

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE
illcco@lloredacamacho.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139153- -00007-0000

Fecha: 2012-09-06 10:24:58 Dep. 2020 DIR.NUEVAS
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 9

notificaciones potentes

ASUNTO	Radicación	09-139153
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	<u>15890</u>
	Folios	09

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Via Nacional	☐		
Via PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☐

No. Solicitud Internacional PCT/SE2008/050666
Fecha de Presentación Internacional 5 junio 2008

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 24-40	04 de diciembre de 2009
Reivindicaciones:	Folios 41-44	04 de diciembre de 2009
	Folios 53-55	25 de febrero de 2010
Prioridad:	US 60/942553	07 de junio de 2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:
Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).
Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

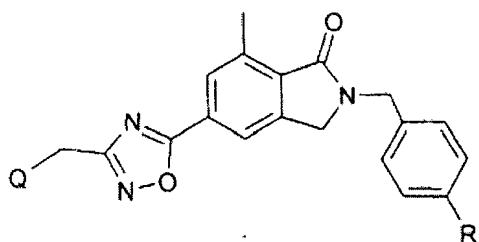
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "derivados de oxadiazol y sus uso como potenciadores de los receptores metabotrópicos de glutamato -842"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos útiles para potenciar el efecto en los receptores metabotrópicos de glutamato-842"

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) derivados de oxadiazol y composiciones que lo contienen

Primer Artículo 45- Expediente 09-139153



Fórmula I

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 413/14; A61P 25/00; A61K 31/496.

4. De la Solicitud de Patente

Titulo

Se sugiere modificar el título puesto que el mismo infiere un uso el cual es una característica no patentable. Se sugiere cambiarlo por "potenciadores de los receptores metabotrópicos de glutamato -842 derivados de oxadiazol"

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

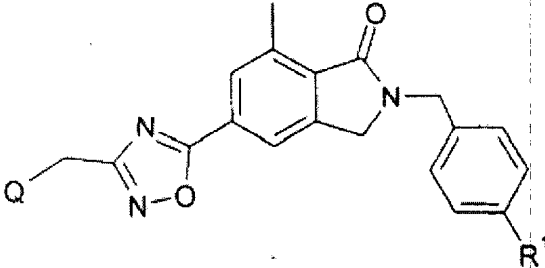
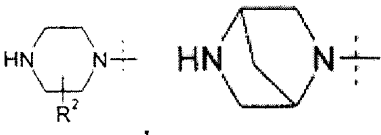
El capítulo reivindicatorio no es claro ni conciso cuando utiliza términos tales como:

- C₁₋₃ haloalcoxilo: porque no define el número de carbonos presentes en la cadena.
- Una sal, un hidrato, solvato, un isómero óptico: especifican la formación de solvatos de los compuestos reivindicados, lo cual es falta de claridad debido a que para determinar si un substrato particular formaría solvatos o hidratos requeriría la síntesis del substrato y someterlo a recristalización con una variedad de solventes, temperaturas y humedades y en el capítulo descriptivo no hay un ejemplo de trabajo de cualquier hidrato o solvato formado. Y no hay evidencia de que tales compuestos existan.

Por lo que, se pueden obtener un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere al solicitante, definir cada término de manera apropiado y restringir la solicitud a una generalización razonable de los compuestos ejemplificados.

Para tal efecto, esta Oficina manifiesta que en la descripción se encuentran soportados los siguientes compuestos, los cuales el solicitante puede tener en cuenta para la respectiva restricción

	
Fórmula I	
Q	
R1	Trifluorometil, Cl
R2	H, CH3

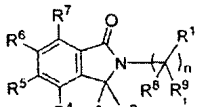
5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: 07 de junio de 2007, ó

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

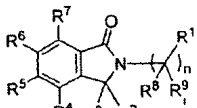
Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2007021309	Substituted Isoindolones And Their Use As Metabotropic Glutamate Receptor Potentiators	22 de febrero de 2007
D2	WO2006020879	Isoindolone Compounds And Their Use As Metabotropic Glutamate Receptor Potentiators	23 de febrero de 2006
D3	Current medicinal chemistry	Bioisosterim: a Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design (volume 12, issue 1, page 23-25)	2005

D1
<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007021309A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20070222&DB=&locale=en> EP



La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) (I) los cuales tienen actividad como moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato, especialmente en enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

