
440.28	4.93	2-(metiltio)-4-[(1-oxo-2-fenoxipropil)amino]-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
426.25	4.52	4-[(3-metoxibenzoyl)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	

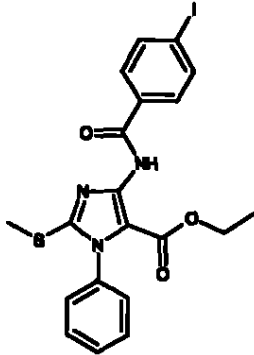
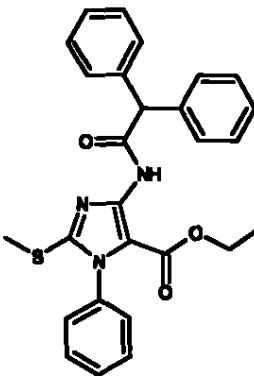
441.23	4.57	2-(metiltio)-4-[(2-nitrobenzoyl)amino]-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
387.21	3.89	4-[(5-isoxazolilcarbonyl)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
440.24	4.36	4-[(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonyl)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
414.23	4.53	4-[(3-fluorobenzoyl)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
415.25	4.03	4-[[3,5-dimetil-4-isoxazolil]carbonyl]amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	

440.28	4.82	2-(metiltio)-4- [[[(fenilmetoxi)acetil]amino]- 1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5- carboxílico	
421.24	4.36	4-[(4-cianobenzoil)amino]- 2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H- imidazol-5-carboxílico	
516.33	5.23	2-(metiltio)-4-[[[4- (fenilmetoxi)fenil]acetil]ami no]-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5- carboxílico	
cloro: 430.21(100%) ; 432.22(33%)	4.53	4-[(2-clorobenzoil)amino]-2- (metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol- 5-carboxílico	
cloro: 430.21(100%) ; 432.21(33%)	4.81	4-[(3-clorobenzoil)amino]-2- (metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol- 5-carboxílico	

416.31	5.01	4-[(3-ciclopentil-1-oxopropil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
421.25	4.29	4-[(3-cianobenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
dicloro: 464.19(100%) ; 466.19(65%)	5.04	4-[(2,4-diclorobenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
426.27	4.7	2-(metiltio)-4-[(fenoxiacetil)amino]-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
452.23	5	4-[(benzo[b]tien-2-ilcarbónil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	

334.21	3.4	4-(acetilamino)-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
396.25	4.28	4-(benzoilamino)-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
cloro: 510.27(100%) ; 512.28(33%)	5.66	4-[[[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-furanil]carbonil]amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
cloro: 488.28(100%) ; 490.28(33%)	5.54	4-[[2-(4-clorofenoxi)-2-metil-1-oxopropil]amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
532.26	5.44	4-[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	

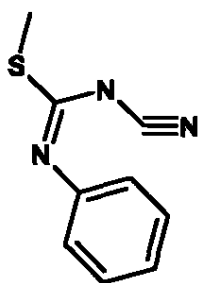
446.29	4.99	2-(metiltio)-4-[(2-naftalenilcarbonyl)amino]-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
418.1	4.67	2-(metiltio)-1-fenil-4-[(fenilsulfonyl)amino]-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
424.2	5	2-(metiltio)-4-[(1-oxo-2-fenilbutil)amino]-1-fenil-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
458.2	5.22	4-[[[1,1'-bifenil]-4-ilcarbonyl)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	

508	4.88	4-[(4-iodobenzoyl)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	
472.2	5.29	4-[(difenilacetil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1H-imidazol-5-carboxílico	

Intermediarios:

Ejemplo 4

5 N-ciano-N'-fenilimidotiocarbamato de metilo



Se adicionó anilina (0,093 mol) a una solución de dimetilcianoditioimidocarbonato (0.146 mol) disuelta en 250 mL de etanol (99.9%). La suspensión fue calentada por 3 horas. A la reacción se le permitió alcanzar la temperatura ambiente y el precipitado resultante fue removido por medio de filtración. El sólido fue lavado con etanol frío y secado bajo vacío para proporcionar el producto.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.46-7.24 (m, 5H), 2.47 (s, 3H)

EM m/z 192.05 (M+H)

Ejemplo 5

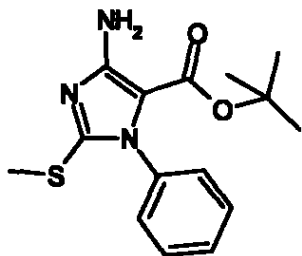
5 Procedimiento General para los intermediarios (II) 2-metiltio-substituidos

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de gas inerte empleando cristalería seca del laboratorio. El bromoacetato correspondiente (0.023 mol) fue adicionado gota a gota a una suspensión de N-ciano-N'-fenilimidotiocarbamato de metilo (0.019 mol) y carbonato de potasio (0,023 mol). La mezcla de reacción fue
 10 calentada a 85-90 °C por 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, 12 mL de una solución 4 M de NaOH (0.048 mol) fueron adicionados a la mezcla de reacción. La reacción fue detenida después de 15 min por adición de EtOAc. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada con NaSO₄, filtrada y concentrada por medio de
 15 evaporación. El producto crudo fue purificado por precipitación desde EtOAc y una pequeña cantidad de heptano para proporcionar el producto deseado.

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el ejemplo 5:

20

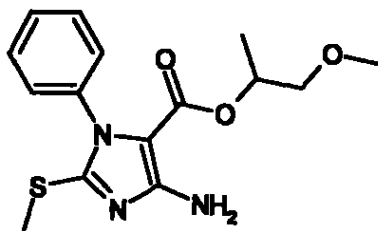
4-amino-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de *ter*-butilo



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.38 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.99 (m, 2H), 2.57 (m, 3H) 1.21 (s, 9H)

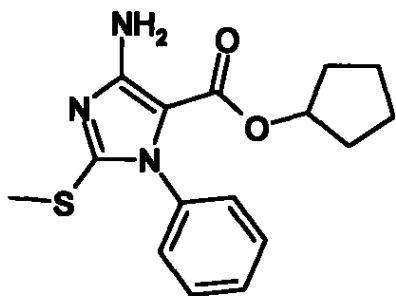
EM m/z (M+H)⁺

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



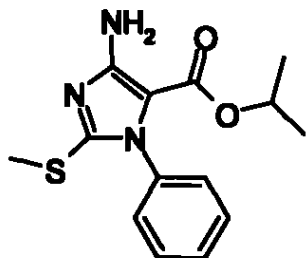
5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.3-7.22 (m, 2H), 5.12 (s, 2H) 5.07-4.98 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 3.20-3.08 (m, 2H) 2.96 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.07-1.01 (m, 3H)
EM m/z 322.11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

