

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-030695- -00014-0000

Fecha: 2009-03-24 16:01:12 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 34

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE PIRIDINONA PARA EL TRATAMIENTO DE ATEROESCLEROSIS".-Clase C07D 215/36.-Expediente número 03-030.695.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 14 de Noviembre de 2008 y a mi memorial de solicitud de plazo de 10 de Febrero de 2009.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2975** con respecto al Nivel inventivo de la solicitud en estudio, se han analizado de forma detallada las enseñanzas del arte previo así como del objeto de la presente invención, estableciendo de manera incontrovertible la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **NIVEL INVENTIVO.**

En el referenciado Concepto Técnico el Señor Examinador reitera su objeción con respecto a la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas del documento **WO9924420 (D1)**.

Con respecto a este documento el Señor Examinador asegura que las diferencias estructurales existentes entre los compuestos de D1 y los de la invención no brindan un efecto técnico adicional *"ya que ambos compuestos son bioisómeros, por lo que presentan la misma actividad como inhibidores de la enzima Lp-PLA₂"*.

Adicionalmente, el Señor Examinador señala que *"el experto en la materia podría realizar modificaciones isostéricas a los compuestos de D1 para llegar a los reivindicados con la motivación de obtener una actividad inhibitoria Lp-PLA₂ mejorada"*.

Sobre este particular me permito manifestar que, tal como se estableció en mi memorial de Agosto 8 de 2008, el citado documento D1 no puede de ninguna manera afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio. Tan es así que el mencionado documento fue citado

dentro del Reporte de Búsqueda Internacional correspondiente a la presente solicitud y fue clasificado dentro de la categoría "A", es decir que define el estado de la técnica en general pero que no es de ninguna manera relevante para la patentabilidad de la solicitud.

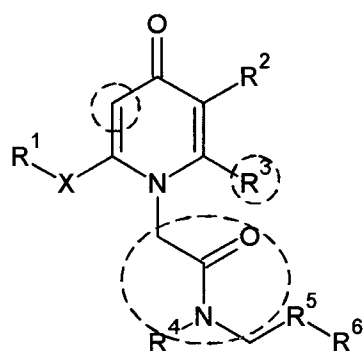
En vista de lo anterior, para demostrar el Nivel Inventivo de la presente solicitud me permito dirigir la atención a los siguientes hechos que comprueban de manera contundente que la persona versada en la materia de ninguna manera derivaría los compuestos de la invención a partir de aquellos revelados en D1, y que no habría forma de predecir que los cambios estructurales que deberían ser realizados sobre los compuestos de D1 efectivamente producirían compuestos con una actividad similar, siendo esto prueba irrefutable de la altura inventiva que conlleva dicha solicitud en estudio frente al estado del arte más próximo.

I. Los compuestos de la invención no pueden derivarse de forma obvia de los compuestos revelados en D1.

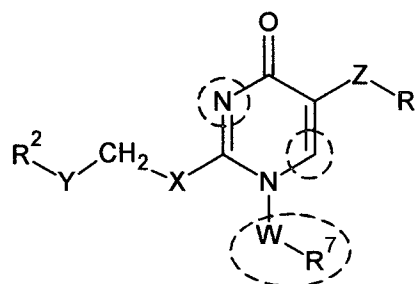
Tal como se estableció de manera irrefutable en mi referenciado memorial de 8 de Agosto de 2008, los compuestos de la invención difieren de forma significativa de aquellos revelados en el documento D1.

En primer lugar, todos los compuestos reclamados por la presente solicitud tienen una **estructura central bicíclica** (no opcionalmente como señala el Señor Examinador en su referenciado Concepto Técnico, sino siempre), constituida por un anillo de **piridinona** fusionado con otro anillo. Dicha estructura central siempre está sustituida en el átomo de nitrógeno con un grupo acetamida.

Por su parte, el documento D1 revela compuestos cuya **estructura central es siempre monocíclica**, constituida por un anillo de **pirimidinona** sustituido en la posición 5 por un grupo Z que puede tomar diversos valores, y en el átomo de nitrógeno de la posición 1 por un grupo W-R⁷ que de igual forma tiene un amplio número de equivalencias, estando siempre la posición 6 de dicha pirimidinona libre de sustitución. En la siguiente figura se muestran las fórmulas generales de los compuestos de D1 y los de la invención y se señalan con línea punteada las secciones estructurales que constituyen las principales diferencias.

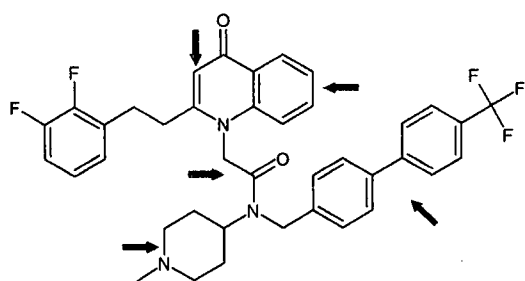


Compuestos de la presente solicitud

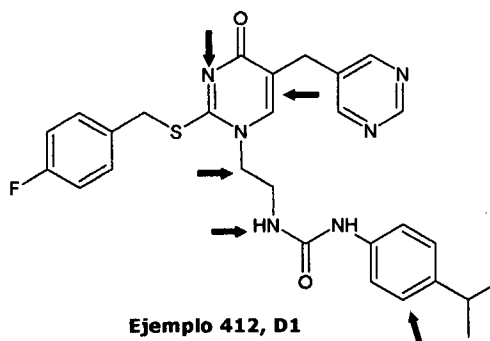


Compuestos de D1

Dichas diferencias son aún más evidentes si se comparan dos ejemplos específicos revelados en cada uno de los documentos como me permito hacer a continuación:



Ejemplo 38, Presente solicitud



Ejemplo 412, D1

Tal como se evidencia en la figura anterior, para obtener los compuestos de la presente invención a partir de aquellos revelados en el documento D1 la persona versada en la materia debería:

- Cambiar el anillo central de pirimidinona a piridinona;
- Fusionar dicho anillo con otro;
- Fijar como sustituyente sobre el átomo de nitrógeno de la posición 1 del anillo de piridinona un grupo acetamida;
- Hacer que el átomo de nitrógeno de dicha acetamida siempre esté sustituido primero por un grupo heterocíclico; y
- segundo por un anillo aromático o heteroaromático que a su vez se une a otro anillo aromático o heteroaromático.

En relación con lo anterior me permito señalar que ninguno de estos pasos puede ser considerado obvio a partir de las enseñanzas de D1 toda vez que dicho documento no sugiere de ninguna manera estos cambios, ni el efecto que se obtendría al realizarlos.

En este sentido me permito resaltar que dentro de la evaluación de nivel inventivo de una solicitud la pregunta a contestar no es si la persona versada en la materia podría modificar lo existente en el estado del arte, sino si realmente lo habría hecho. Es decir, tiene que existir alguna motivación que lleve a pensar a dicha persona versada en la materia que si realiza ciertas modificaciones puntuales sobre lo existente podría obtenerse algún resultado mejorado.

Ahora bien, si se toma en consideración que el documento D1 no muestra ningún estudio de estructura actividad, ni datos específicos para cada uno de los ejemplos allí revelados, surgen aquí una serie de preguntas: ¿por qué la persona versada en la materia, partiendo de D1 modificaría específicamente el anillo central de pirimidinona revelado en D1?, o lo que es lo mismo, ¿Por qué no modificar otra parte de la molécula, como por ejemplo los sustituyentes en la posición 2?, ¿Por qué específicamente cambiar dicho anillo por uno de piridinona?, ¿Por qué no adicionar otro átomo de nitrógeno al anillo para formar una triazina?,

¿Por qué fusionar el anillo central?, ¿Por qué fijar específicamente como sustituyente sobre el átomo de nitrógeno de la posición 1 un grupo acetamida, cuando el documento D1 ejemplifica un número muy amplio de posibilidades de sustitución en esta parte de la molécula?, ¿Por qué sustituir el átomo de nitrógeno de dicha acetamida con un grupo heterocíclico y con un grupo aromático unido siempre a otro anillo aromático?

A todas luces es claro que el citado documento D1 no sugiere de ninguna forma todos estos cambios estructurales, ni su posible utilidad, por lo que la persona versada en la materia no tendría ninguna razón para escoger específicamente estos cambios y no otros, buscando compuestos que tengan actividad inhibitoria Lp-PLA₂.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme a lo considerado con respecto a la evaluación de nivel inventivo de una solicitud en el Manual Andino para el examen de solicitudes de Patente, importante publicación preparada por la Secretaria de la Comunidad Andina que si bien no es vinculante, si brinda una herramienta valiosa para la unificación de la interpretación y la aplicación de la Decisión Andina 486 dentro de los países miembros de la Comunidad Andina. Dicho documento señala:

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación** que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)".¹ (Resaltado fuera de texto)*

Consecuentemente al no existir dentro del documento D1 ninguna indicación que lleve a modificar los compuestos allí revelados en la forma específica que habría que hacerlo para obtener los compuestos de la invención, dicho documento D1 no podría afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

Sumado a lo anterior cabe resaltar que dentro de todos los 415 ejemplos específicos revelados en el documento D1 la unidad estructural es siempre la misma: un anillo de pirimidinona separado por un grupo metileno de otro anillo aromático o heteroaromático. En vista de esta revelación la persona versada en la materia supondría que esta sección estructural es fundamental para la actividad de los compuestos, y por lo tanto, no tendría razón alguna para presumir que al cambiar dicha estructura central por otra completamente diferente, no se vería afectada la actividad biológica de las moléculas resultantes.

En este sentido es claro que dentro del campo técnico de la invención la persona versada en la materia reconocería que cambios estructurales pequeños pueden tener una influencia significativa en la actividad biológica de los compuestos resultantes, por lo que frente a las enseñanzas de D1 claramente la persona versada en la materia no escogería, específicamente modificar una sección estructural que está presente en todas las realizaciones

¹ Secretaria General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 77.

preferidas de dicho documento, máxime cuando allí se enseña que dichas realizaciones tienen una comprobada actividad biológica frente a Lp-PLA₂.

Adicionalmente, el realizar 5 cambios estructurales arbitrarios sobre una molécula, los cuales no están de ninguna manera sugeridos dentro de la anterioridad más próxima, a todas luces no puede ser obvio para la persona versada materia a partir de las enseñanzas de D1.

Consecuentemente, es claro que dicha persona versada en la materia no podría obtener de forma evidente los compuestos de la presente solicitud a partir de aquellos revelados en el D1, siendo por lo tanto la solicitud en estudio inventiva frente al citado documento D1.

II. No es posible tener certeza del efecto en la actividad biológica que tendrán las modificaciones estructurales realizadas sobre un compuesto.

Por otro lado, a pesar de que ese Despacho reconoce las mencionadas diferencias significativas existentes entre los compuestos revelados en D1 y aquellos de la invención, en su Concepto Técnico No. **2975** el Señor Examinador asegura: *"el experto en la materia podría realizar modificaciones isostéricas a los compuestos de D1 para llegar a los reivindicados con la motivación de obtener una actividad inhibitoria Lp-PLA₂ mejorada"*.

Adicionalmente, el Señor Examinador señala con respecto a los compuestos de la invención y aquellos revelados en D1 que *"ambos compuestos son bioisósteros, por lo que presentan la misma actividad como inhibidores de la enzima Lp-PLA₂"*

A este respecto, me permito indicar que esta afirmación sólo puede realizarse conociendo de antemano la presente invención, es decir, la única forma de asegurar que los compuestos objeto de la presente solicitud son bioisósteros de aquellos de D1 es conociendo que dichos compuestos de la invención efectivamente tienen la misma actividad biológica.

Consecuentemente, para realizar su análisis de nivel inventivo el Señor Examinador no se está situando en el momento en el cual se realizó la invención, es decir cuando esta no existía, tal como lo indica el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente:

*"Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención."*²

² Ibíd. página 4, ver página 78.

Para demostrar este hecho me permito dirigir la atención al momento en el cual la invención no se había realizado, es decir cuando sólo existía lo que estaba reportado en el estado del arte más próximo, en este caso D1.

En dicho momento se tenían compuestos con actividad inhibitoria frente a Lp-PLA₂ los cuales, como se estableció anteriormente en este mismo memorial, contienen siempre una unidad estructural constituida por un anillo monocíclico de pirimidinona separada por un puente de metileno de un anillo aromático o heteroaromático.

De esta forma, a partir de las enseñanzas del documento D1 la persona versada en la materia supondría que esta sección estructural es fundamental para la actividad del compuesto.

Por lo tanto, ¿cómo podría conjeturar una persona versada en la materia, en el momento en que se obtuvo la presente invención, que derivados bicíclicos de piridinona como aquellos que son objeto de la presente solicitud tendrían actividad como inhibidores de Lp-PLA₂?

A pesar de este hecho, el Señor Examinador asegura que simplemente al realizar reemplazos isostéricos sobre los compuestos de D1 se obtendrían evidentemente los compuestos de la invención, y que dicha persona versada en la materia daría por sentado que estos cambios no tendrían porque afectar la actividad biológica de los compuestos resultantes.

Sobre este particular me permito señalar que no es posible generalizar los conceptos de isosterismo y bioisosterismo, y que en ese sentido la persona versada en la materia no podría tener certeza de que al realizar una modificación estructural de este tipo, la actividad biológica se mantendría.

Para demostrar este punto, en primer lugar me permito hacer precisión con respecto a los conceptos de "isosterismo" y "bioisosterismo".

El "isosterismo" fue introducido por Langmuir en una serie de artículos publicados en 1919, resaltando la similitud en las propiedades fisicoquímicas de los átomos, grupos, radicales y moléculas que tienen una estructura electrónica similar³.

Estas similitudes fueron de igual forma estudiadas y ampliadas por Grimm y Erlenmeyer, haciendo precisiones con respecto a la configuración de las capas electrónicas periféricas.

³ Foye, William "Principles of Medicinal Chemistry" 4th edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, páginas 40 y 41.