D2
<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2006020879&KC=&FT=E&locale=en> EP



La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) (I) con actividad metabotrópica moduladora de los receptores de glutamato

D3 folios (97-99)

Bioisosterim: a Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design (volume 12, issue 1, page 23-49) - Current Medicinal Chemistry

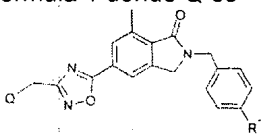
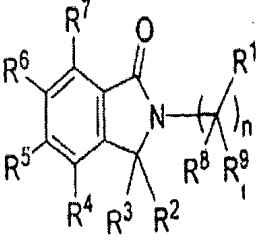
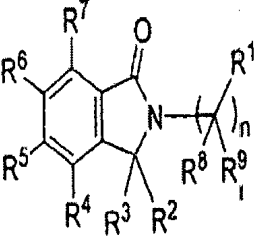
Divulga el Bioisosterismo como una práctica común para desarrollar medicamentos, y modificación de los mismos. Bioisósteros y clásicos y no clásicos.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

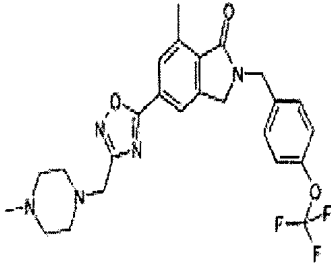
La reivindicación 1 consiste un compuesto de fórmula (I)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

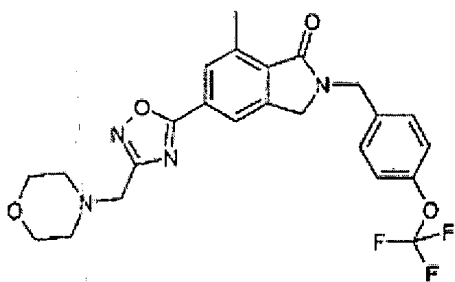
Características esenciales	D1	D2	D3
Un compuesto de fórmula 1 donde Q es  don de Q es piperazina R1 es metilo o hidrógeno y R2 es trifluorometoxi o cloro	Un compuesto de formula (I)  ejemplo 12.2	Un compuesto de formula (I)  compuesto 178	Enseña que el bioisosterismo de la química medicinal para el diseño racional de nuevos medicamentos (introducción) existen bioisósteros clásicos y no clásicos (página 25, esquema 2), el -H y CH₃ son bioisósteros (compuestos 9 y 10, página 24)

D1 y D2 con D3

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan derivados de oxadiazol como moduladores metabotrópicos de los receptores de glutamato. D1 se divulga un



compuesto de fórmula (ejemplo 12.2, véase también ejemplos 10.4 y 12.3), en D2 se divulga un compuesto de fórmula



(página 29, compuesto 13, ejemplo 178),

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuesto de D1 y D2 consiste solo en la sustitución de Q, que es un grupo piperazinilo sustituido con hidrógeno en el átomo de nitrógeno o un grupo 2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptilo, en lugar un piperazinilo N-sustituido por metilo como grupo sustituyente en D1 o un grupo morfolinilo como sustituyente en D2.

El efecto que logra el incluir la sustitución de Q por un anillo piperazina o grupo un 2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptilo, es demostrado a lo largo del capítulo descriptivo. Por lo cual no se aprecia un efecto inesperado.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo suministrar compuestos alternativos a los compuestos de fórmula I conocidos en D1 y D2 y que tengan actividad metabotrópica de los receptores de glutamato”.

Sin embargo, el intercambio de H por –CH₃ ya se encuentra divulgado previamente en D3 que se refiere a la utilización de bioisosteros para el diseño racional de nuevos medicamentos, siendo alternativa de sustitución en las moléculas y que permite conservar la actividad (Folio 97, introducción) existen bioisosteros clásicos y no clásicos (folio 99, página 25, esquema 2), el –H y CH₃ son bioisosteros (folio 98, compuestos 9 y 10, página 24), folios 97-99.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría intercambiaría Metilo por hidrógeno de D5 en el compuesto de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2-11 no mencionan alguna característica que haga nuevo o inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que son obvias.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2007021309	1-11	Nivel Inventivo
D2	WO2006020879	1-11	Nivel Inventivo

D3	Current medicinal chemistry	1-11	Nivel Inventivo
----	-----------------------------	------	-----------------

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
7 SET. 2012

Elaborado por: Harvey Alonso Jaramillo *ovlt*
Revisado Por: Jacqueline Alfonso

Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design

Lídia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro*

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. CCS, Cidade Universitária, CP 68.006, 21944-190, Rio de Janeiro, R.J., Brazil

Abstract: This review aims to demonstrate the role of bioisosterism in rational drug design as well as in the molecular modification and optimization process aiming to improve pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of lead compounds.