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



15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.38 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.15-5.08 (m, 1H), 5.07-5.4.97 (m, 2H) 2.53 (s, 3H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.44-1.17 (m, 6H)
EM m/z 318.11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

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



20

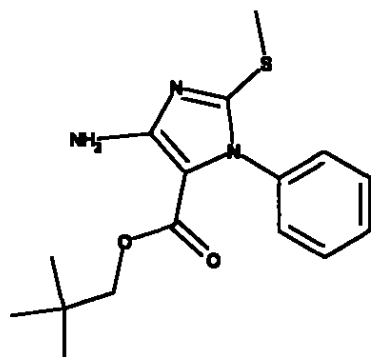
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.37 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.03-4.88 (m, 3H), 2.53 (s, 3H) 0.97 (s, 6H)

-H-

EM m/z 292.10 (M+H)⁺

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

5

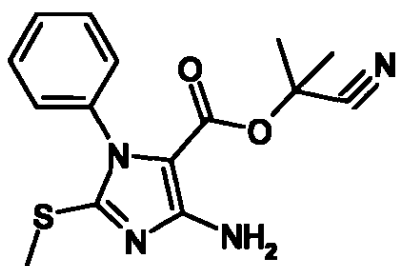


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.36 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.70 (s, 2H) 2.53 (s, 3H), 0.60 (s, 9H)

EM m/z 320.05 (M+H)⁺

10

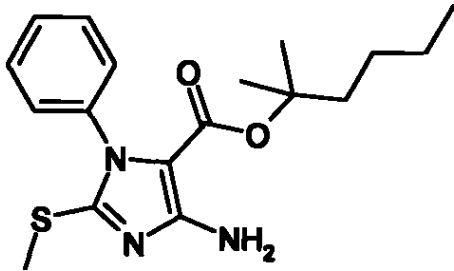
4-amino-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de 1-ciano-1-metiletilo



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.38 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 1.37 (s, 6H)

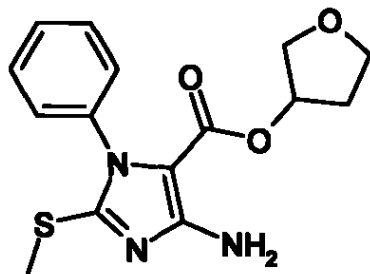
EM m/z 317.05 (M+H)⁺

4-amino-2-(metiltilio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 1,1-dimetilpentilo



5 EM m/z 348.11 (M+H)⁺

4-amino-2-(metiltilio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de tetrahidrofuran-3-ilo

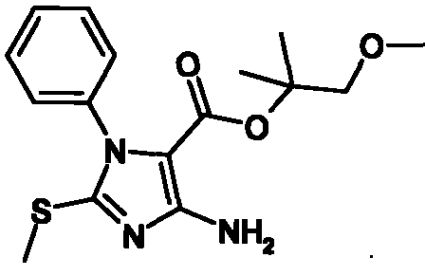


10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.39 (m, 3H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.24-5.05 (m, 1H), 5.05 (s, 2H) 3.81-3.74 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.41-3.28 (m, 1H) 2.54 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H)

15 EM m/z 320.05 (M+H)⁺

4-amino-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetilettilo



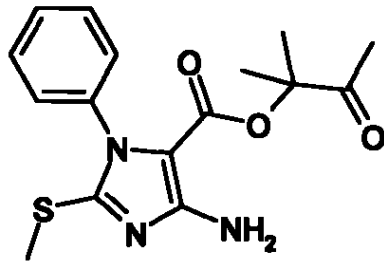
5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.42 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.31-3.22 (m, 5H) 2.56 (s, 3H), 1.30 (s, 6H)

EM m/z 336.08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10

4-amino-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 1,1-dimetil-2-oxopropilo



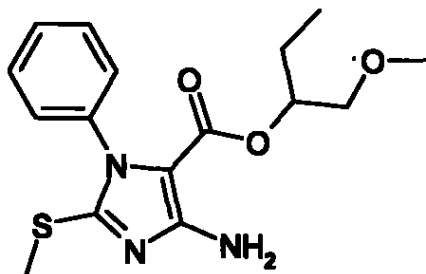
15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.48 (m, 3H), 7.32-7.26 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.58 (s, 3H) 2.05 (s, 3H), 1.15 (s, 6H)

EM m/z 334.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20

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



5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.38 (m, 3H), 7.29-7.19 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.93-4.84 (m, 1H) 3.22 (s, 3H), 3.26-3.08 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.51-1.37 (m, 1H) 1.34-1.16 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 3H)

EM m/z 336.08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10

Ejemplo 6

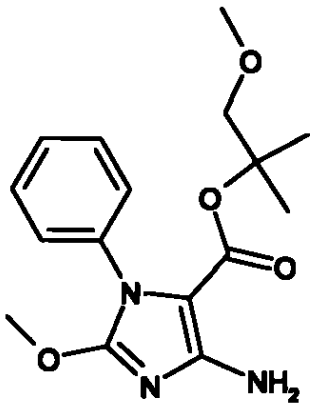
Procedimiento General para los intermediarios (II) 2-metoxi-substituidos

- 15 Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de gas inerte empleando cristalería seca del laboratorio. El bromoacetato correspondiente (0.014 mol) fue adicionado gota a gota a una suspensión de N-ciano-N'-fenilimidotiocarbamato de metilo (0.012 mol) y carbonato de potasio (0.014 mol) en 23 mL de DMF seca. La mezcla de reacción fue calentada por 1.5 h. a 60 °C. Después de enfriar a temperatura
- 20 ambiente, NaOMe (0.060 mol) disuelto en 30 mL de MeOH seco fue adicionado lentamente para conseguir la transformación inmediata. Después de la adición, la reacción fue enfriada en un baño de hielo y se adicionó agua para lograr una precipitación que fue filtrada y secada al vacío. El crudo fue purificado por cromatografía de alta resolución (gradiente de amortiguador MeCN: NH_4OAc 5:95-
- 25 95:5%) para proporcionar el producto deseado.