De esta forma, se podría definir un "isótero" tal como lo hace el libro de Graham L. Patrick⁴ *"Isótero: un grupo químico que puede ser considerado como equivalente en tamaño y comportamiento a otro grupo químico, por ejemplo el reemplazo de un grupo metileno con un puente éter (CH₂ por O)"*.

Por otro lado, es claro que los isóteros no están directamente relacionados con la actividad biológica de los compuestos, aunque el concepto de isosterismo ha sido empleado en la modificación de moléculas con actividad biológica para la obtención de nuevos compuestos.

La condición primordial para considerar que un grupo es un bioisótero de otro es que la actividad biológica se mantenga, tal como lo señala Graham⁵ *"Bioisótero: un grupo químico que puede reemplazar a otro grupo químico en un medicamento sin afectar la actividad biológica del medicamento"*.

Dentro de este marco de ideas es claro que realizar reemplazos *isostéricos* sobre una molécula no necesariamente conducirá a un compuesto *bioisótero*.

Por otro lado, si bien existen un gran número de publicaciones que han recogido los principales reemplazos bioisostéricos que han sido identificados en diferentes tipos de medicamentos o compuestos biológicamente activos, estos reemplazos no pueden de ninguna manera generalizarse y asumir que funcionarían de forma indudable en cualquier molécula que actúe sobre cualquier sistema biológico.

Esto es claramente señalado por Graham⁶: *"Note que los bioisóteros no son generales. Ellos son específicos del medicamento y de la proteína con la cual él interactúa. Un bioisótero exitoso en el campo de la química médica puede ser inútil en un campo diferente. Note además que los bioisóteros son diferentes de los isóteros. Es la retención de la actividad biológica importante lo que determina si un grupo es un bioisótero, no su valencia"*.

Sumado a lo anterior, dentro del campo de la química médica es conocido que la estructura química de un compuesto es la que determina su interacción con la molécula biológica objetivo, y que por lo tanto la estructura tiene una influencia significativa en la actividad biológica de un compuesto. Por lo tanto el diseño de un nuevo medicamento no puede considerarse como una tarea simple, toda vez que existen un gran número de factores a ser tenidos en cuenta cuando se está modificando la estructura de una molécula.

Este hecho es claro para la persona versada en la materia, tal como por ejemplo se señala en la farmacia Remington, una publicación ampliamente empleada dentro de este campo técnico⁷ *"Se debe reconocer que un número de factores pueden afectar la interacción"*

⁴ Graham L. Patrick "An introduction to Medicinal Chemistry" Oxford University Press, 1999, página 329.

⁵ Ibid., ver página 328.

⁶ Ibid., ver página 124.

⁷ Gennaro, A Editor "Remington: The Science and practice of Pharmacy" 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000. Pág. 464.

de un medicamento con un receptor, incluyendo distancias interatómicas, forma, tamaño, configuración absoluta, rigidez, flexibilidad, y distribución de carga. Algunos o todos de estos factores juegan una parte en la consideración del diseño de un medicamento. Normalmente para empezar el proceso de diseño de medicamentos al nivel de receptores o enzimas, las variables tales como absorción, transporte metabolismo y excreción son descartados temporalmente con el fin de optimizar la afinidad y la potencia. Sin importar como el químico médico escoja modificar la estructura, el proceso de desarrollar un medicamento es muy complejo...”

De esta forma, la interacción de un medicamento con la molécula sobre la cual va a actuar dependerá directamente de diversos factores fisicoquímicos de la molécula, como su capacidad de formar puentes de hidrógeno, su polaridad, su conformación tridimensional, su estereoquímica, su acidez o basicidad, entre otros.

Por lo tanto todos estos factores deben ser tenidos en consideración cuando se realiza modificaciones dentro de una molécula buscando un bioisómero, tal como lo señala Thornber⁸ "al hacer un reemplazo bioisotérico, los siguientes parámetros del grupo a ser cambiado pueden ser considerados: tamaño, forma (ángulos de enlace, hibridización), distribución electrónica (polarizabilidad, efectos inductivos, carga, dipolos), solubilidad lipídica, solubilidad acuosa, pK_a , reactividad química (incluyendo probabilidad de metabolismo), capacidad de uniones de hidrógeno." **"Es poco probable que un reemplazo bioisotérico deje todos estos parámetros sin perturbar"**. (Resaltado fuera de texto).

Claramente, al depender directamente de la forma de interacción del medicamento con su molécula objetivo, un reemplazo bioisotérico será útil para un sistema específico pero no necesariamente para otro.

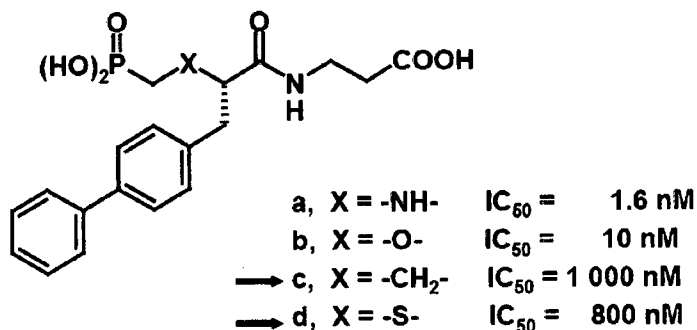
Por ejemplo, es ampliamente conocido que una serie isotérica es $-NH-$, $-CH_2-$, $-O-$, y que el $-O-$ puede a su vez ser reemplazado por $-S-$. Sin embargo, si la interacción del medicamento con la molécula biológica objetivo se realiza por medio de puentes de hidrógeno en la sección específica de la molécula que es modificada, este tipo de reemplazos podría conducir a una disminución significativa de la actividad.

Para ilustrar este hecho me permito referirme a compuestos probados como inhibidores de neuropeptidasa neutral (NEP 24.11)⁹, los cuales son mostrados en la siguiente figura. El sólo hecho de reemplazar el grupo amina original por un puente éter disminuye ligeramente la actividad, aún cuando ambos átomos son polares y poseen electrones desapareados que pueden estar disponibles para una interacción con el hidrógeno. Por otro lado la disminución en la actividad es aún más notable cuando se sustituye el grupo amino por un puente metileno, el cual claramente no puede formar puentes de hidrógeno, conduciendo a una disminución significativa de la actividad (casi mil veces menos con respecto a $-NH_2-$ y 100

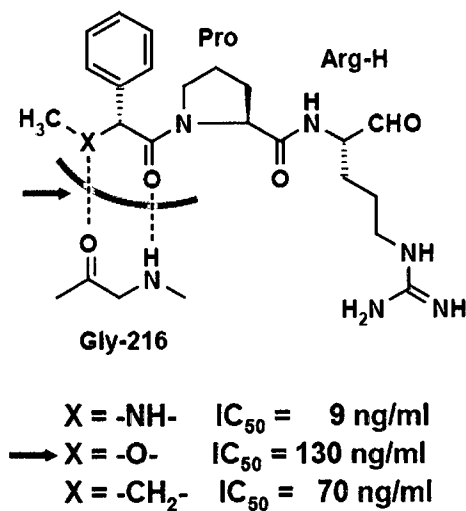
⁸ Thornber, C. W. "Isosterism and Molecular modification in drug design" Chem. Soc. Rev. 1979, 8, 563-580.

⁹ Kubinyi, Hugo, "Drug Design Course" Lecture 5, "Hydrogen Bonds and Biological Activities", Sao Paulo 2002. <http://www.kubinyi.de/>

veces con respecto a -O-). El mismo comportamiento se observa si se sustituye el puente éter por uno de tioéter, toda vez que el átomo de azufre a pesar de ser del mismo grupo en la tabla periódica que el oxígeno, no forma puentes de hidrógeno (razón por la cual el metanotiol es un gas a temperatura ambiente y el metanol es un líquido).



Otro ejemplo lo constituyen ciertos Inhibidores de trombina¹⁰ enseñados en la siguiente figura. Se ha establecido que la interacción del inhibidor con la glicina 216 de la trombina es de crucial importancia para la actividad. Si se impide esta interacción, eliminando por ejemplo los hidrógenos disponibles para el acercamiento con el carbonilo de la glicina, la actividad disminuye más de 10 veces.

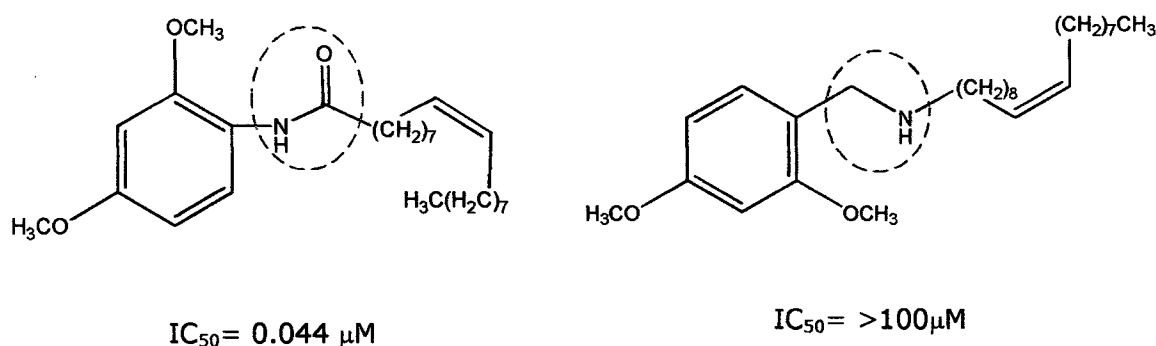


Es entonces evidente que un reemplazo *isostérico* puede funcionar como *bioisostérico* para un sistema pero no necesariamente para otro, toda vez que dependerá claramente del papel que desempeñe esa sección estructural en la interacción del medicamento con su molécula biológica objetivo.

Este hecho es aún más claro en los reemplazos bioisostéricos del grupo amido. A pesar de que gran número de reemplazos para dicho grupo han sido reportados, especialmente cuando se buscan análogos no peptídicos, muchos de estos reemplazos no resultan adecuados para ciertos sistemas.

¹⁰ Ibíd.

Por ejemplo, dentro de la investigación sobre nuevos Inhibidores de Acil CoA¹¹, se ha encontrado que el reemplazo del grupo amido (-NH₂-C(O)) por -CH₂-NH-, un bioisómero ampliamente reportado, reduce más de 2000 veces la actividad del compuesto, tal como se observa en la siguiente figura:



Así mismo, en la búsqueda de moduladores del neurotransmisor GABA, se ha establecido que *"el éxito de las modificaciones bioisostéricas en el desarrollo de agonistas de GABA depende de la habilidad de estos receptores de tolerar las modificaciones bioisostéricas. Modificaciones estructurales menores en estas moléculas agonistas frecuentemente han resultado en una marcada o completa pérdida de la actividad"*¹².

De esta forma, los reemplazos isostéricos (o aún bioisostéricos) no necesariamente mantienen la actividad del compuesto resultante, lo que implica que la persona versada en la materia aún conociendo los reemplazos bioisostéricos más comunes no podría tener certeza de que al modificar una molécula de esta forma tendría un compuesto al menos con la misma actividad que el original.

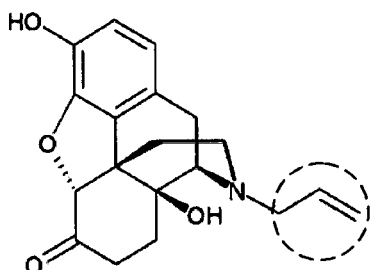
Tan es así que reemplazos isostéricos pueden proporcionar compuestos con actividad antagonista del compuesto original, *"estas sustituciones conducen no únicamente a productos cuya acción es idéntica a la de los compuestos tomados como modelo, sino a antagonistas también. Muchos ejemplos pueden ser citados de equivalentes de productos naturales, parametabolitos, paravitaminas, parahormonas y miméticos, así como sus antagonistas específicos, antimetabolitos, antivitaminas, antihormonas y líticos desarrollados aplicando el concepto de isosterismo."*¹³

Un ejemplo de esto lo constituye la naloxona, un fármaco antagonista de los receptores opioides, muy usado en el tratamiento de la intoxicación aguda por opiáceos. Tal como se aprecia en la figura, la diferencia estructural entre la naloxona y la morfina es únicamente el replazo del grupo metilo por un propileno.

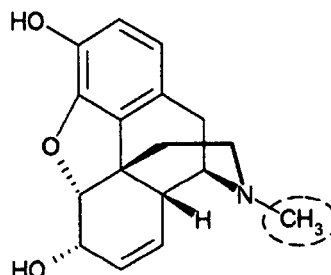
¹¹ Roark, H. W., et al *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1662-1668.

¹² Patani, G. LaVoie, E. *"Bioisosterism: A rational approach in Drug Design"* Chem. Rev. 1996, 96, 3147-3176. página 3164.

¹³ Korolkovas, Adrejus *"Essential of Medicinal Chemistry"* 2nd edition, Jhon Wiley & Sons, New York, 1988, página 82.