1. INTRODUCTION

Bioisosterism is a strategy of Medicinal Chemistry for the rational design of new drugs, applied with a lead compound (LC) as a special process of molecular modification [1]. The LC should be of a completely well known chemical structure and possess an equally well known mechanism of action, if possible at the level of topographic interaction with the receptor, including knowledge of all of its pharmacophoric group. Furthermore, the pathways of metabolic inactivation [2], as well as the main determining structural factors of the physicochemical properties which regulate the bioavailability, and its side effects, whether directly or not, should be known so as to allow for a broad prediction of the definition of the bioisosteric relation to be used.

The success of this strategy in developing new substances which are therapeutically attractive has observed a significant growth in distinct therapeutic classes, being amply used by the pharmaceutical industry to discover new analogs of therapeutic innovations commercially attractive (*me-too*), and also as a tool useful in the molecular modification.

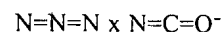
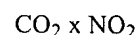
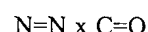
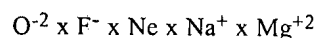
There may be innumerable reasons for the use of bioisosterism to design new drugs, including the necessity to improve pharmacological activity, gain selectivity for a determined receptor or enzymatic isoform subtype - with simultaneous reduction of certain adverse effects -, or even optimize the pharmacokinetics the LC might present.

In this paper, we will discuss bioisosterism as a strategy of molecular modification, showing its importance in building a new series of congeners compounds designed as candidate of new drugs, giving examples of successful cases in distinct therapeutic classes [3-7].

2. BACKGROUND

In 1919, Langmuir [8] studying the chemical behavior and reactivity of determined substances possessing atoms or groups with the same number of valence electrons, *i.e.*

isoelectronic, created the concept of isosterism to define atoms or organic or inorganic molecules which possess the same number and/or arrangement of electrons examples:



In 1925, Grimm [9] formulated the *Hydride Displacement Law*, an empiric rule which states that the addition of a hydrogen atom with a pair of electrons (*i.e.* hydride) to an atom, produces a pseudoatom presenting the same physical properties as those present in the column immediately behind on the Periodic Table of the Elements for the initial atom (Fig. 1), showing that any atom belonging to groups 4A, 5A, 6A, 7A on the Periodic Table change their properties by adding a hydride, becoming isoelectronic pseudoatoms.

In 1932, Erlenmeyer [10] proposed a broadening of the term isosterism, defining isosteres as elements, molecules or ions which present the same number of electrons at the valence level. His contribution includes the proposition that elements of the same column on the Periodic Table are isosteres among themselves (*e.g.* C x Si x Ge) and the creation of a concept of rings electronically equivalent, later broadened to the term ring bioisosterism.

The coining of the term bioisosterism goes back to the pioneer work of Friedman and Thornber during the early 50s. Friedman [11], recognizing the usefulness of the concept *isosterism* to design bioactive molecules, defined bioisosters as compounds which fit the definitions of isosteres and which exercise their biological activity of bioreceptor, whether through agonist or antagonist actions. However, Friedman introduced the term bioisosterism to describe the phenomenon observed between substances structurally related which presented similar or antagonistic biological properties [11]. Later, Thornber [3] proposed a broadening of the term bioisosteres, defining them as sub-units or groups or molecules which possess physicochemical properties of similar biological effects.