El siguiente compuesto fue preparado de acuerdo con el ejemplo 6:

30

4-amino-2-metoxi-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetiletilo

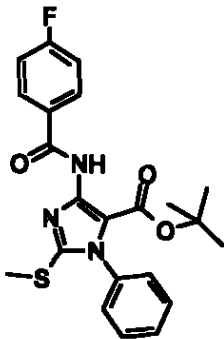


- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.29 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.93 (s, 3H) 3.27 (s, 5H), 1.29 (s, 6H)
EM m/z 320.12 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

- 10 Los siguientes compuestos fueron sintetizados de acuerdo con el ejemplo 1 y analizados por medio de RMN a 400 MHz:

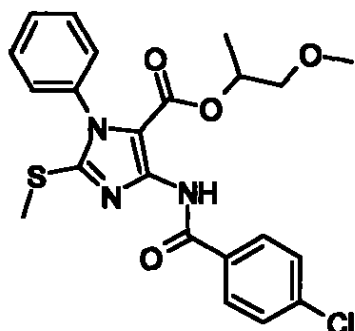
4-[(4-fluorobenzoyl)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de *tert*-butilo

15



- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.12 (s, 1H), 8.02 (q, 2H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.17 (t, 2H), 2.7 (s, 3H), 1.16 (s, 9H)
20 EM m/z 428.08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1-metiletilo



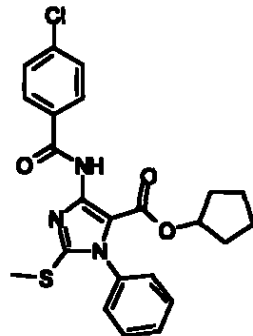
5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.01 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.49-7.42 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 2H), 5.12-5.02 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 0.98 (d, 3H)

EM m/z 480.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10

4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de ciclopentilo



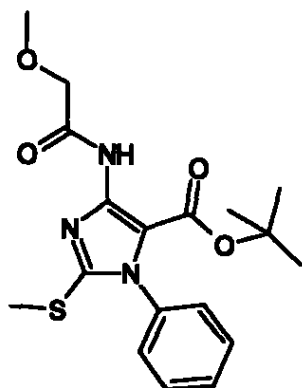
15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.17 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.27-7.20 (m, 2H), 5.18-5.12 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.4-1.24 (m, 4H), 1.2-1.07 (m, 2H)

EM m/z 456.03 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20

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

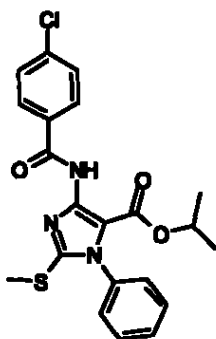


5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.23 (s, 9H)
EM m/z 378.11 (M+H) $^+$

10

4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de isopropilo

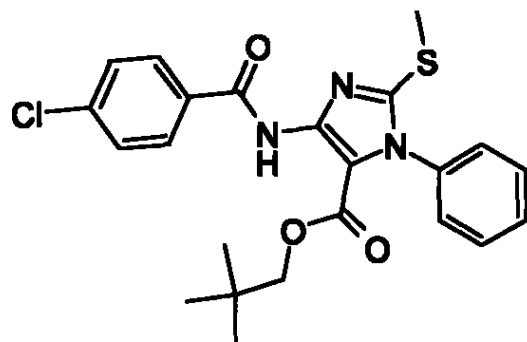


15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.48-7.41 (m, 5H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.98-4.88 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 0.91 (d, 6H)
EM m/z 430.02 (M+H) $^+$

20

4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo



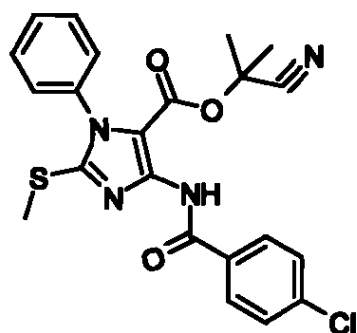
5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.52-7.42 (m, 5H), 7.30-7.25 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 0.52 (s, 9H)

EM m/z 458.07 (M+H) $^+$

10

4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 1-ciano-1-metiletilo



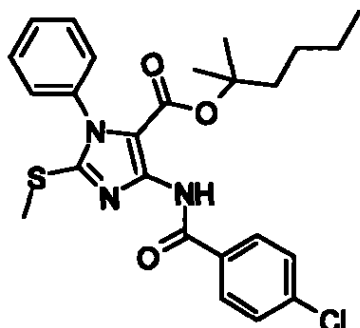
15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.51-7.44 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 1.35 (s, 6H)

EM m/z 454.96 (M+H) $^+$

20

4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de 1,1-dimetilpentilo



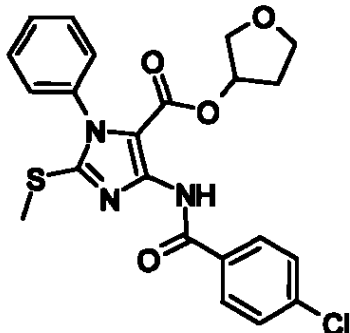
5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.07 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.48-7.42 (m, 5H), 7.26-7.20 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 8H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.8 (t, 3H)

EM m/z 486.02 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10

4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de tetrahidrofuran-3-ilo



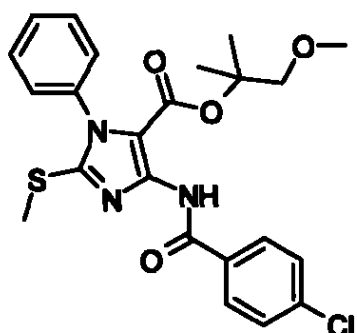
15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.51-7.43 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 2H), 5.27-5.22 (m, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.26 (q, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H)

20

EM m/z 320.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetiletilo



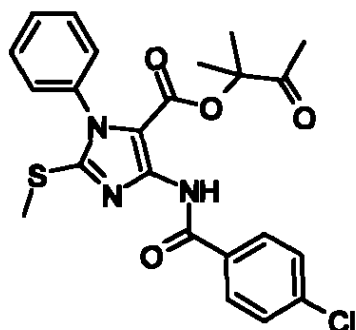
5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.49-7.42 (m, 5H), 7.27-7.21 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 5H), 2.66 (s, 3H), 1.18 (s, 6H)

EM m/z 474.00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10

4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de 1,1-dimetil-2-oxopropilo



15

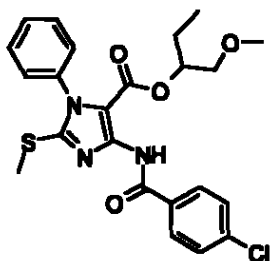
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.53-7.42 (m, 5H), 7.33-7.25 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.09 (s, 6H)

EM m/z 473.98 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20

180

4-[(4-clorobenzoi)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 1-(metoximetil)propilo