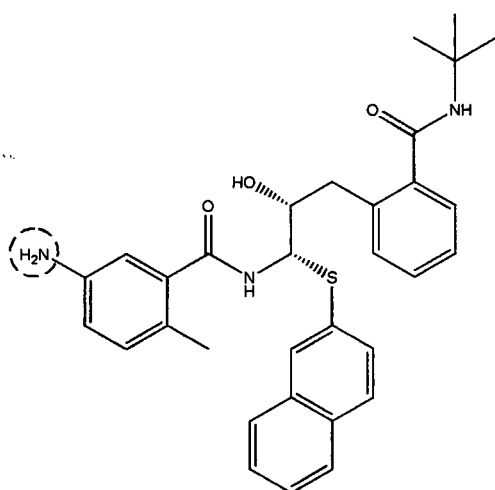


Naloxona



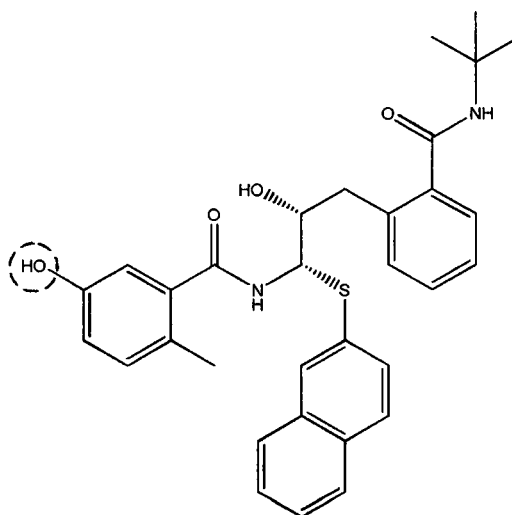
Morfina

De esta forma, aún cuando un reemplazo estructural haya sido ampliamente probado y reportado como bioisostérico puede no necesariamente ser satisfactorio. Esto es de igual manera evidente en ciertos Inhibidores de proteasa HVI-1¹⁴ (figura siguiente). A pesar del hecho que es corrientemente usado el reemplazo del grupo NH₂- por el grupo OH- para obtener bioisómeros, al realizar este cambio en dichos inhibidores de proteasa la actividad del compuesto disminuye casi 30 veces.



AG1256

K_i (nM) = 17



AG1273

K_i (nM) = 500

Ahora bien, tomando en consideración todo lo expuesto hasta el momento como marco para el análisis del caso que nos compete, ¿cómo podría estar segura la persona versada en la materia que al realizar 5 cambios estructurales importantes sobre los compuestos de D1 obtendría moléculas con la misma actividad biológica?

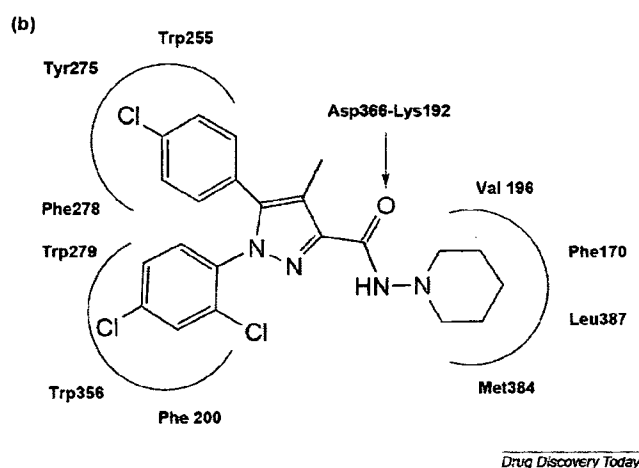
Se ha demostrado ampliamente que si bien los reemplazos bioisostéricos conocidos en el estado del arte pueden ser aplicables en muchos sistemas, su uso no puede simplemente extrapolarse para cualquier par medicamento/molécula biológica, toda vez que hay muchos factores que deben ser tenidos en cuenta.

¹⁴ Kalish, V, et al *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* 1995, 5, 722-732

Como se discutió anteriormente en este mismo escrito, para obtener los compuestos reivindicados a partir de las enseñanzas de D1 el primer paso sería el cambiar una estructura central monocíclica por una bicíclica y un anillo de pirimidinona por uno de piridinona. Es claro que la persona versada en la materia, partiendo de D1 y de sus conocimientos generales no podría tener seguridad de que este cambio drástico no afectaría significativamente la actividad de los compuestos resultantes.

En el referenciado Concepto Técnico el Señor Examinador asegura que estos cambios estructurales constituirían modificaciones isostéricas. Sin embargo, esta afirmación no es del todo correcta porque un monociclo y un biciclo no tienen una forma y distribución espacial idénticas, por lo que no serían estrictamente isósteros. Adicionalmente, cambiar un anillo heteroaromático por otro mediante un reemplazo isostérico, no necesariamente conducirá a un bioisótero.

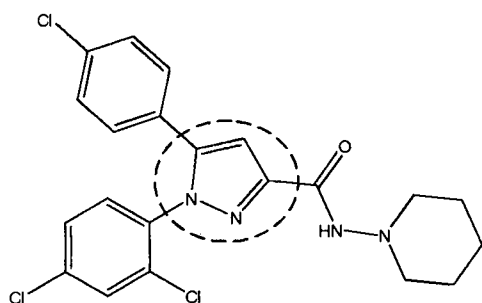
Para ilustrar este hecho me permito referirme a un conocido antagonista del receptor canabinoide CB₁, el rimonabant. Este medicamento fue identificado en 1994 como el primer antagonista potente, selectivo y activo oralmente de dicho receptor. Este ha sido objeto de extensos estudios con respecto a su interacción con el receptor, pudiendo identificarse el siguiente esquema de interacción¹⁵:



En la búsqueda de nuevos compuestos que mejoren las propiedades del rimonabant, se han realizado diversos ensayos haciendo reemplazos reportados como bioisostéricos sobre dicho compuesto. Por ejemplo, se ha sustituido el anillo central de pirazol por uno de tiazol, el cual es tridimensionalmente muy similar. Sin embargo, este reemplazo produce la disminución en más de 40 veces de la actividad del compuesto¹⁶:

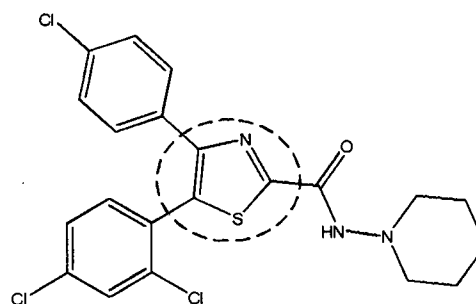
¹⁵ Lange, Jos; Kruse, Chris *Drug Discovery Today* 2005, 10, 693-702.

¹⁶ Lange, et al *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1823-1838.



Rimonabant

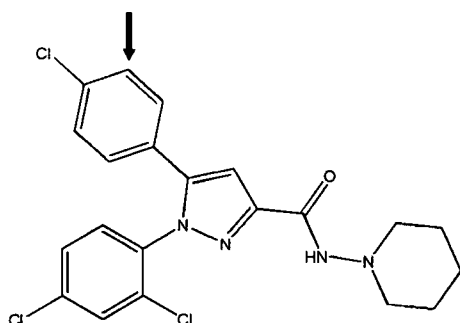
Ki(CB1) nM= 25



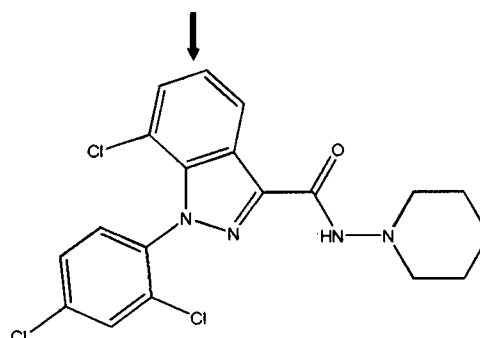
Compuesto 14

Ki(CB1) nM= >1000

Otro cambio poco exitoso fue el mantener el anillo de pirazol pero fusionarlo con uno de los anillos bencénicos de la estructura (compuesto O-1248), como se observa en la siguiente figura. Como resultado de esta fusión se obtiene un compuesto que es 67 veces menos activo que el rimonabant¹⁷.



Rimonabant



O-1248

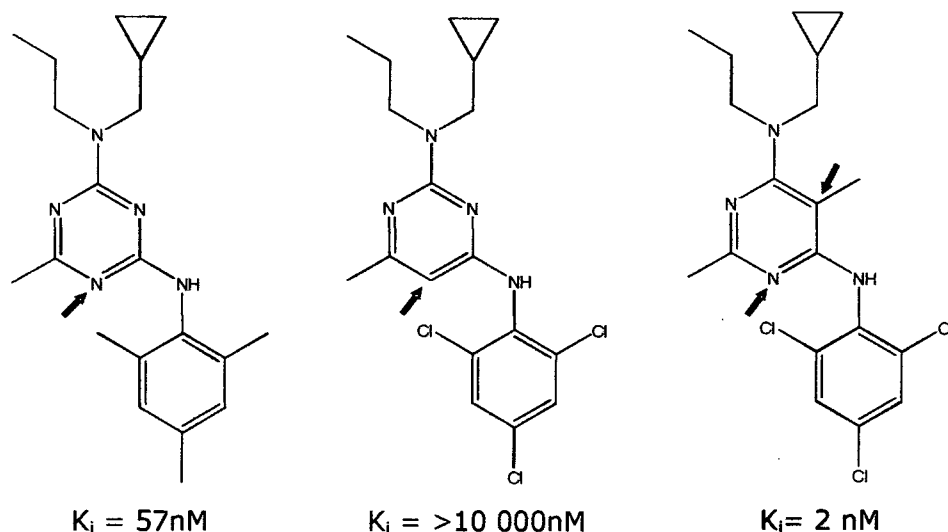
67 veces menos activo

Tomando estos hechos en consideración, la persona versada en la materia no podría suponer que al cambiar un anillo monocíclico de pirimidinona por uno bicíclico de piridinona fusionada se obtendría un compuesto que mantendría la misma actividad biológica.

En este punto vale la pena resaltar que el sólo cambio de un anillo central que posee dos átomos de nitrógeno en su estructura por otro que sólo posea uno puede ser significativo dentro de la actividad del compuesto tal como se ha encontrado para ciertos Antagonistas del factor₁ de liberación de corticotropina¹⁸. Como se observa en la siguiente figura el reemplazar un átomo de nitrógeno del anillo por un carbono sp² (reemplazo isostérico) puede producir la total inactivación del compuesto. Cabe anotar que dicho reemplazo puede ser bioisostérico, mejorando incluso la actividad, si se realiza en otra posición del anillo.

¹⁷ Lange, J. Kruse, *C Drug Discovery Today* 2005, 10, 639-702

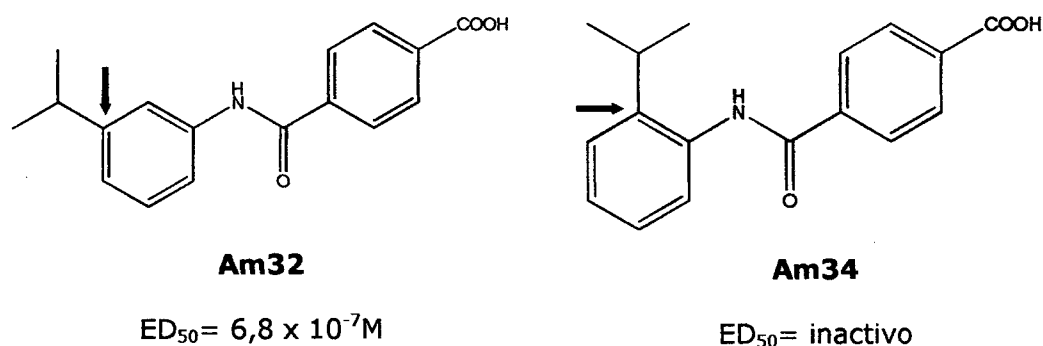
¹⁸ Chen, Chen, et al *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4358-4360



Este hecho claramente demuestra cómo los reemplazos isostéricos no pueden considerarse como universales y que la persona versada en la materia no podría suponer que el modificar puntualmente un sitio de la molécula no afectaría la actividad biológica del compuesto resultante.

Tan es así, que la sola estructura tridimensional de la molécula tiene efectos directos sobre la actividad de un compuesto, como ocurre para muchos estereoisómeros. En muchos casos incluso el sólo cambio de posición de un sustituyente puede afectar significativamente la actividad dependiendo del sistema biológico sobre el cual se esté incidiendo.

Como ilustración de este hecho me permito referirme a algunos compuestos que han sido evaluados en su actividad retinoide, como las benzamidas mostradas en la siguiente figura¹⁹. Dentro de los mencionados estudios se ha encontrado que en algunos casos la posición del grupo isopropilo sobre el anillo directamente unido al nitrógeno de la benzamida es fundamental para la actividad, teniendo el compuesto una buena actividad si dicho grupo se encuentra posición meta con respecto a la amida, pero siendo completamente inactivo si se encuentra en posición orto.

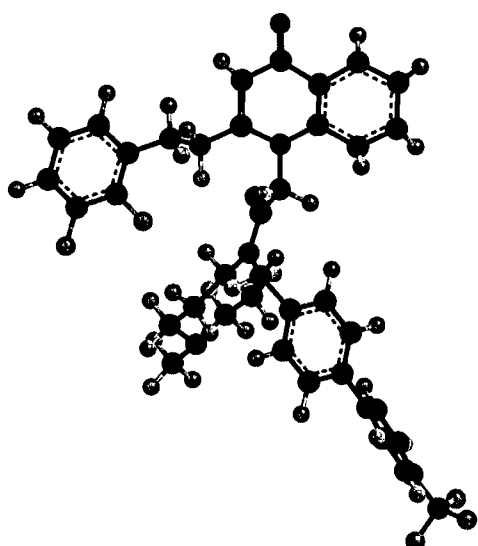


¹⁹ Hiroyuki Kagechika, et al *J. Med. Chem.* 1988, 31, 2182-2192

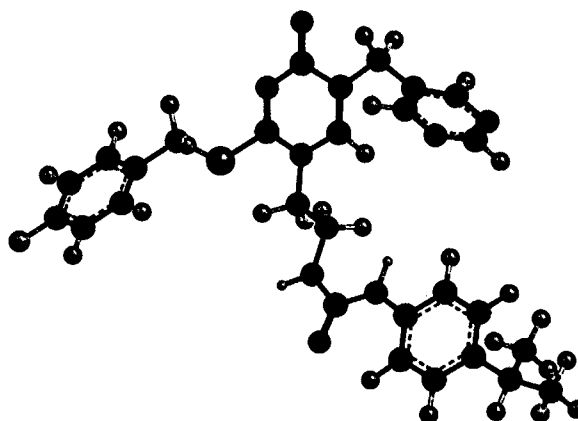
En vista de lo anterior, ¿qué motivación tendría una persona versada en la materia de modificar un compuesto cuyo anillo central es monocíclico por un anillo bicíclico, siendo estos espacialmente muy diferentes?