Over the years, innumerable bioisosteric relations have been identified in compounds both natural and synthetic. In nature, we have identified many examples of isosterism as a

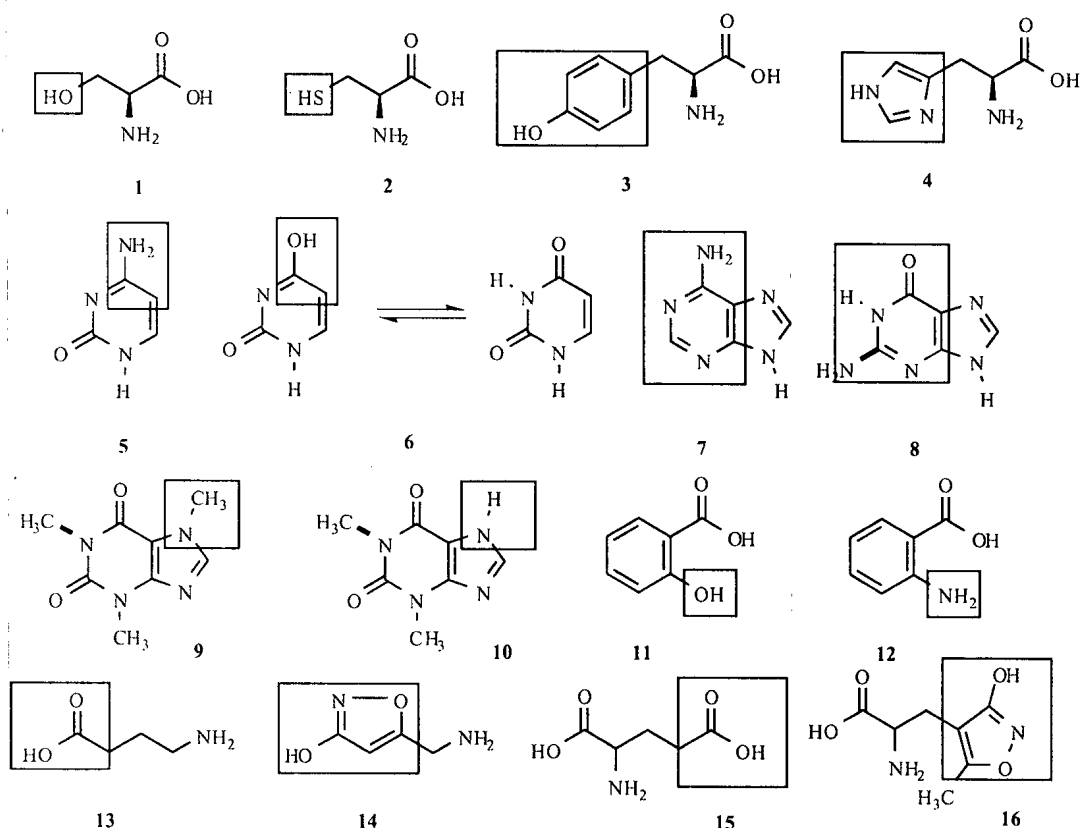
*Address correspondence to this author at the Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. CCS, Cidade Universitária, CP 68.006, 21944-190, Rio de Janeiro, R.J., Brazil. E-mail: ejb@pharma.ufrj.br

	Group 4A	Group 5A	Group 6A	Group 7A	Group 8A	
N° of e ⁻	6	7	8	9	10	11
	C	N	O	F	Ne	Na ⁺
	H·L	CH	NH	OH	FH	
		H·L	CH ₂	NH ₂	OH ₂	FH ₂ ⁺
			H·L	CH ₃	NH ₃	OH ₃ ⁺
				H·L	CH ₄	NH ₄ ⁺

Fig. (1). Grimm's hydride displacement law.

form of broadening chemodiversity (Scheme 1), striking among which are the classic bioisosteric relation existing between the essential amino acids serine (1) and cysteine (2), tyrosine (3) and histidine (4) among the pyrimidine and purine bases cytosine (5) and uracile (6), adenine (7) and guanine (8); among the xanthines caffeine (9) and theophylline (10); and among the salicylic (11) and anthranilic (12) acids, which originated two important

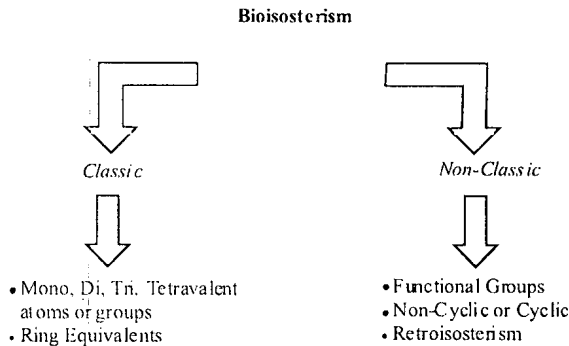
classes of non-steroid anti-inflammatory drugs, *e.g.* acetylsalicylic acid and mefenamic acids, respectively. Furthermore, examples of the application of non-classic bioisosterism are also found in nature - such as the bioisosteric relationship existing between γ -aminobutyric acid (GABA) (13) and muscimol (14), between the neurotransmitters glutamate (15) and AMPA (16).