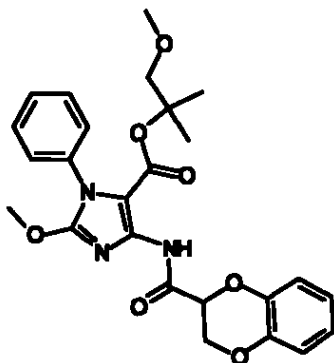
5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.49-7.40 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 2H) 5.01-4.92 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 4H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.47-1.13 (m, 2H), 0.66 (t, 3H)

EM m/z 473.98 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10

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

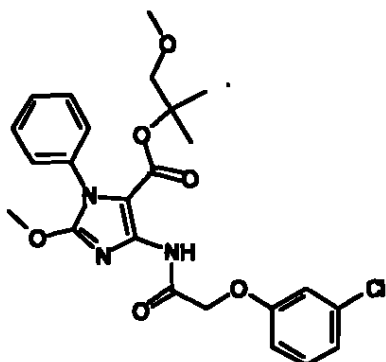
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11.57 (s, 1H), 8.73-8.66 (m, 3H), 8.51-8.47 (m, 2H), 8.39-8.35 (m, 1H), 8.21-8.15 (m, 3H), 6.12 (s, 1H), 5.94-5.90 (m, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 5.35 (s, 3H), 4.49 (d, 5H), 2.85 (s, 2H), 2.50 (d, 6H)

20

EM m/z 482.13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

25

4-[(3-clorofenoxi)acetil]amino}-2-metoxi-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetiletilo



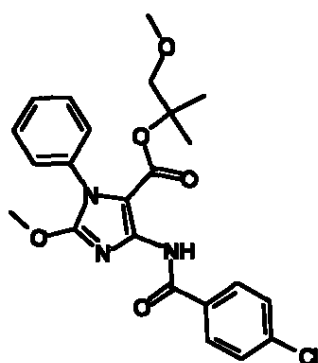
5

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.29-7.17 (m, 3H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.93-6.35 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.21 (s, 5H), 1.20 (s, 6H)

EM *m/z* 458.06 (M+H)⁺

10

4-[(4-clorobenzoi)l]amino]-2-metoxi-1-fenil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetiletilo



15

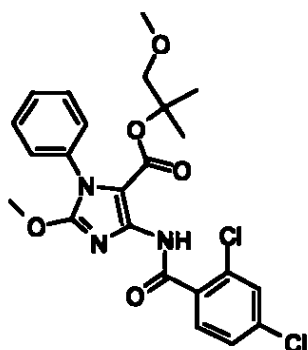
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10.12 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.19-3.13 (s, 5H), 1.20 (s, 6H)

EM *m/z* 492.04 (M+H)⁺

20

82

4-[(2,4-diclorobenzoyl)amino]-2-metoxi-1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetiletilo



5

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 1H) 7.26-7.18 (m, 2H), 4.19-3.95 (m, 3H), 3.24-2.96 (m, 5H) 1.23 (s, 6H)

EM *m/z* 488.06 (M+H)⁺

10

Análisis

El análisis por CL-EM fue llevado a cabo empleando un sistema Micromass 8 sonda MUX-LTC ESP+, siendo la pureza determinada por medio de detección de longitud de onda singular de UV (254nm). La cromatografía fue llevada a cabo sobre una

15 columna Xterra™ MS C8 3.5um, 4.6 x30 mm, 8 en paralelo. El flujo de 15 ml/min fue repartido sobre las 8 columnas para dar una velocidad de flujo de 1.9 ml/min. El gradiente de la cromatografía en 10-minutos fue como sigue:

Fase móvil A: 95% ACN + 5% NH₄Oac 0,010 M

Fase móvil B: 5% ACN + 95% NH₄Oac 0,010 M

20

10 min	0,0 min	0% A
	8,0 min	100% A
	9,0 min	100% A
	9,1 min	0% A

25

El análisis de RMN fue llevado a cabo a 400MHz.

30

Evaluación biológica

Efectos del modulador alostérico positivo del receptor GABA_B en un ensayo funcional *in vitro*.

5

El efecto del GABA y el baclofen sobre la liberación intracelular de calcio en células CHO que expresan el heterodímero del receptor GABA_{B(1A,2)} fue estudiado en presencia o en ausencia del modulador alostérico positivo. El modulador alostérico positivo de acuerdo con la invención aumento tanto la potencia como la eficacia del GABA.

10

La potencia de los compuestos, esto es, la habilidad de los compuestos para reducir la EC₅₀ del GABA fue revelada por la concentración requerida para reducir la EC₅₀ de GABA al 50 %. Estas potencias fueron similares a la potencia reportada para CGP7930 (puede ser adquirido de Tocris, Northpoint, Fourth Way, Avonmouth, Bristol, BS11 8TA, UK) por Urwiler y otros. La CGP7930 aumenta la potencia del GABA desde una EC₅₀ de alrededor de 170-180 nM hasta una EC₅₀ de alrededor de 35-50 nM.

15

20 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Materiales

Medio de cultivo celular con la mezcla de nutrientes F-12 (Ham), medio OPTI-MEM I reducido en suero, suero bovino fetal (FBS), solución de penicilina/estreptomicina (PEST), geneticina, HEPES (solución 1 M del ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico (amortiguador)), Solución Salina Balanceada de Hank (HBSS) y zeocina eran provenientes de Life technologies (Paisley, Escocia); Polietilenimina, probenecida, baclofen y el ácido γ -aminobutírico (GABA) eran provenientes de Sigma (St Louis, Estados Unidos de América); Fluo-3 AM era proveniente de Molecular Probes (Oregon, Estados Unidos de América). El ácido 4-amino-n-[2,3-³H]butírico ([³H]GABA) era proveniente de Amersham Pharmacia Biotech (Uppsala, Suecia).

30

35

Generación de líneas celulares que expresan el receptor GABA_B

GABA_BR1a y GABA_BR2 fueron clonados a partir de ADNc de cerebro humano y subclonados en pCI-Neo (Promega) y pALTER-1 (Promega), respectivamente. Un
 5 vector de expresión de proteína de fusión GABA_BR1a-G_{αq15} fue construido empleando el ADNc plásmido de pCI-Neo-GABA_BR1a y el pLEC1-G_{αq15} (Molecular Devices, CA). Para hacer que la G_{αq15} fuese insensible a la toxina de la tos ferina, el Cys356 fue mutado a Gly empleando la metodología estándar de PCR con los
 10 cebadores 5'-GGATCCATGGCATGCTGCCTGAGCGA-3' (avance) y 5'-GCGGCCG CTCAGAAGAGGCCGCGTCCTT-3' (inversa). El ADNc de G_{αq15mut} fue ligado en los sitios BamHI y NotI del pcDNA3.0 (Invitrogen). La secuencia de codificación del GABA_B R1a fue amplificada por medio de PCR desde pCI-Neo-GABA_BR1a empleando los cebadores, 5'-GGATCCCCGGGGAGCCGGGCCC-3' (avance) y 5'-GGATCCCTTATAAAGCAAATGCACTCGA-3' (inversa) y
 15 subclonada en el sitio BamHI del pcDNA3.0-G_{αq15mut}.