Cabe aquí anotar que la distribución espacial de todos los compuestos de D1 con respecto a los de la invención es totalmente distinta, dadas las diferencias estructurales ya mencionadas.

Con el fin de hacer este hecho aún más claro, en la siguiente figura me permito mostrar la distribución espacial de los mismos ejemplos específicos de la presente solicitud y del documento D1 que fueron mostrados anteriormente en este escrito.



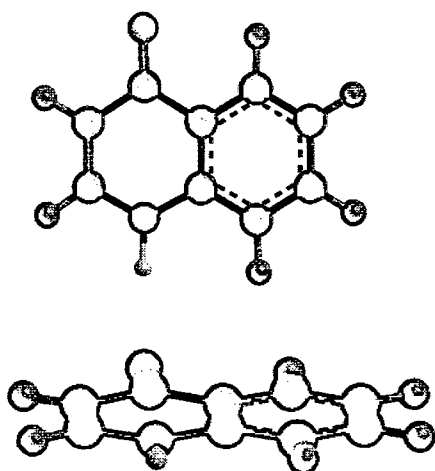
Ejemplo 38
Presente solicitud



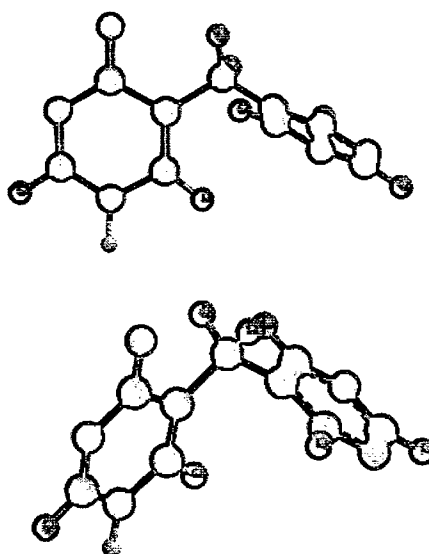
Ejemplo 412
D1

La mencionada figura muestra sin lugar a dudas que ambas moléculas tiene distribuciones espaciales muy diferentes entre sí. Me permito llamar la atención a ese Despacho especialmente a la parte central, es decir al anillo monocíclico de D1 y bicíclico de la presente solicitud.

Como sería evidente para la persona versada en la materia, el anillo bicíclico de la presente solicitud es prácticamente plano, aún cuando no sea totalmente aromático. Por otro lado, el anillo monocíclico de los compuestos de D1 está separado del segundo anillo por un carbono sp^3 que le brinda a esta parte de la molécula libre rotación. Así, la estructura central de los compuestos tendría la siguiente distribución espacial:



**Compuestos de la
Invención**



Compuestos de D1

Cabe en este punto resaltar que, como se mencionó anteriormente en este mismo escrito, los 415 ejemplos específicos relacionados en el documento D1 tienen la misma clase de estructura central y por lo tanto la misma distribución espacial que ha sido mostrada en las figuras anteriores.

Consecuentemente, en vista de este hecho, la persona versada en la materia supondría que el tener un anillo central con dos nitrógenos y un grupo carbonilo separado por un puente metilénico de libre rotación de otro anillo aromático o heteroaromático sería una parte estructural fundamental para la actividad biológica del compuesto y por lo tanto no buscaría de ninguna forma reemplazar esta sección, y menos aún por otra espacialmente tan distinta como la que es parte de los compuestos de la presente invención.

Por otro lado, a partir de todo lo discutido anteriormente es claro que aún cuando se haya reportado que una modificación estructural no tiene influencia sobre la actividad biológica de un compuesto, dicha modificación puede no conducir a los mismos resultados si se realiza sobre una molécula que tiene una acción biológica diferente.

En este sentido es claro que la persona versada en la materia no puede de ninguna forma predecir que los cambios estructurales necesarios para llegar a los compuestos de la invención a partir de aquellos de D1 producirían moléculas con la misma actividad biológica.

Si a la luz de este hecho se toma en consideración lo contemplado por el Manual Andino para el Examen de solicitudes de patente con respecto al nivel inventivo de una solicitud:

*"Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo cuyos resultados **no se deducen del estado de la técnica en forma evidente** para un técnico con conocimientos*

medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida".²⁰ (Resaltado fuera de texto).

Claramente la obtención de los compuestos de la presente solicitud conlleva nivel inventivo, toda vez que no es posible que la persona versada en la materia deduzca de forma evidente que al realizar 5 modificaciones estructurales importantes sobre una molécula se obtendría como resultado otra que mantendría la misma actividad biológica.

III. El Nivel Inventivo de un compuesto no puede ser evaluado únicamente por su actividad biológica.

Por otro lado, el Señor Examinador en el citado Concepto Técnico No. **2975**, asegura que *"los compuestos de la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 13, con IC₅₀ en el rango de 0.1nM y 100nM, no son inventivos, puesto que no demuestran una ventaja comparativa frente a los del estado de la técnica más cercano, a saber **D1**, por lo que se convierten en otra alternativa de compuestos que inhiben la enzima Lp-PLA₂ para el tratamiento de la aterosclerosis".*

A este respecto me permito dirigir la atención a ese Despacho a lo que estipula el Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones:

"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

Esto implica que la Legislación vigente sólo estipula que es inventivo todo aquello que no sea obvio o no pueda ser derivado de manera evidente a partir de las anterioridades más cercanas. Claramente el citado Artículo 18 no establece como requisito indispensable para reconocer el nivel inventivo de una solicitud que esta posea una ventaja técnica sobre lo ya conocido.

Para aclarar este hecho me permito referirme a lo que el Tribunal De Justicia De La Comunidad Andina, máxima autoridad Judicial de la Comunidad, ha señalado con respecto a lo que para el sentir de los países Andinos se considera "obvio" y "evidente":²¹

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

²⁰ Ibid., página 4, ver página 76.

²¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina *Proceso 192-IP-2005*.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

A la luz de esta interpretación que brinda el citado Tribunal De Justicia de la Comunidad Andina, es claro que el requisito fundamental para que una solicitud sea considerada inventiva no es que brinde una ventaja sobre lo existente sino que no sea producto de una mera puesta en práctica de los conocimientos que debe dominar cualquier técnico en la materia correspondiente.

En este sentido es claro que la presente invención, no puede de ninguna manera considerarse "obvia" ni "evidente" con respecto al documento D1 toda vez que los 5 cambios estructurales que hay que realizar sobre los compuestos allí revelados no "saltan a la vista", ni se tiene "certeza clara" de cual será el resultado que se obtendrá después de realizarlos.

Ahora bien, con respecto a la actividad biológica de los compuestos de una solicitud, si bien es cierto que dentro del campo técnico es común que dicha actividad sea en muchos casos un medio para demostrar el nivel inventivo de una solicitud, esto siempre ocurre cuando los compuestos son estructuralmente muy cercanos a aquellos revelados en el estado del arte, tal como lo señala el Manual Andino para la evaluación de solicitudes de patente:

" b) ¿Qué es necesario considerar para que un compuesto nuevo tenga nivel inventivo?

Respuesta:

1. que el compuesto posea una estructura inesperada; ó

2. que el compuesto exhiba un uso o un efecto sorprendente.

b.1. Estructura inesperada

*Es un caso poco frecuente. La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. **El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere el nivel inventivo.**"²² (Resaltado fuera de texto).*

²² Ibíd. página 4, ver página 83.

Tal como lo señala esta publicación, sólo en el caso en el cual los compuestos sean estructuralmente muy similares será necesario demostrar un efecto sorprendente producido gracias a la modificación realizada sobre ellos, toda vez que hay que tener certeza de que un cambio estructural menor, en muchos casos evidente, conduciría a un efecto que no podría haber sido de ninguna manera predicho por la persona medianamente versada en la materia.

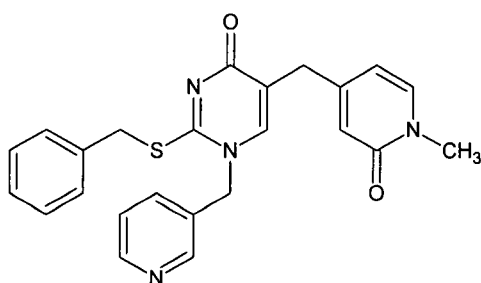
Para el caso que nos ocupa, se ha demostrado ampliamente durante todo el proceso de la presente solicitud, así como en el presente memorial, que las estructuras químicas de los compuestos de la invención difieren de forma significativa con respecto a las de los compuestos del documento D1, y que todos los cambios necesarios para obtener el objeto de la solicitud en estudio no habrían podido ser de ninguna manera deducidos a partir de las enseñanzas de D1.

Por lo tanto, es evidente que estos hechos son suficientes para que sea reconocido el nivel inventivo de la presente solicitud, sin que se requiera demostrar por medio de datos de actividad que existe un efecto sorprendente en dichos compuestos, toda vez que el sólo hecho de que se retenga la actividad a pesar de tantas diferencias estructurales significativas, es en sí mismo inesperado.

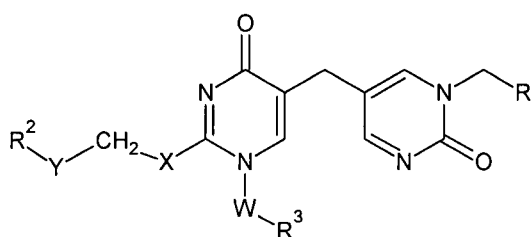
4. CONSIDERACIONES ADICIONALES.

Sumado a todo lo anteriormente expuesto, me permito señalar que dentro del primer Concepto Técnico emitido por ese Despacho con respecto a la presente solicitud, notificado por fijación en lista de 16 de Noviembre de 2007, el Señor Examinador objetaba la altura inventiva de la solicitud en estudio con base en 3 documentos, uno de ellos el WO0010980 (D3).

Este documento revela compuestos estructuralmente muy similares a aquellos revelados en D1 tal como se muestra en la figura:



Ejemplo 168, D1



Compuestos de D3

Sobre este particular, me permito señalar que, gracias a los argumentos presentados en mi memorial de Febrero 11 de 2008, se superaron completamente dichas objeciones, como es claro dentro del Segundo Concepto Técnico emitido por ese Despacho, notificado por fijación en lista de 16 de Mayo de 2008, en el cual no se hace ninguna referencia a dicho documento D3.

En relación con lo anterior me permito señalar que resulta sorprendente que el Señor Examinador haya acertadamente reconocido el nivel inventivo de la presente solicitud frente a un documento como D3, pero que mantenga su objeción con respecto a D1, siendo los compuestos revelados en ambos documentos estructuralmente muy similares.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito señalar que los argumentos discutidos en el presente escrito han establecido de forma irrefutable que la persona versada en la materia no podría de ninguna manera escoger específicamente ciertas secciones estructurales de D1 y modificarlas de forma particular para obtener los compuestos reclamados, toda vez que dicho documento no sugiere de forma alguna dichos cambios ni su posible utilidad.

Sumado a lo anterior, se ha demostrado que no es posible tener certeza con respecto al efecto que tendrían cambios estructurales realizados a una molécula sobre la actividad biológica de esta, por lo que claramente aún cuando la persona versada en la materia pensara en realizar 5 cambios estructurales sobre los compuestos de D1, no podría predecir que las moléculas así obtenidas mantendrían la actividad biológica de los compuestos originales.

Adicionalmente, se estableció que al no ser obvios ni evidentes, ni ser posible predecir su actividad biológica, los compuestos de la invención se ajustan completamente a lo preceptuado por el Artículo 18 de la Decisión 486.

Consecuentemente, es irrefutable que la presente solicitud conlleva Nivel Inventivo frente al estado del arte más próximo.

6. Anexo me permito presentar:

- a) Copia de las páginas 40 y 41 del libro Foye, William *"Principles of Medicinal Chemistry"* 4th edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995;
- b) Copia de la portada y las páginas 123, 124, 328 y 329 del libro Graham L. Patrick *"An introduction to Medicinal Chemistry"* Oxford University Press, 1999;
- c) Copia de la página 464 del libro Gennaro, A Editor *"Remington: The Science and practice of Pharmacy"* 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000;
- d) Copia de Kubinyi, Hugo, *"Drug Design Course"* Lecture 5, *"Hydrogen Bonds and Biological Activities"*, Sao Paulo 2002. <http://www.kubinyi.de>;

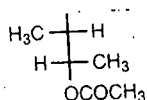
221

- e) Copia de la página 1664 de Roark, H. W., et al *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1662-1668;
- f) Copia de la página 3164 de Patani, G. LaVoie, E. "Bioisosterism: A rational approach in Drug Design" *Chem. Rev.* 1996, 96, 3147-3176;
- g) Copia de la página 82 de Korolkovas, Adrejus "Essential of Medicinal Chemistry" 2nd edition, Jhon Wiley & Sons, New York, 1988;
- h) Copia de la página 730 de Kalish, V, et al *Bioorg.and Med. Chem. Lett.* 1995, 5, 722-732;
- i) Copia de la página 1827 de Lange, et al *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1823-1838;
- j) Copia de las paginas 697, 698 y 699 de Lange, J. Kruse, C *Drug Discovery Today* 2005, 10, 639-702;
- k) Copia de la página 4358 de Chen, Chen, et al *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4358-4360; y
- l) Copia de la página 2183 de Hiroyuki Kagechika, et al *J. Med. Chem.* 1988, 31, 2182-2192.

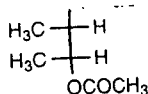
7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215



Threo- α,β -dimethyl-
acetylcholine



Erythro- α,β -dimethyl-
acetylcholine

Fig. 4-38. The threo- α,β -dimethylaminoacetylcholine and erythro- α,β -dimethylacetylcholine diastereomers. (Only one enantiomer of each diastereomer is shown).

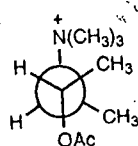
mal potency, the hydroxyl groups or oxygen function should preferably be in the axial position. The probable pharmacophoric conformation of 4-(4-hydroxypiperidino)-4'-fluorobutyrophenone would be in Figure 4-36, the conformer with the axial hydroxyl group.