Scheme 1.

3. CLASSIFICATION OF BIOISOSTERISM: CLASSIC AND NON-CLASSIC

In 1970, Alfred Burger classified and subdivided bioisosteres into two broad categories: Classic and Non-Classic [12] (Scheme 2).



Scheme 2.

Burger’s definition significantly broadened this concept, now denominating those atoms or molecular subunits or functional groups of the same valence and rings equivalents as classic bioisosteres. (Table 1), while non-classic bioisosteres were those which practically did not fit the definitions of the first class (Table 2).

- 1 Classic Bioisosteres (Table 1)
- 1.1 Monovalent atoms or groups

1.2 Divalent atoms or groups

1.3 Trivalent atoms or groups

1.4 Tetrasubstituted atoms

1.5 Ring equivalents
- 2 Non-Classic Bioisosteres (Table 2)
- 2.1 Cyclic vs Noncyclic

2.2 Functional groups

2.3 Retroisosterism

Table 1 Classic Bioisostere Groups and Atoms

Monovalent	Divalent	Trivalent	Tetravalent
, -OH, -NH ₂ , -CH ₃ , -OR	-CH ₂ -	=CH-	=C=
-F -Cl, -Br, -I, -SH, -PH ₂ ,	-O-	=N-	=Si=
-Si ₃ , -SR	-S-	=P-	=N ⁺ =
	-Se-	=As-	=P ⁺ =
	-Te-	=Sb-	=As ⁺ =
			=Sb ⁺ =

Many authors have contributed to updating the tables of functional bioisostere groups, which explains why, in that which we refer to as non-classic bioisosterism, we have observed a growing number of bioisosteres described in the literature [6-7].

4. BIOISOSTERISM AS A STRATEGY OF MOLECULAR MODIFICATION

Among the most recent numerous examples used in the strategy of bioisosterism for designing new pharmacotherapeutically attractive substances [6-7,13], there is a significant predominance on non-classic bioisosterism, distributed in distinct therapeutic categories, be they selective receptor antagonist or agonist drugs, enzymatic inhibitors or anti-metabolites. The use of classic bioisosterism for the structural design of new drugs, while less numerous, has also been carried out successfully [6].

The correct use of bioisosterism demands physical, chemical, electronic and conformational parameters involved in the planned bioisosteric substitution, carefully analyzed so as to predict, although theoretically, any eventual alterations in terms of the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties which the new bioisosteric substance presents.

Thus being, any bioisosteric replacement should be rigorously preceded by careful analysis of the following parameters [5]:

- a) size, volume and electronic distribution of the atoms or the considerations on the degree of hybridization, polarizability, bonding angles and inductive and mesomeric effects when fitting;
- b) degree of lipidic and aqueous solubility, so as to allow prediction of alteration of the physicochemical properties such as logP and pKa;
- c) chemical reactivity of the functional groups or bioisosteric structural subunits, mainly to predict significant alterations in the processes of biotransformation, including for the eventual alteration of the toxicity profile relative to the main metabolites;
- d) conformational factors, including the differential capacity formation of inter- or intramolecular hydrogen bonds.

4.1. BIOISOSTERISM AND ALTERATIONS OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES

Some bioisosteric groups dramatically alter the physicochemical properties of substances and, therefore, their activities. This can be easily understood by comparing classic isosteres resulting from bioisosteric replacement between hydroxyl (-OH) and amine (-NH₂), an example of classic bioisosterism of monovalent groups according to Grimm’s Rule. In this case, considering the bioisosteric replacement of aromatic amine present in aniline (18) by hydroxyl, we have phenol (17) (Scheme 3) resulting in a significant change in the acid-base properties of isosteres, with dramatic modification of the pKa of the compounds, which is responsible for the distinct pharmacokinetic profiles among the isosteres in question. Furthermore, in terms of molecular recognition of a given receptor site, we have a change from one positively charged function (-NH₃⁺), originating from basic aromatic amine function (pKb = 9,30) by another acid (pKa = 10,0) present in phenol, which may, quite probably, abolish the original activity [14]. Thus, in