A fin de optimizar la secuencia de consenso Kozak del GABA_BR2, la mutagénesis *in situ* fue llevada a cabo empleando el equipo de Mutagénesis de Sitios Alterados de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega) con el siguiente cebador, 5'-
 20 GAATTCGCACCATGGCTTCCC-3'. El GABA_BR2 optimizado fue luego restringido a partir de pALTER-1 con Xho I + Kpn I y subclonado en el vector de expresión de mamíferos pcDNA3.1(-)/Zeo (Invitrogen) para producir el constructo final, pcDNA3.1(-)/Zeo-GABA_BR2.

25 Para la generación de líneas celulares estables, las células CHO-K1 fueron cultivadas en el medio con la mezcla de nutrientes F-12 (Ham) completado con FBS al 10%, 100 U/ml de Penicilina y 100 µg/ml de Estreptomicina a 37° C en un incubador de CO₂ humidificado. Las células fueron separadas con EDTA 1 mM en PBS y 1 millón de células fueron sembradas en cajas de petri de 100 mm. Después de 24 horas, el
 30 medio de cultivo fue reemplazado con OptiMEM e incubado por 1 hora en un incubador de CO₂.

Para la generación de una línea celular que exprese el heterodímero GABA_BR1a/GABA_BR2, el ADN plásmido de GABA_BR1a (4 µg), el ADN plásmido de GABA_BR2 (4 µg) y la lipofectamina (24 µl) fueron mezclados en 5 ml de OptiMEM
 35 e incubados por 45 minutos a temperatura ambiente. Las células fueron expuestas al

medio de transfección por 5 horas, el cual fue luego reemplazado con medio de cultivo. Las células fueron cultivadas por 10 días adicionales antes de que los agentes de selección (300 µg/ml higromicina y 400 µg/ml geneticina) fueran adicionados. Veinticuatro días después de la transfección, se llevó a cabo la clasificación de células individuales en placas de 96 pozos por medio de citometría de flujo empleando un FACS Vantage SE (Becton Dickinson, Palo Alto, CA). Después de la expansión, la respuesta funcional del receptor GABA_B fue probada empleando el ensayo FLIPR descrito abajo. El clón con la respuesta funcional más alta fue recogido, expandido y luego subclonado por clasificación de células individuales. La línea celular clonal con el pico de respuesta más alto en el FLIPR fue empleada en el presente estudio.

Para la generación de una línea celular estable que exprese la proteína de fusión GABA_BR1a-G_{αq15} y el GABA_BR2, el ADN plásmido de GABA_BR1a-G_{αq15mut} (8 µg) el ADN plásmido de GABA_BR2 (8 µg) y la lipofectamina (24 µl) fueron mezclados en 5 ml de OptiMEM e incubados por 45 minutos a temperatura ambiente. Las células fueron expuestas al medio de transfección por 5 horas, el cual fue luego reemplazado con medio de cultivo. Después de cuarenta y ocho horas, las células fueron separadas y sembradas en placas de 6 pozos (2000 células/pozo) y cultivadas en medio de cultivo completado con geneticina (400 µg/ml) y zeocina (250 µg/ml). Después de 4 días, las células provenientes de colonias individuales fueron recogidas y transferidas a una placa de 24 pozos. Después de 10 días, los clones de células fueron sembrados en frascos T-25 y cultivados por otros 16 días antes de que ellos fuesen probados por su respuesta funcional mediada por el receptor GABA_B. Los clones que mostraron los picos de respuesta más altos fueron recogidos y subclonados por medio de sembrado de las células en placas de 6 pozos (1000 células/pozo) y repitiendo los pasos anteriormente descritos. La línea celular clonal que dio el pico de respuesta más alto en el FLIPR fue empleada en el presente estudio.

Medida de la liberación de calcio intracelular dependiente del receptor GABA_B en el FLIPR

La medida de la liberación de calcio intracelular dependiente del receptor GABA_B en el lector de placas de imagen fluorescentes (FLIPR) fue llevada a cabo como se describe por Coward y otros *Anal. Biochem.* (1999) 270, 242-248, con algunas modificaciones. Las células CHO transfectadas fueron cultivadas en la mezcla de

nutrientes F-12 (HAM) con Glutamax-I y completado con 10%, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin, 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, 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 fundida sobre los filtros y la

35

radioactividad ligada fue determinada empleando un contador de centelleo 1450 Microbeta Trilux (Wallac).

3 **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

28

fue fijado a la base de la cola con cinta. Al mismo tiempo, un catéter intravenoso (Neoflon®, Becton Dickinson AB, Suecia) fue insertado en una vena de la cola para la administración de los compuestos. A partir de entonces, las ratas fueron colocadas en jaulas Bollman y se les permitió recuperarse de la sedación por al menos 15 min antes de iniciar los experimentos.

Durante el procedimiento DCR, los globos fueron conectados a los transductores de presión (P-602, CFM-k33, 100 mmHg; Bronkhorst Hi-Tec, Veenendal, Países Bajos). Un barostat construido según especificaciones (AstraZeneca, Mölndal, Suecia) fue empleado para controlar la inflación de aire y la presión intraglobo. Un software de computador creado según especificaciones (PharmLab on-line 4.0.1) ejecutado sobre un computador personal estándar fue empleado para controlar el barostat y para llevar a cabo la recolección y almacenamiento de datos. El modelo de la distensión generado por medio del barostat fue conseguido al generar patrones de pulso sobre un canal análogo de salida. Los modelos de DCR empleados consistieron en distensiones fásicas repetidas, 12 veces a 80 mmHg, con una duración de pulso con intervalos de 30 s en 5 min.

Las respuestas al DCR fueron evaluadas por medio del registro y cuantificación de los cambios fásicos en la presión intraglobo durante los pulsos de distensión. Las oscilaciones de presión durante la inflación isobárica del globo intracolónico reflejan las contracciones del músculo abdominal asociadas al procedimiento de distensión y, por lo tanto, son consideradas una evaluación válida de la respuesta visceromotora (RVM) asociada a la presencia de dolor de origen visceral.