The preceding discussion included only two examples of many published studies in which rigid analogs of flexible drug molecules were used to assess stereostructure-activity relationships. These reports include further studies and reviews on cholinergic drugs,⁴⁵⁻⁴⁸ analgesic drugs,⁴⁹⁻⁵¹ and adrenergic drugs.⁵²⁻⁵⁵

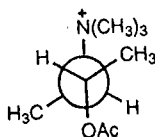
Conformational analysis may also be used to explain differences in biologic activity of diastereoisomeric drugs. In many instances, the slight differences in chemical and physical properties seem insufficient to explain the great differences in drug potency. The assumption is that one diastereomer may more readily adopt a conformation that fits the receptor and elicits a response.

An example of this approach is the interpretation of the differences in the muscarinic activity of (+)-threo- α,β -dimethylacetylcholine and (+)-erythro- α,β -dimethylacetylcholine in Figure 4-38. The erythro racemate (d, l mixture) is more active than the threo racemate. As noted previously, several studies have established that the muscarinic receptor requires that the more active drugs have the conformation in which the acetoxy group and the trimethylammonium group are in a "transoid" position. The ease with which a muscarinic agent can adopt this pharmacophoric conformation therefore determines its potency.

An examination of the conformation of each diastereomer of the α,β -dimethylacetylcholines in which the acetoxy and trimethylammonium groups are *trans* (Fig. 4-39) shows that the threo conformer would be less fa-



Threo conformer



Erythro conformer

Fig. 4-39. The "transoid" conformation of (+)-threo- α,β -dimethylacetylcholine and (+)-erythro- α,β -dimethylacetylcholine in which the acetoxy and trimethylammonium groups are *trans*.

greater stability because the methyl groups are farther apart than in the "transoid" threo isomer. If the predictions of conformational preference are accurate, one is able to correlate the low potency of the threo isomer with the fact that rotation to a less favorable conformation must occur to attain the correct orientation for interaction with the receptor.

ISOSTERISM AND PHARMACOLOGIC ACTIVITY

Chemical Isosterism

The concept of chemical isosterism is credited to Langmuir,^{56,57} who in a series of papers in 1919 elaborated on the similarities in physicochemical properties of atoms, groups, radicals, and molecules with similar electronic structures. Similarities occurred most often in atoms that were in the same vertical columns of the periodic table, where the outer shells of electrons are identical or almost identical, and in atoms that are not so far separated that their variation in size and mass is not great.

To a lesser degree, the same trend is recognized for contiguous atoms in a horizontal row. For example, the chemical properties of chlorine and bromine are more similar than those of carbon and chlorine or chlorine and iodine. Although chlorine and iodine are in the same vertical group and their outer electron shells are identical, they differ in size, as indicated by the van der Waals' radii and atomic weights (chlorine 1.80 Å, 35.46; iodine 2.15 Å, 126.91). The crux of Langmuir's concept was that the number and arrangement of electrons in the outermost shell must be similar.

Langmuir's treatises were concerned almost entirely with the elements, inorganic molecules, ions, and small organic molecules, such as diazomethane and ketene. Table 4-3 is a comparison of the physical properties of N₂O and CO₂ and illustrates some of the data compiled by Langmuir; similar relationships have been shown for N₂ and CO.

In 1925, Grimm⁵⁹ formulated a set of hydride displacement rules. Vertical columns of isosteric groups were formed by displacing one place to the right successively the elements of a horizontal row and adding a hydrogen atom (or hydride ion) and continuing this process as long

Table 4-3. Comparison of Physical Properties of N₂O and CO₂

Property	N ₂ O	CO ₂
Viscosity at 20°C	148 × 10 ⁻⁶	148 × 10 ⁻⁶
Density of liquid at +10°C	0.856	0.858
Refractive index of liquid, D line 16°C	1.193	1.190
Dielectric constant of liquid at 0°C	1.593	1.582
Solubility in alcohol at 15°C	3.250	3.130

Table 4-4. Grimm's Concept for Hydride Displacement

C	N CH	O NH CH ₂	F OH NH ₂ CH ₃	Ne HF OH ₂ NH ₃ CH ₄
---	---------	----------------------------	---	---

as possible. Table 4-4 is an example. Each vertical column represented a group of isosteres. Table 4-5 shows how the process is continued with the next horizontal row of elements.

Included in these two tables are many elements contained in naturally occurring organic compounds, with the exception of silicon, fluorine, and the inert gases. From a more modern viewpoint, such empiric rules do not include parameters such as basicity, acidity, electronegativity, polarizability, bond angles, size, shape of molecular orbitals, electron density, and partition coefficients, which make important contributions to the overall physiochemical and, therefore, biologic properties of a molecule.

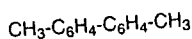
Erlenmeyer and co-workers⁶⁰⁻⁶⁵ broadened the concept of isosterism and at the same time added restrictions that could not be followed. They felt that the peripheral layers of electrons must be almost identical in shape, size, and polarity, and that the compounds should be isomorphic or cocrystallizable; the molecules of an isosteric pair should fit into the same crystalline lattice. Although some such sets of compounds were observed, it was too stringent a condition to follow; examples of compounds capable of mixed crystal formation are found in the pairs shown in Table 4-6.

Table 4-5. Grimm's Concept for Hydride Displacement (Cont.)

Si	P SiH	S PH SiH ₂	Cl SH PH ₂ SiH ₃	Ar HCl SH ₂ PH ₃ SiH ₄
----	----------	-----------------------------	---	---

Table 4-6. Compounds Capable of Mixed Crystal Formation

$C_6H_5-N=N-C_6H_5$	$C_6H_5-O-CH_2-C_6H_5$
$C_6H_5-CH=CH-C_6H_5$	$C_6H_5-N-CH_2-C_6H_5$ H
$C_6H_5-O-CH_2-C_6H_5$	$C_6H_5-N-N-C_6H_5$ H H
$C_6H_5-CH_2-CH_2-C_6H_5$	$C_6H_5-CH_2-CH_2-C_6H_5$



Hinsberg⁶⁶ first postulated the isosteric replacement of $CH=CH$ by S and perhaps initiated recognition of the interchanging of the various aromatic rings, such as thiophene, benzene, pyridine, pyrrole, and furan, as isosteric group replacements.

Bioisosterism

Langmuir's work was not directly related to biologically active molecules; however, the groundwork was laid and the stage was set for a carry-over into the biologic sciences.

If a molecularly modified drug is to react at the same sites as the original drug to bring about the desired action, the molecular modification should not be too drastic. Isosterism, therefore, naturally fits into the scheme of drug design and molecular modification in the creation of new and improved therapeutic agents.

In the transition from pure chemistry to medicinal chemistry, Freidman⁵⁸ in 1951 aptly coined the term bioisosterism, and since then the meaning of the term has gradually broadened.

Subsequently, Burger⁶⁷ classified and subdivided bioisosterism along its evolutionary path into the following categories:

- I. Classical bioisosteres
 - A. Monovalent atoms and groups
 - B. Divalent atoms and groups
 - C. Trivalent atoms and groups
 - D. Tetrasubstituted atoms
 - E. Ring equivalents
- II. Nonclassical bioisosteres
 - A. Exchangeable groups
 - B. Rings versus noncyclic structures

The classic monovalent bioisosteres included the halogens and the groups $-XH_n$, in which X is C, N, O, and S. The divalent atoms and groups comprise $R-O-R'$, $R-NH-R'$, $R-CH_2R'$, and $R-Si-R'$. The trivalent bioisosteres are limited to C and N in the formation of trivalent groups, such as $R-N=R'$ and $R-CH=R'$. The tetra-substituted atoms comprise only the three elements $=C=$, $=N=$, and $=P=$. The manner in which these three functions are drawn is not indicative of three-dimensional characteristics, which in most instances would approximate a tetrahedron. The group relating to ring equivalents involves the interchange of $-CH=CH-$, $-S-$, $-O-$, $-NH-$, and $-CH_2-$. The nonclassical bioisosteres do not rigidly fit the steric and electronic rules of the classic bioisosteres.

Recent Bioisosteric Applications

An excellent example of exchangeable groups is the sulfonamido isosteres of the catecholamines.⁶⁸ An alkyl-sulfonamido group may be substituted for the phenolic hydroxy group of certain catecholamines. Some of the resulting compounds have agonist activity; others are antagonists. Analogies may be drawn between the catecholamines and the alkylsulfonamidophenethanolamines, shown in Figure 4-40, via the pK_a value of the alkylsulfon-

Graham L.
Patrick

An Introduction to
Medicinal Chemistry

Smithkline Beecham P.L.C.
Exp. 03-030.695

225

An Introduction to ■ Medicinal Chemistry

GRAHAM L. PATRICK

*Department of Chemistry,
Paisley University*

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Great Clarendon Street, Oxford OX2 6DP

Oxford University Press is a department of the University of Oxford
and furthers the University's aim of excellence in research, scholarship,
and education by publishing worldwide in

Oxford New York
Athens Auckland Bangkok Bogotá Buenos Aires Calcutta
Cape Town Chennai Dar es Salaam Delhi Florence Hong Kong Istanbul
Karachi Kuala Lumpur Madrid Melbourne Mexico City Mumbai
Nairobi Paris São Paulo Singapore Taipei Tokyo Toronto Warsaw

and associated companies in Berlin Ibadan

Oxford is a registered trade mark of Oxford University Press

Published in the United States
by Oxford University Press Inc., New York

© Graham L. Patrick, 1995

First published in 1995

Reprinted 1995, 1997, 1998, 1999

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means,
without the prior permission in writing of Oxford University Press.
Within the UK, exceptions are allowed in respect of any fair dealing for the
purpose of research or private study, or criticism or review, as permitted
under the Copyright, Designs and Patents Act, 1988, or in the case
of reprographic reproduction in accordance with the terms of licenses
issued by the Copyright Licensing Agency. Enquiries concerning
reproduction outside those terms and in other countries should be
sent to the Rights Department, Oxford University Press,
at the address above.

This book is sold subject to the condition that it shall not, by way
of trade or otherwise, be lent, re-sold, hired out, or otherwise circulated
without the publisher's prior consent in any form of binding or cover
other than that in which it is published and without a similar condition
including this condition being imposed on the subsequent purchaser

A catalogue record for this book is available from the British Library

Library of Congress Cataloging in Publication Data
Patrick, Graham L.

An introduction to medicinal chemistry / Graham L. Patrick.— 1st ed.
Includes bibliographical references and index.

1. Pharmaceutical chemistry. I. Title

RS403.P38 1995 615/.19dc20 94-24704

ISBN 0 19 855871 6 (Pbk)

Printed in Great Britain on acid-free paper by
The Bath Press, Bath

Pr

This to
interes
somet
chemis

No
basics

Chaj
effectiv

Chaj
represe

this, it
scheme

The
long hi

randon
wasteft

based c
antiulo

to med

Paisley
June 19

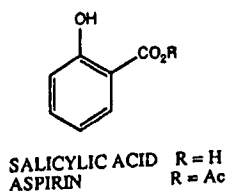


Fig. 8.18

Prodrugs can be used to give a slow release of drugs which would be too toxic to give directly. Propiolaldehyde is useful in the aversion therapy of alcohol, but is not used itself since it is an irritant. However, the prodrug pargylene can be converted to propiolaldehyde by enzymes in the liver (Fig. 8.19).

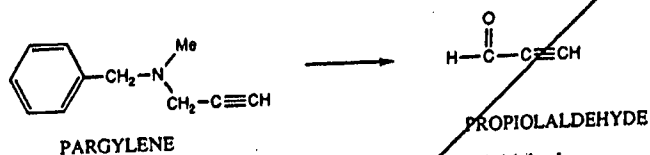


Fig. 8.19 Pargylene as a prodrug for propiolaldehyde.

An extension of this tactic is to design a prodrug such that it is converted to the active drug at the target site itself. If this can be achieved successfully, it will greatly reduce the side-effects of highly toxic drugs such as the anticancer agents. Cyclophosphamide is a successful anticancer drug which is not toxic itself, but which is converted in several steps to the toxic phosphoramidate mustard (Fig. 8.20). This is a strong alkylating agent which will alkylate a cell's DNA and thus kill the cell. Since there is a high level of phosphoramidase enzyme in some tumour cells, it was hoped that the drug could be directed selectively against these cells. Some selectivity has indeed been observed and it is hoped that complete selectivity can eventually be achieved.

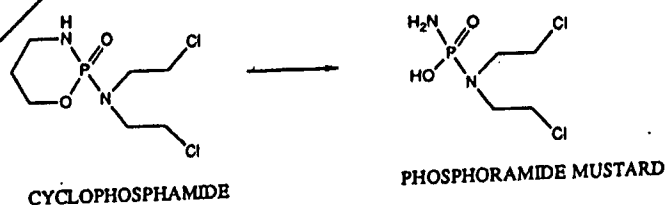


Fig. 8.20

8.3.6 Bioisosteres

A bioisostere is a chemical group which can replace another chemical group without affecting biological activity.

Glossary

ADDICTION

Addiction can be defined as a habitual form of behaviour. It need not be harmful. For example, one can be addicted to eating chocolate or watching television without suffering more than a bad case of toothache or a surplus of soap operas.

AGONIST

A drug producing a response at a certain receptor.

ANTAGONIST

A drug which interacts with a defined receptor to block an agonist.

ANTIBACTERIAL AGENT

A synthetic or naturally occurring agent which can kill or inhibit the growth of bacterial cells.

ANTIBIOTIC

An antibacterial agent derived from a natural source (e.g. penicillin from penicillium mould).

BACTERIOSTATIC

Bacteriostatic drugs inhibit the growth and multiplication of bacteria, but do not directly kill them (e.g. sulfonamides, tetracyclines, chloramphenicol).

BACTERICIDAL

Bactericidal drugs irreversibly damage and kill bacteria, usually by attacking the cell wall or plasma membrane (e.g. penicillins, cephalosporins, polymyxins).