25

Recolección y Análisis de Datos

Las señales de presión del globo fueron muestreadas a 50 Hz y después sujetas a filtración digital. Un filtro de paso alto a 1 Hz fue empleado para separar los cambios de presión inducidos por la contracción, provenientes de la presión que varía lentamente generada por el barostat. Una resistencia en el flujo de aire entre el generador de presión y el transductor de presión aumento de manera adicional las variaciones de presión inducidas por las contracciones abdominales del animal. Adicionalmente, se empleó un filtro eliminador de banda a 49-51 Hz para retirar la interferencia de la frecuencia de línea. Un software de computador creado según

especificaciones (PharmLab off-line 4.0.1) fue empleado para cuantificar los cambios fásicos de las señales de presión del globo. El valor rectificado promedio (VRP) de las señales de presión del globo fue calculado para el período de 30 s antes del pulso (actividad de línea de base) y para la duración del pulso (como una medida del VRP para la distensión). Cuando se lleva a cabo los análisis de pulsos, el primer y último segundo de cada pulso fueron excluidos dado que ellos reflejan señales del artefacto producidas por el barostat durante la inflación y la deflación del globo y no se originan del animal.

10

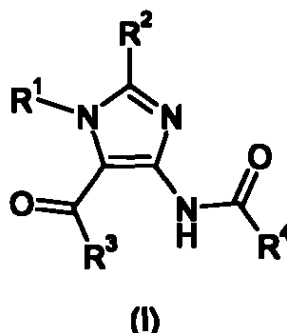
Resultados

El efecto de los moduladores alostéricos positivos fue examinado sobre el VRP para la DCR isobárica en ratas. Se empleó un modelo que consiste de 12 distensiones a 80 mmHg. Los compuestos fueron administrados en dosis de 1 a 50 $\mu\text{mol/kg}$ y el VRP de las respuestas a la DCR se compararon con el vehículo control. Los compuestos fueron efectivos en reducir el VRP para la DCR (al menos una inhibición del 20% comparada con el vehículo empleado).

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, 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,
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
15 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 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,
20 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;

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-clorobenzoi)l)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 10 1*H*-imidazol-5-carboxílico; y
- 1-[2-metoxifenil]-4-[(triclora-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
15 C_1-C_{10} , substituido de manera opcional e independiente por 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.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^2 representa alcoxi
20 C_1-C_3 , substituido de manera opcional e independiente por 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.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 representa tioalcoxi
25 C_1-C_{10} , substituido de manera opcional e independiente por 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.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^2 representa tioalcoxi
30 C_1-C_3 , substituido de manera opcional e independiente por 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.

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 un 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

11. Un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^4 representa alquil C_1-C_7 , alquenil C_2-C_7 , alquinil C_2-C_7 o cicloalquil C_3-C_7 , cada uno substituido de manera opcional e independiente por alcoxi C_1-C_7 , tioalcoxi C_1-C_7 , halógeno, hidroxil, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida
5 de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo.

12. Un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^4 representa arilo o heteroarilo, cada uno substituido de manera opcional e independiente por alquil C_1-C_{10} , alquenil C_2-C_{10} , alquinil C_2-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} ,
10 alcoxi C_1-C_{10} , tioalcoxi C_1-C_{10} , halógeno, hidroxil, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo.

13. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es
15 seleccionado a partir de

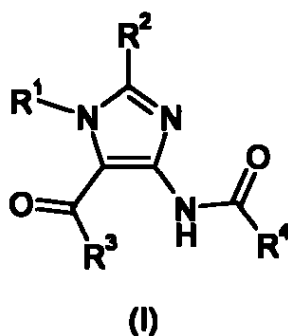
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1*H*-
20 imidazol-5-carboxílico
- 4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-(2-tienilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 4-[(4-bromobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 25 • 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-(2-tienilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 2-(metiltio)-4-[(1-oxo-2-fenilbutil)amino]-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-(fenilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-
30 imidazol-5-carboxílico
- 4-[(4-metoxibenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-(2-tienilmetil)-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico
- 4-[(4-metoxibenzoil)amino]-2-(metiltio)-1-fenil-, etil éster del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico

-D-

- 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 1,1-dimetil-2-oxopropilo
- 10 • 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 2-metoxi-1,1-dimetiletilo.
- 20

14. Un compuesto de fórmula I



25

en donde

R^1 representa alquil C_1-C_{10} ; alquenal 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, 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 tialcoxi C₁-C₁₀, cada uno substituido de manera
 10 opcional e independiente por tialcoxi 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, substituido de manera opcional por tialcoxi C₁-C₁₀,
 15 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, tialcoxi C₁-C₁₀,
 20 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,
 25 tialcoxi 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;

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
 35 alcoxi C₁-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀, tialcoxi 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 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;

en donde cada uno de alquil, alquénil, alquínil y cicloalquil pueden de manera
5 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
cualquiera de las reivindicaciones 1-13 como un ingrediente activo y un portador o
diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 17. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 de un compuesto de fórmula I,
opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la
fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de reflujo
gastroesofágico (ERGE).

20 18. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 de un compuesto de fórmula I,
opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la
fabricación de un medicamento para la prevención de reflujo.

25 19. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 de un compuesto de fórmula I,
opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la
fabricación de un medicamento para la inhibición de relajaciones transitorias del
esfínter esofágico inferior (RTEEs).

30 20. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 de un compuesto de fórmula I,
opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la
fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno funcional
gastrointestinal.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicho trastorno funcional gastrointestinal es dispepsia funcional.

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 de un compuesto de fórmula I,
5 opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de intestino irritable (SII).

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicho SII es SII con
10 estreñimiento predominante.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicha SII es SII con diarrea predominante.

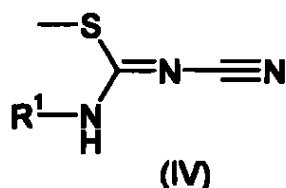
15 25. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicha SII es SII con movimiento alternante predominante del intestino.

26. Un método para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), por medio del cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente
20 efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

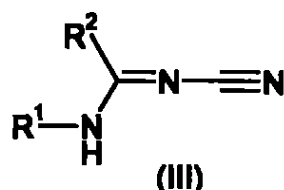
27. Un método para la prevención de reflujo, por medio del cual una cantidad
25 farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal prevención.

28. Un método para la inhibición de relajaciones transitorias del esfínter esofágico
30 inferior (RTEEs), por medio del cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal inhibición.