BIOISOSTERE

A chemical group which can replace another chemical group in a drug without affecting the biological activity of the drug.

DEPENDENCE

A compulsive urge to take a drug for psychological or physical needs. The psychological need is usually why the drug was taken in the first place (to change one's mood) but physical needs are often associated with this. This shows up when the drug is no longer taken leading to psychological withdrawal symptoms (feeling miserable) and physical withdrawal symptoms (headaches, shivering, etc.) Dependence need not be a serious matter if it is mild and the drug is non-toxic (e.g.

dependence on coffee). However, it is a serious matter if the drug is toxic and/or shows tolerance. Examples: opiates, alcohol, barbiturates, diazepam.

ED50

The ED50 is the mean effective dose of a drug necessary to produce a therapeutic effect in 50 per cent of the test sample.

ISOSTERE

A chemical group which can be considered to be equivalent in size and behaviour to another chemical group; for example, replacing a methylene group with an ether bridge (CH_2 for O).

LD50

The LD50 is the mean lethal dose of a drug required to kill 50 per cent of the test sample.

PARTIAL AGONIST

A drug which acts like an antagonist by blocking an agonist, but retains some agonist activity of itself.

RECEPTOR

A protein in the cell membrane of a nerve or target organ with which a transmitter substance or drug can interact to produce a biological response. Example: cholinergic receptors at nerve synapses.

THERAPEUTIC INDEX (OR RATIO)

The therapeutic index is the ratio of a drug's undesirable effects with respect to its desirable effects and is therefore a measure of how safe that drug is. Usually this involves comparing the dose levels leading to a toxic effect with respect to the dose levels leading to a therapeutic effect. The larger the therapeutic index, the safer the drug.

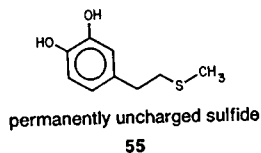
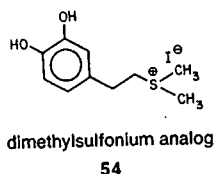
To be more precise, the therapeutic index compares the drug dose levels which lead to toxic effects in 50 per cent of cases studied, with respect to the dose levels leading to maximum therapeutic effects in 50 per cent of cases studied. This is a more reliable method of measuring the index since it eliminates any peculiar individual results.

TOLERANCE

Repeat doses of a drug may result in smaller biological results. The drug may block or antagonize its own action and larger doses are needed for the same pharmacological effect.

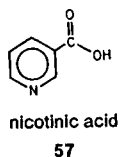
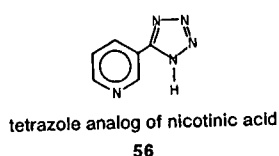
Alternatively, the body may 'learn' how to metabolize the drug more efficiently. Again larger doses are needed for the same pharmacological effect, increasing the chances of toxic side-effects.

Examples: morphine, hexamethonium.



is active as a D_2 -dopamine agonist, whereas the permanently uncharged sulfide (55) is inactive as a D_2 -dopamine agonist.⁶ This suggests that the uncharged form of a dopamine agonist is unlikely to produce D_2 -dopamine activity. It also has been found using this approach that both charged agonists and antagonists are responsible for binding to and activating dopamine D_2 -receptors. This work, along with observations made using agents that interact with carboxyl groups that block dopaminergic receptors, indicate an ionic attraction between dopamine D_2 -agonists and D_2 -antagonists, and illustrate that the dopamine receptor is critical for binding to the receptor.

In order to improve on the pharmacological activity of a drug or to enhance metabolic stability, various replacements of acid and basic groups have been attempted. One of the bioisosteric replacements of an acid functional group often employed is that of the tetrazole group, which has a $pK_a \sim 4.9$. It was found that the tetrazole analog (56)



of nicotinic acid (57) was more active as an antihyperlipidemic than the parent molecule, nicotinic acid.

Drug Disposition

It should be recognized that a number of factors can affect the interaction of a drug with a receptor, including interatomic distances, shape, size, absolute configuration, rigidity, flexibility, and charge distribution. Some or all of these factors play a part in the consideration of drug design. Normally, by starting the drug-design process at the level of receptors or enzymes, the variables such as absorption, transportation, metabolism, and excretion are set aside temporarily in order to optimize affinity and potency. Regardless of how the medicinal chemist chooses to modify the structure, the process of developing a drug is very complex and the additional factors that must be considered in obtaining a useful drug will be discussed below.

ABSORPTION—Most drugs are administered orally and pass through the stomach, small intestine, and colon; they may be absorbed at any location. During their passage through the gastrointestinal (GI) tract, drugs will experience a range of pH changes starting at about 1.5 in the stomach and reaching as high as pH 8 in the colon. Additionally, drugs are subjected to a variety of enzymes and complexing agents, all of which tend to reduce the effective concentration of the compound.

For a drug to be absorbed (through lipid membranes), it must be present in the fat-soluble un-ionized form. The pK_a of the drug and the pH of the absorption site determine the ease of absorption. Acidic drugs (eg, aspirin) are absorbed best from the stomach, whereas basic compounds (eg, ephedrine) are absorbed preferentially in the small intestine. Permanently ionized molecules (eg, quaternary ammonium salts) lack lipid solubility and usually are absorbed poorly from any region of the GI tract.

TRANSPORT—The blood is the primary carrier of drugs throughout the body. Independent of the method of administration, the drug must pass through several membranes on its way to the active site. Solubility, degree of ionization, and other

colligative properties all affect the transport process. Other factors that complicate the transport process include complexation or protein-binding. Most drugs move through a membrane by a simple diffusion mechanism (passive transport); a few compounds that resemble normal body substrates may bind to transport molecules and are carried via an *active-transport* process in which drugs can move against a concentration gradient—that is, they can be transported from a compartment of low concentration to one of higher concentration.

METABOLISM—As soon as a drug enters the body it becomes susceptible to a variety of metabolic processes that usually *detoxify* the foreign substance. In addition, through oxidation, reduction, hydrolysis, esterification, or conjugation the drug usually is made more water soluble, to enhance its excretion from the body. However, there are instances when a drug metabolite actually may be the active compound, having activity similar to the original compound. Usually, after several biotransformations, the modified form is excreted.

The liver is the primary site of detoxification, but enzyme processes also may occur in the stomach, intestine, and other areas in the body. The metabolic reactions occurring in the liver traditionally are separated into two categories.

1. The drug undergoes what might be termed *functional-group changes*, such as ring or side-chain hydroxylation, nitrogroup reduction, aldehyde oxidation, dealkylation, or deamination.
2. The drug undergoes what is called *conjugation*, in which the metabolized compound combines with solubilizing groups such as glucuronic acid or glycine to form excretable conjugates.

Because drugs can undergo such a wide variety of chemical changes in the body, the specifics of which are unpredictable, the medicinal chemist must at least be aware of these metabolic processes. At some point in the development of a new drug, the molecular structure of the drug may have to be altered in order to change the way in which it is metabolized.

INTERACTION WITH ACTIVE SITES—Ehrlich⁷ first introduced the concept that a drug must first combine with a *receptor* (active site) to produce an effect. A receptor is considered to be a cellular substance on which a drug acts to produce its effects. A receptor may be composed of protein, RNA, or DNA. Proteins are an important set of receptors, and drug action may be a consequence of the influence of a drug on an enzyme. Often, the drugs reserved for cancer and viral diseases interact with DNA.

An *enzyme system* is composed of a *coenzyme*, usually nonprotein in nature; an *apoenzyme* (the protein portion), which also may enjoin a nonprotein prosthetic group; and *cofactors*, often inorganic metallic ions and the substrate, which is acted upon by the enzyme. The *active site* on the enzyme may consist of an anionic, cationic, acidic, basic, and/or neutral sites. In addition, the physical shape of the site is such that the contour of the molecule that interacts with the receptor must have a proper shape to insure a *fit* on the receptor.

BINDING AND STORAGE—It is known that other substances, including mucins and proteins, bind drugs. If the binding force is strong, the drug may combine quickly with the macromolecules and thus be removed from the transport system, metabolized, and excreted. Besides complexation to macromolecules, storage also can occur by partitioning in the body lipids or chelation by bony tissue. In any case, the location and degree of storage is a factor influencing the potency, toxicity, and duration of action of a drug. For example, the short-acting barbiturates are thought to be bound very rapidly by body tissues, and thus the active species is removed quickly from the transport system and its action ceases. Yet suramin sodium has an extremely long biological half-life, with noticeable concentrations evident months after cessation of dosing with the drug.

EXCRETION—The excretion process is coupled closely to metabolism and results in the removal of the drug from the body. Elimination may occur via the kidney, liver, skin, lungs; or GI tract. The route of excretion used is determined largely by

SmithKline Beecham P.L.C.
Exp. 03-030.695

23

Hugo Kubinyi, www.kubinyi.de



Hydrogen Bonds and Biological Activities

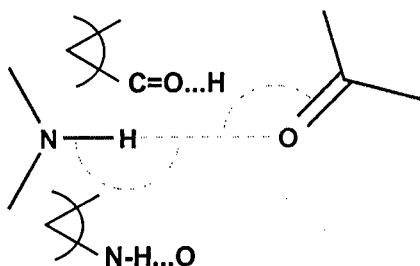
Hugo Kubinyi

Germany

E-Mail kubinyi@t-online.de
HomePage www.kubinyi.de

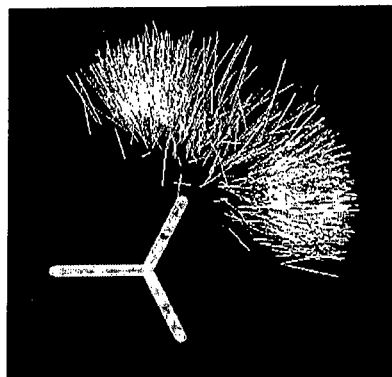
Hugo Kubinyi, www.kubinyi.de

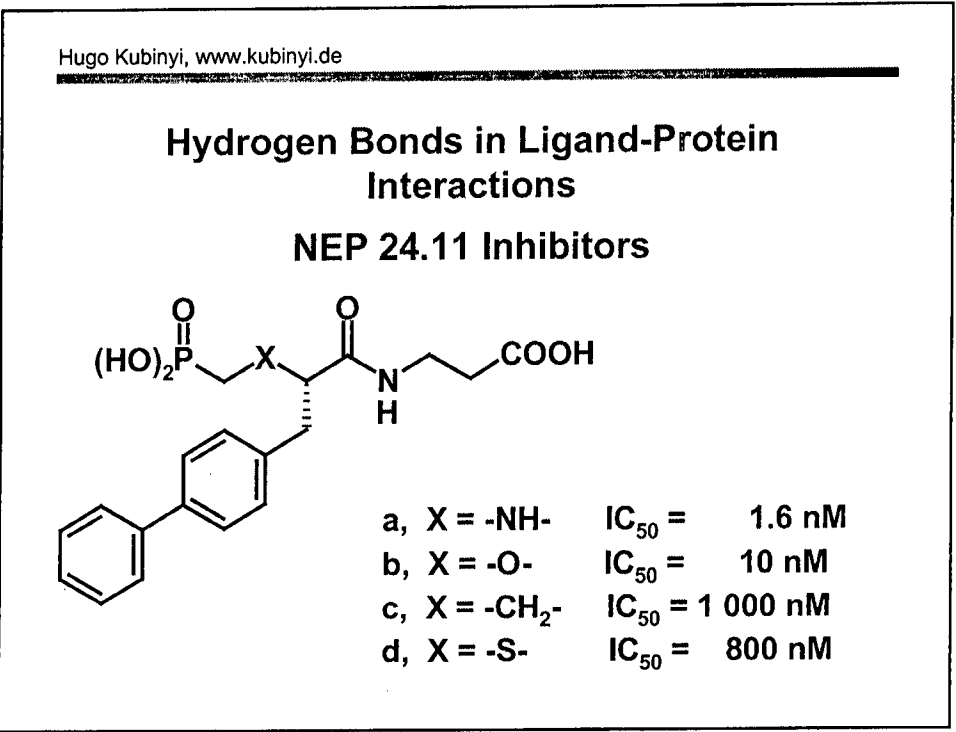
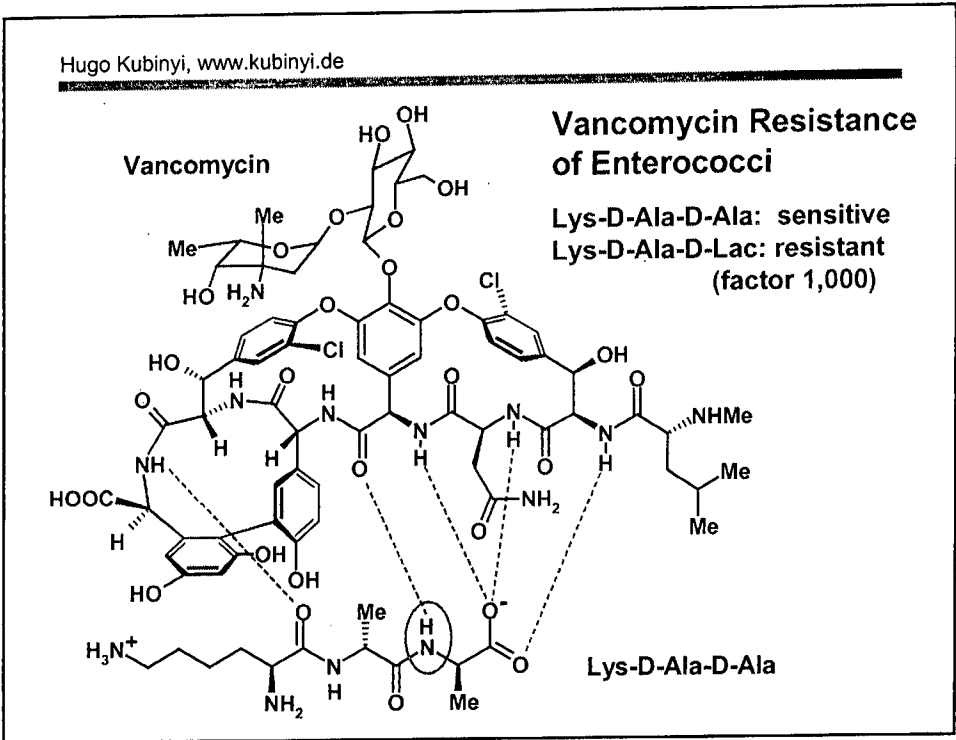
Nature of the Hydrogen Bond



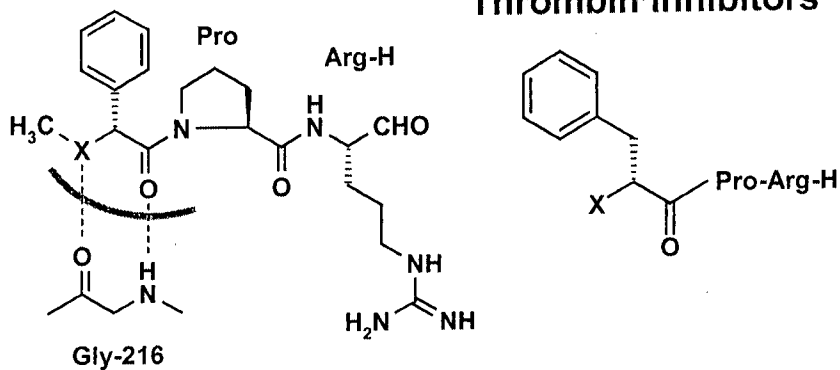
a hydrogen bond is
characterized by a shorter
X-H ... Y distance than the
sum of the atom vdW radii

N-H...O distance	2.8-3.2 Å
N-H...O angle	150-180°
C=O...H angle	100-180°





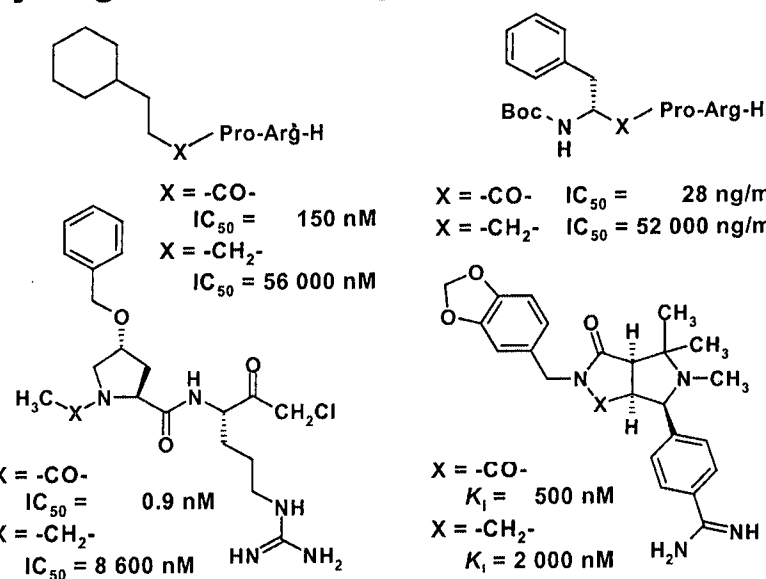
Hydrogen Bonds in Ligand-Protein Interactions Thrombin Inhibitors



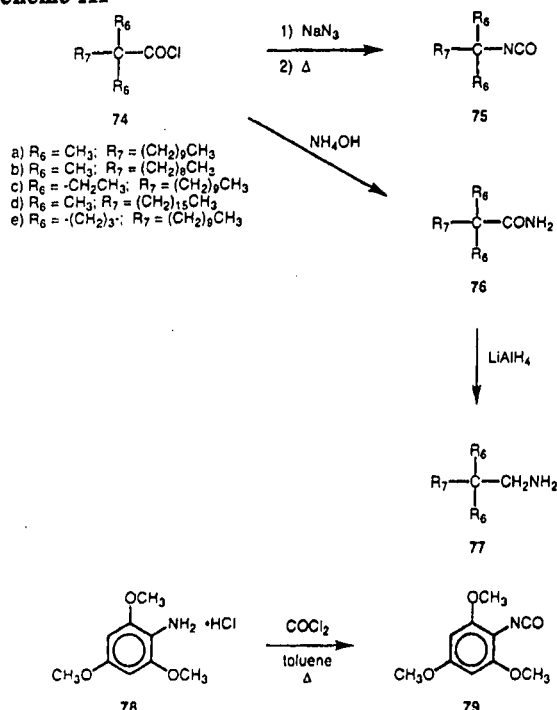
X = -NH- IC_{50} = 9 ng/ml
 X = -O- IC_{50} = 130 ng/ml
 X = -CH₂- IC_{50} = 70 ng/ml

X = NH₂
 IC_{50} = 49 nM
 X = H
 IC_{50} = 390 nM

Hydrogen Bonds in Ligand-Protein Interactions



Scheme III



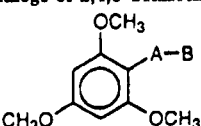
cholesterol (1.5%), and cholic acid (0.3%).^{7,11} After 1 week of ad libitum feeding, the animals were sacrificed in the fed state. Plasma total cholesterol (TC) was measured, and the percent change vs control was determined.

The 2,4,6-trimethoxy and 2,6-dimethyl bioisosteric analogs and their biological activities are listed in Tables I and II, respectively. For a given isostere and aniline, oleic acid yielded slightly more potent compounds than stearic acid (compare 1 vs 7, 6 vs 9, and 18 vs 24). As indicated in Tables I and II, of the bioisosteres prepared,

none displayed the in vitro potency exhibited by the parent amides. However, the urea analogs 6 and 18 retained considerable inhibitory activity. Although 4-fold less potent in vitro than its amide counterpart 17, urea 18 was more potent in vivo and lowered total cholesterol by 55% when dosed at 0.05% in the diet in cholesterol-fed rats compared with a 38% decrease in total cholesterol with the amide at the same dose. This finding is consistent with the activity reported for a series of trisubstituted ureas.¹² Apparently, bioisosteric substitutions having both hydrogen donor and acceptor functionalities are required to maintain potent inhibitory activity in vitro as exemplified by the sulfonamide 15, thioamide 3, retroamides 2 and 25, ureas 6, 9, 18, and 24, carbamates 10, 14, and 21, and thiocarbamates 11 and 30. The location of the H-bond donor and acceptor was also important since the retroamides were considerably less potent than the amides. In contrast, those bioisosteric analogs having zero or one hydrogen bond donor/acceptor functionality were uniformly inactive (e.g., the esters 13, 23, and 31, oxymethylene 22, thiomethylene 28, methyleneamino 8, sulfoxide 29, ketomethylene 5, and hydroxyethylene 16).

Having identified the urea moiety as an acceptable bioisosteric replacement for amide, we focused our attention on modifications of the phenyl ring combined with variations of the aliphatic chain. Several conclusions could be drawn from this investigation (Table III). First, compounds lacking bulky substituents in both the 2 and 6 positions of the phenyl ring (compounds 32–41, 47, 50, 65) demonstrated reduced potency at inhibiting ACAT in vitro. Second, increasing potency in vitro was observed with compounds having increasing steric bulk in the 2 and 6 positions. With R_1 = oleyl, the rank order of potency for ACAT inhibition in vitro per the 2,6-phenyl ring substitution was $Cl < CH_3 < CH_2CH_3 < CH(CH_3)_2$ (compounds 42, 18, 44, 46). In general, 2,6-diisopropyl was the optimal substitution pattern in the phenyl ring.

Table I. In Vitro and in Vivo Activity of Bioisosteric Analogs of 2,4,6-Trimethoxy Anilides of Oleic and Stearic Acid

								
compd	A	B	method	yield, ^a %	mp, °C	IC ₅₀ , ^b μM	% change TC ^{c,d}	bioisostere
1	NHCO	C ₁₇ H ₃₃	A	96	94–95	0.044	–38*	amide
2	CONH	C ₁₈ H ₃₅	A	38	wax	9.4		retroamide
3	NHCS	C ₁₇ H ₃₃		87	wax	0.9	–22	thioamide
4	CH ₂ NHCO	C ₁₇ H ₃₃	A	62	70–75	6.8		amide homologue
5	COCH ₂	C ₁₆ H ₃₁		62	oil	>50		ketomethylene
6	NHCONH	C ₁₈ H ₃₅	B	38	133–140	0.32	–25*	urea
7	NHCO	n-C ₁₇ H ₃₅	A	66	105–106	0.052	–11	amide
8	CH ₂ NH	C ₁₈ H ₃₅		18	oil	>100		methyleneamino
9	NHCONH	n-C ₁₈ H ₃₇	B	49	125–132	0.90		urea
10	NHCO ₂	n-C ₁₈ H ₃₇	B	66	74–77	7.1		carbamate
11	NHCOS	n-C ₁₈ H ₃₇	B	63	75–78	5.7		thiocarbamate
12	CH ₂ NHCONH	n-C ₁₈ H ₃₇	B	66	139–142	>5		urea homologue
13	CO ₂	C ₁₈ H ₃₅	A	48	oil	>5		ester
14	NHCO ₂	C ₁₈ H ₃₅	B	78	oil	0.86		carbamate
15	NHSO ₂	n-C ₁₆ H ₃₃	A	13	86–88	0.69		sulfonamide
16	–CH(OH)CH ₂ –	C ₁₆ H ₃₁		84	oil	6% at 10 ^{–6} M		hydroxyethylene

^a Analytical results are within ±0.4% of theoretical unless otherwise noted. ^b ACAT inhibition in vitro in intestinal microsomes isolated from cholesterol-fed rabbits. Each determination performed in triplicate. See refs 5 and 7. ^c Denotes percent change in total cholesterol in cholic acid (0.3%)–cholesterol (1.5%)–peanut oil (5.5%) fed rats. All compounds were dosed at 0.05% of the diet for 1 week. In a typical experiment, TC and HDL-C in cholesterol-fed controls would range from 150 to 250 mg/dL and 15 to 20 mg/dL, respectively. All animals gained weight normally. See refs 7 and 11. ^d Compounds with no change indicated were not tested. * Significantly different from rats treated with vehicle alone (unpaired, two-tailed *t*-test, *p* < 0.05).

bioisosteres, where the ester group was replaced by a 1,2,3-triazol-4-yl (**42**) or a tetrazol-5-yl group (**43**), has been evaluated *in vitro* for affinity and efficacy at the muscarinic receptors and *in vivo* for cholinergic side effects.⁹⁶ The structure-activity relationships within these series are similar. Two compounds exhibited activity as M₁ agonists/M₂ antagonists, a profile of particular interest for drugs in the treatment in Alzheimer's disease. Further optimization showed that the position of the substituent in the 1,2,3-triazole or tetrazole ring has a significant influence on the affinity for muscarinic receptors. The 2-alkyl derivatives exerted high affinity, while 1- and 3-alkyl substituents resulted in analogues with very low affinity for the muscarinic receptors. This example clearly demonstrates the effective use of nonclassical bioisosterism in the development of new drugs which are significantly different from the lead compound.

Modulators of the central neurotransmitter GABA represent another class of compounds in which this concept of cyclic and noncyclic bioisosteres has played a major role. 4-Aminobutanoic acid (GABA, **44**, Figure 56) is the major inhibitory neurotransmitter in the mammalian central nervous system. This neurotransmitter functions at GABA_A, GABA_B, and probably GABA_C receptors.⁹⁷⁻⁹⁹ In order to pharmacologically characterize these receptors, a number of GABA_A agonists bioisosterically derived from GABA, such as muscimol (**45**, Figure 56),¹⁰⁰⁻¹⁰¹ thiomuscimol (**46**, Figure 56),¹⁰¹ and the much weaker GABA_A agonist, isomuscimol (**47**, Figure 56),¹⁰¹ have been developed. The establishment of specific GABA_A agonists is of major therapeutic importance. It is anticipated that such research may represent the initial steps in the development of new types of antiepileptics, analgesics, and memory-improving drugs. The success of bioisosteric modifications in the development of GABA agonists is dependent on the ability of these receptors to tolerate bioisosteric modifications. Minor structural modifications in these agonistic molecules has frequently resulted in a marked or complete loss of activity.¹⁰²⁻¹⁰³

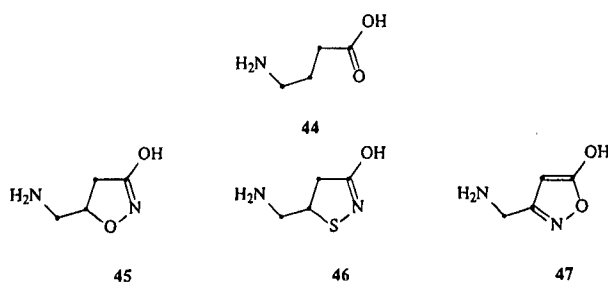


Figure 56.

The bioisosteric bicyclic analogues of these compounds, 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-*c*]pyridin-3-ol (THIP, **48**, Figure 57),^{101,104} 4,5,6,7-tetrahydroisothiazolo[5,4-*c*]pyridin-3-ol (thio-THIP, **49**, Figure 57),¹⁰⁵ and 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[3,4-*c*]pyridin-3-ol (iso-THIP, **50**, Figure 57),¹⁰⁶ as well as isoguvacine (**51**, Figure 57),^{101,104} and isonipecotic acid (**52**, Figure 57),¹⁰⁴ have been characterized as GABA_A receptor ligands.