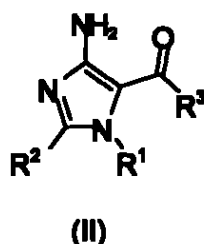
29. Un método para el tratamiento de un trastorno funcional gastrointestinal, por medio del cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con
5 necesidad de tal tratamiento.
30. El método de acuerdo con la reivindicación 29, en donde dicho trastorno funcional gastrointestinal es dispepsia funcional.
- 10 31. Un método para el tratamiento de síndrome de intestino irritable (SII), por medio del cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14, opcionalmente en combinación con un agonista del receptor GABA_B, es administrada a un sujeto con necesidad de tal
tratamiento.
- 15 32. El método de acuerdo con la reivindicación 31 en donde dicha SII es SII con estreñimiento predominante.
33. El método de acuerdo con la reivindicación 31 en donde dicha SII es SII con
20 diarrea predominante.
34. El método de acuerdo con la reivindicación 31 en donde dicha SII es SII con movimiento alternante predominante del intestino.
- 25 35. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, por medio del cual el intermediario (IV)



- 30 es preparado a partir de dimetilcianoditiimidocarbonato 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
 5 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



es acilado empleando un cloruro de acilo; y 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, hidroxil, 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, hidroxil, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o
 20 heteroarilo;

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
 25 grupos arilo o heteroarilo;

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 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} , tioalcoxi C_1-C_{10} ,

5 cicloalquil C_3-C_{10} , ceto, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

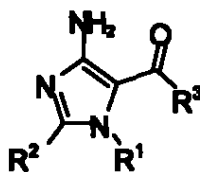
arilo o heteroarilo, cada uno substituido de manera opcional e independiente por

10 alquil C_1-C_{10} , alquenil C_2-C_{10} , alquinil C_2-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , tioalcoxi C_1-C_{10} , 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 C_1-C_{10} , alquenil C_2-C_{10} , alquinil C_2-C_{10} o cicloalquil C_3-C_{10} ;

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.

36. Un compuesto de fórmula II



(II)

20

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} ,

25 cada uno substituido de manera opcional e independiente por alcoxi C_1-C_{10} ,

cicloalquil C_3-C_{10} , tioalcoxi C_1-C_{10} , 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

30 alquil C_1-C_{10} , alquenil C_2-C_{10} , alquinil C_2-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , tioalcoxi C_1-C_{10} , halógeno, hidroxí, mercapto, nitro, ceto, ácido carboxílico, éster de

10'

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

R^2 representa alcoxi C_1-C_{10} o tioalcoxi C_1-C_{10} , cada uno substituido de manera
5 opcional e independiente por tioalcoxi C_1-C_{10} , halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

R^3 representa alcoxi C_1-C_{10} , substituido de manera opcional por tioalcoxi C_1-C_{10} ,
10 cicloalquil C_3-C_{10} , ceto, halógeno, hidroxí, mercapto, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, nitrilo o uno o dos grupos arilo o heteroarilo;

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} , tioalcoxi C_1-C_{10} ,
15 cicloalquil C_3-C_{10} , 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 C_1-C_{10} , alquenil C_2-C_{10} , alquinil C_2-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} ,
20 tioalcoxi C_1-C_{10} , 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 C_1-C_{10} , alquenil C_2-C_{10} , alquinil C_2-C_{10} o cicloalquil C_3-C_{10} ;

25 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;

30 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;

35 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.

**TRADUCCION OFICIAL No. 2006-11-30-818
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES**

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por Frances L. Toutkaldjian
- 3. actuando como Notario Público del Estado de Delaware
- 4. lleva el sello/estampilla de Frances L. Toutkaldjian, Notario Público, Delaware

Certificado

- 5. en Dover, Delaware
- 6. el día 30 de noviembre, A.D. de 2006
- 7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
- 8. No. 0299298
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Secretaría del Estado de Delaware
- Secretario de Estado

TRASPASO

Legalización de un Traspaso de la invención llamada "VARIANTES DE IMIDAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES GI", documento escrito en inglés y en español.

Sello seco notarial.

Frances L. Toutkaldjian
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Comisión Expira el 26 de octubre de 2008

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 30 de noviembre de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Frances L. Toutkaldjian

3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Frances L. Toutkaldjian, Notary Public, Delaware

Certified

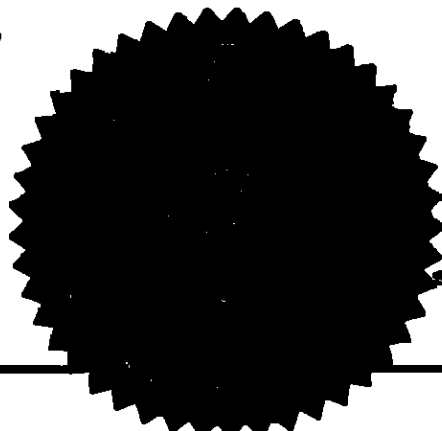
5. at Dover, Delaware

6. the thirteenth day of November, A.D. 2006

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0299298

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Winsor
Secretary of State

100688 CO
704

ASSIGNMENT

The undersigned,

Udo BAUER, Wayne BRAILSFORD, Bryan EGNER,
Ola FJELLSTRÖM, Linda GUSTAFSSON, Jan
MATTSSON, Karolina NILSSON, Thomas OLSSON,
all of AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden; and
Vijay CHHAJLANI of AstraZeneca Wilmington, P.O.
Box 15437, 1800 Concorde Pike, Wilmington, DE
19850-5437, US

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

IMIDAZOLE VARIANTS AS MODULATORS OF GABA RECEPTOR FOR THE TREATMENT OF GI
DISORDERS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

.....
Udo BAUER



.....
Vijay CHHAJLANI

.....
Ola FJELLSTRÖM

.....
Karolina NILSSON

.....
Thomas OLSSON

TRASPASO

abajo firmado

Udo BAUER, Wayne BRAILSFORD, Bryan EGNER,
Ola FJELLSTRÖM, Linda GUSTAFSSON, Jan
MATTSSON, Karolina NILSSON, Thomas OLSSON,
todos de AstraZeneca R & D Mölndal, SE-431 83
Mölndal, Suecia; y
Vijay CHHAJLANI de AstraZeneca Wilmington, P.O.
Box 15437, 1800 Concorde Pike, Wilmington, DE
19850-5437, EU.

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

// VARIANTES DE IMIDAZOL COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR GABA PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES GI

Declar asimismo que ced y
transf sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia
domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

.....
Wayne BRAILSFORD

.....
Bryan EGNER

.....
Linda GUSTAFSSON

.....
Karolina NILSSON


FRANCES L. TOUTKALDIAN
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
My Commission Expires October 28, 2008

ASSIGNMENT

The undersigned,

Udo BAUER, Wayne BRAILSFORD, Bryan EGNER,
Ola FJELLSTRÖM, Linda GUSTAFSSON, Jan
MATTSSON, Karolina NILSSON, Thomas OLSSON,
of AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden; and
Vijay CHHAJLANI of AstraZeneca Wilmington, P.O.
Box 15437, 1800 Concorde Pike, Wilmington, DE
19850-5437, US

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

IMIDAZOLE VARIANTS AS MODULATORS OF GABA RECEPTOR FOR THE TREATMENT OF GI
DISORDERS // VARIANTES DE IMIDAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA PARA EL
TRATAMIENTO DE DESORDENES GI

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of

Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.



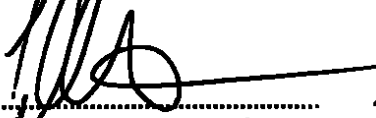
Udo BAUER

—

Vijay CHHAJLANI



Ola FJELLSTRÖM



Karolina NILSSON JAN MATTSSON



Thomas OLSSON

TRASPASO

abajo firmado

Udo BAUER, Wayne BRAILSFORD, Bryan
EGNER, Ola FJELLSTRÖM, Linda GUSTAFSSON,
Jan MATTSSON, Karolina NILSSON,
Thomas OLSSON, todos de AstraZeneca
R & D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Suecia; y

Vijay CHHAJLANI de AstraZeneca Wilmington,
P.O. Box 15437, 1800 Concorde Ave, Wilmington, DE
19850-5437, US

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Declaro asimismo que cedo y

transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

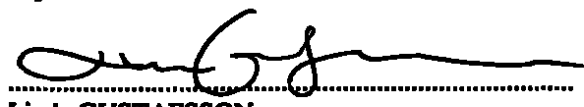
Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.



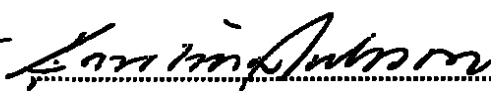
Wayne BRAILSFORD



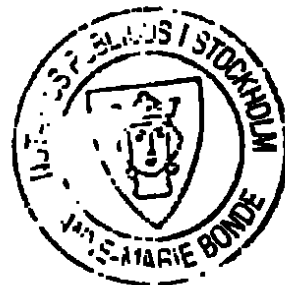
Bryan EGNER



Linda GUSTAFSSON



Karolina NILSSON



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: Suecia

El presente documento oficial

2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde

3. en su calidad de Notario Público

**4. y lleva el timbre/sello de Notario Público
en Estocolmo**

Lo cual se certifica

5. en Estocolmo

6. el 14.11.2006

7. por Björn Sandin

Notario Público

8. No 4376

9. Timbre/Sello:

10. Firma:



[Handwritten signature]

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 24
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

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 se 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 trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

108

Folio 111

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	06 128785
	Solicitud internacional	PCT/SE2005/000951
	Fecha inicio fase nacional	24/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2440
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 FEB. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3284270 57-1-8088700
FAX: 57-1-3284271 57-1-8088701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-63 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128785- -00001-0000
Fee: 2007-02-23 16:35:35 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tia. 11 PATENTEM
Eve: 378 FASENACIONAL
Act 328 CTONFORMACION Folios: 20

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "VARIANTES DE IMIDAZOL C MO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES GI".-Clase C07D 471/04.- Expediente número 06-128.785.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente de 22 de Diciembre de 2006.
2. Por medio del presente atentamente manifiesto a usted que, debidamente autorizado por mi representado, manifiesto a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar un nuevo juego de reivindicaciones en el que se cancelan las reivindicaciones 17 a 34 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado. En consecuencia, se han reenumerado las reivindicaciones 35 y 36 originales como nuevas reivindicaciones 17 y 18, respectivamente.

Adicionalmente, me permito manifestar que se han realizado modificaciones a las siguientes reivindicaciones con el fin de subsanar errores de transcripción en el momento de la presentación de la solicitud:

- ✓ En la página 46, línea 15 de la descripción, correspondiente a los datos de RMN en donde se encontraba la expresión "5.07-5.4.97", se ha eliminado ese número 5 que fue originado por un error involuntario en el momento de la transcripción, obteniendo el número correcto que debe ser empleado, a saber: "5.07-4.97".

- ✓ En la página 63, línea 23 de la descripción presentaba el texto "100mM NaCl, 5 mM, 1 mM EDTA", en donde se evidencia que falta definir el componente después de la expresión "5mM"; por lo tanto, se corrigió al expresión introduciendo el componente al cual se estaba haciendo referencia, de tal manera que el nuevo texto se lee: "100mM NaCl, 5 mM **MgCl₂**, 1 mM EDTA".
- ✓ En la reivindicación 7, la expresión "sustituido de manera opcional e independiente por **un grupos** arilo o heteroarilo", resultante de un error involuntario al momento de la transcripción, se ha reemplazado por el texto correcto "sustituido de manera opcional e independiente por **uno o dos grupos** arilo o heteroarilo".

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar que las anteriores modificaciones **no amplían** de ninguna manera el alcance de la presente solicitud, toda vez que las mismas solamente obedecen a corregir errores involuntarios al momento de la transcripción de manera más clara y precisa las enseñanzas de la presente invención y a proteger un objeto específico que se encuentra incluido dentro de dichas enseñanzas.

3. Anexos me permito presentar:

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
- (b) Recibo No. 07 - 13.779, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación;
- (c) Copia de las páginas 67 a 78 que corresponde al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 18 reivindicaciones, en el cual se han realizado las modificaciones mencionadas anteriormente; y

(d) Copia de las páginas 46, 63 y 64 de la descripción, en las cuales se han realizado las modificaciones mencionadas anteriormente.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

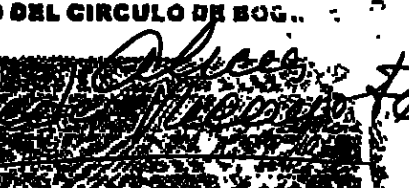
Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECIBIMIENTO Y PRESENTACION PL...
BOGOTÁ, D.C. **23 FEB 2007**
A cargo de JUAN MANUEL BOTERO MEND...
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparación: 


quien (es) comparecieron la(s) C.C.
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
y doc. No. 152.000
en el p... documento es (s) cierto, suyo (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constancia
se firma esta diligencia.



ALICIA LLORED A RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