A further extension of the series of GABA_A agonists described above led to another bicyclic series. On the

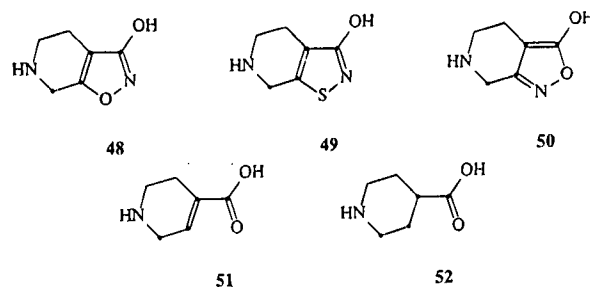


Figure 57.

basis of the lead that 5-(4-piperidyl)isoxazol-3-ol (4-PIOL, **53**, Figure 58) is a specific low-efficacy partial GABA_A agonist,¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ several additional analogues of **53** were synthesized. The SARs for the 4-PIOL analogues showed no conspicuous relationships between p*K*_a values, receptor affinity, and agonist efficacy.¹¹⁰

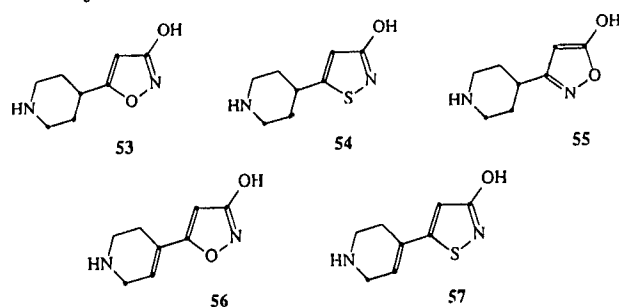


Figure 58.

Although these bioisosteric replacements did not provide an analogue with substantially greater potency, these studies helped characterize several chemically distinct GABA_A agonists which exhibited a range of efficacies. These bioisosteric replacements did provide insight into the spatial geometry required for these agents to maintain their specificity for a given pharmacological target.

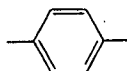
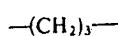
The concept of cyclic and noncyclic bioisosteres has also been successfully applied to the development of several peptidomimetics. One of the most important aspects in the development of potent bioactive peptides and peptidomimetics is the process of elucidating the active conformation of the peptide. Advances in molecular biology have led to the identification and characterization of different subtypes of the same receptor, each of which are now known to be related to different physiological phenomena. The ability of a peptide to bind to a specific receptor subtype may require a particular conformation of the peptide. For this purpose, constrained peptidomimetics based on cyclic structures, constrained amino acids, and mimetics of peptide secondary structures have been used in efforts to duplicate the conformation that will bind to the specific receptor subtype and elicit a specific physiologic effect.

The tripeptide Pro-Leu-Gly-NH₂ (PLG, **58**) selectively enhances the binding of dopamine receptor agonists to dopamine receptors in the mammalian central nervous system.¹¹¹⁻¹¹³ Several lactam analogues **59**, where X was varied to give different sized or functionalized lactam rings, were synthesized and found to enhance the binding of the agonist 2-amino-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (ADTN) to dopamine receptors.^{114,115} On the basis of this

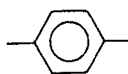
237

Table 2.10 (continued)

Spacer Groups



Annular Structures

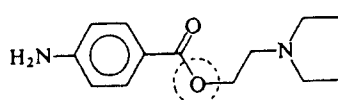


Open Structures

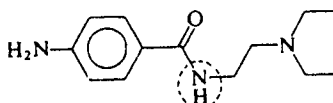


Source: C. W. Thornber, *Q. Rev. Chem. Soc.*, 8, 563 (1979). Reprinted with permission.
Copyright (1979) by The Royal Society of Chemistry.

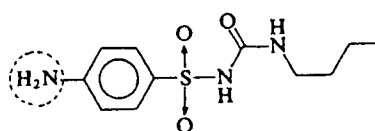
Although it is not possible to achieve pure isosterism, the principles of isosterism and bioisosterism are extensively used to modify the structure of biologically active compounds. Thornber pointed out that "in making a bioisosteric replacement the following parameters of the group being changed could be considered: size, shape (bond angles, hybridization), electronic distribution (polarizability, inductive effects, charge, dipoles), lipid solubility, water solubility, pK_a , chemical reactivity (including likelihood of metabolism), hydrogen bonding capacity." It is "unlikely that any bioisosteric replacement will leave all these parameters undisturbed." This substitution yields not only products whose action is identical to that of compounds taken as models but antagonists as well. Several examples may be cited of natural product equivalents, parametabolites, paravitamins, parahormones, and mimetics, as well as their specific antagonists, antimetabolites, antivivitamins, antihormones, and lytics developed by applying the concept of isosterism:



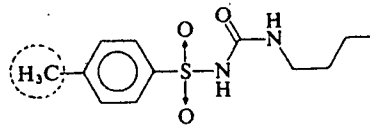
procaine



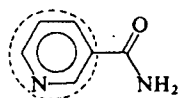
procainamide



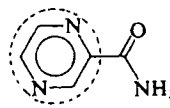
carbutamide



tolbutamide



nicotinamide

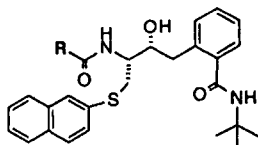


pyrazinamide

In recent years, the interchange of Si for C in certain drugs is being studied. The results have been interesting in several cases, such as in derivatives of choline, barbiturates, penicillin, chloramphenicol, meprobamate, and insecticides.

Overall a novel structure with decreased molecular weight and comparable enzyme activity to **LY289612** was achieved in this series.

Table 2. Benzamide SAR of monocyclic aromatic P₂ groups



AG #	R	Ki (nm)	CEM IC ₅₀ (μg/mL)
1224		540	>50
1232		49	5
1240		16	1.5
1246		33	1.6
1254		3	0.97
1256		17	1.3
1273		500	ND
1282		5	0.46
1309		15	ND

The superposition displayed in Figure 2 was created by aligning the two protein crystal structures in the same frame of reference. The crystal structure of **AG1254** superimposed onto **LY289612** demonstrated that the modular design concept had been validated for this series. The unchanged benzamide portion of each molecule was nearly superimposable. A more detailed analysis of many HIV-1 protease cocrystal structures will be published separately. There was evidence in the literature that novel P₂ groups in the hydroxyethyl amine series exhibited high antiviral activity.¹¹ Thus, the novel *o*-methyl-*m*-phenol group discovered in the benzamide series was incorporated into the hydroxyethyl amine series.

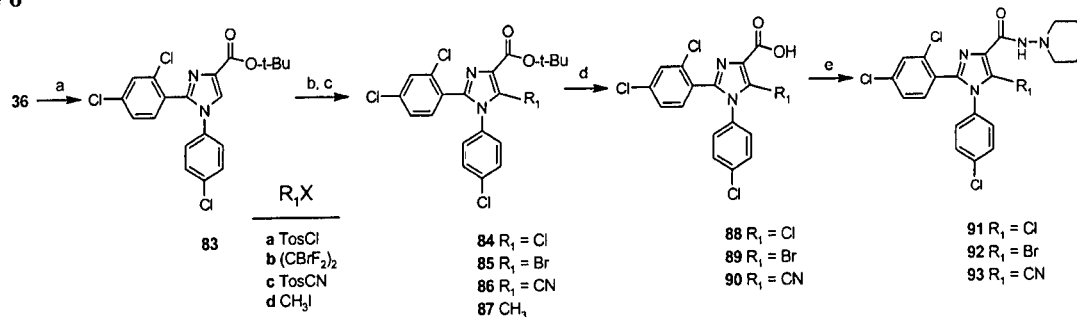
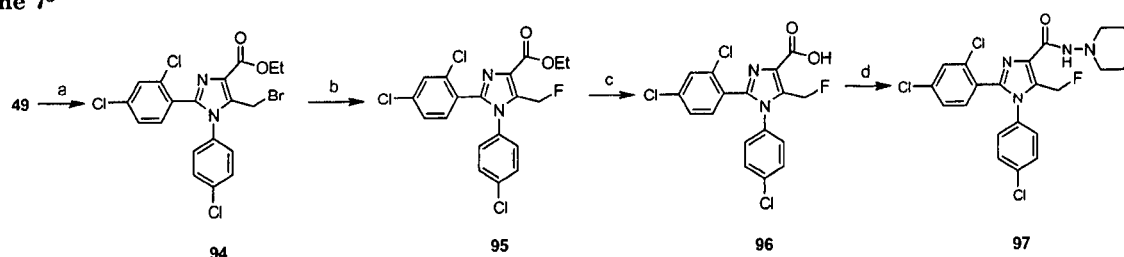
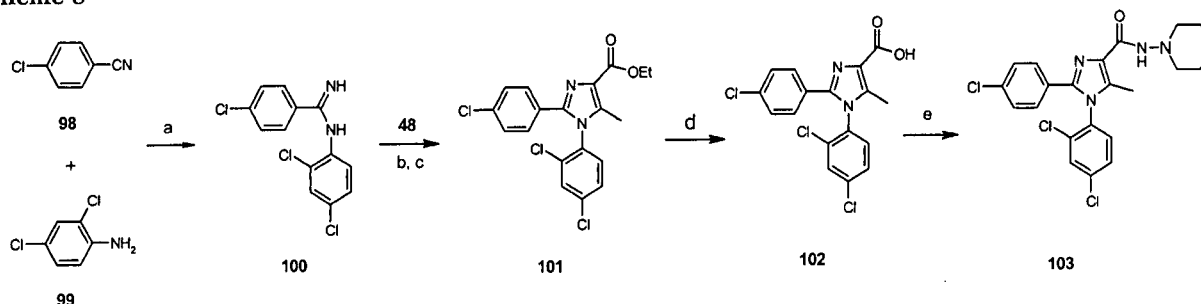
Scheme 6^aScheme 7^aScheme 8^a

Table 1. In Vitro Results of Compounds 13, 14, 27, 28, 60–80, 82, 87, 91–93, 97, and 103

compound	K _i (CB ₁), ^a nM	pA ₂ (CB ₁) ^b	K _i (CB ₂), ^c nM	compound	K _i (CB ₁), ^a nM	pA ₂ (CB ₁) ^b	K _i (CB ₂), ^c nM
1	25 ± 15 (11.5) ¹⁶	8.6 ± 0.1	1580 ± 150 (1640) ¹⁶	72	33 ± 11	8.9 ± 0.2	357 ± 103
13	227 ± 86	8.1 ± 0.1	5841 ± 2201	73	35 ± 9	9.1 ± 0.1	160 ± 79
14	>1000	7.2 ± 0.1	4668 ± 344	74	35 ± 15	9.1 ± 0.2	349 ± 154
27	356 ± 75	8.3 ± 0.2	3562 ± 749	75	399 ± 161	7.3 ± 0.2	3469 ± 1445
28	382 ± 129	7.6 ± 0.2	5444 ± 433	76	172 ± 79	<7.5	3959 ± 1364
60	23 ± 14	8.2 ± 0.3	542 ± 177	77	34 ± 16	8.4 ± 0.2	696 ± 308
61	14 ± 12	9.0 ± 0.1	430 ± 141	78	19 ± 7	9.1 ± 0.2	54 ± 14
62	30 ± 16	8.6 ± 0.1	608 ± 161	79	333 ± 120	8.2 ± 0.2	242 ± 46
63	60 ± 24	8.5 ± 0.2	489 ± 130	80	171 ± 56	8.9 ± 0.1	1984 ± 684
64	52 ± 22	7.7 ± 0.2	765 ± 145	82	828 ± 380	7.4 ± 0.2	2520 ± 740
65	106 ± 43	8.7 ± 0.2	326 ± 159	87	94 ± 54	8.6 ± 0.0	815 ± 281
66	29 ± 10	8.6 ± 0.2	634 ± 249	91	27 ± 7	8.5 ± 0.2	823 ± 588
67	55 ± 20	8.4 ± 0.2	758 ± 283	92	23 ± 13	8.4 ± 0.3	746 ± 430
68	27 ± 12	8.2 ± 0.1	774 ± 285	93	30 ± 6	8.6 ± 0.1	1590 ± 467
69	64 ± 8	8.7 ± 0.1	505 ± 250	97	36 ± 22	8.9 ± 0.3	906 ± 342
70	197 ± 108	7.5 ± 0.2	3297 ± 1511	103	403 ± 93	7.7 ± 0.1	208 ± 88
71	40 ± 26	9.8 ± 0.2	1412 ± 518				

^a Displacement of specific CP-55,940 binding in CHO cells stably transfected with human CB₁ receptor, expressed as K_i ± SEM (nM).
^b [³H]-Arachidonic acid release in CHO cells expressed as pA₂ ± SEM values. ^c Displacement of specific CP-55,940 binding in CHO cells stably transfected with human CB₂ receptor, expressed as K_i ± SEM (nM). The values represent the mean result based on at least three independent experiments.

groups. Five- to seven-membered cycloalkyl groups (72–74) were also good receptor binders. The presence of an

additional hydroxy group such as in 75 and 76 was detrimental. Also the replacement by a *tert*-

studies have provided pivotal information for drug design. As rimonabant, in many cases, has been reported to behave as an inverse agonist rather than as a neutral antagonist, it is likely that it binds preferentially to the so-called inactive R state of the CB₁ GPCR, thereby decreasing the activation of the signaling pathway [76]. Such reductions are particularly obvious when dealing with the CB₁ receptor in a constitutively active state. A model [77] for the binding of a low energy conformation of rimonabant [78] in the CB₁ receptor has been reported, which is based on Palczewski's X-ray structure of bovine rhodopsin. The key interaction is a hydrogen bond between the carbonyl group of rimonabant and the Lys192 residue of the CB₁ receptor. This hydrogen bond exerts a stabilizing effect on the Lys192–Asp366 salt bridge of the intracellular end of transmembrane helices 3 and 6. The existence of this specific salt bridge is induced by a pronounced kink at Pro358 in transmembrane helix 6, which is present in the inactive R state of the receptor, but absent in the active R* state which is stabilized by receptor agonist binding [25].

Binding of rimonabant is further enhanced by putative favorable aromatic stacking interactions between its 2,4-dichlorophenyl ring and the Trp279/Phe200/Trp356 residues on the one side and the *para*-chlorophenyl ring and the Tyr275/Trp255/Phe278 residues on the other side. Its lipophilic piperidinyl moiety fits nicely in a cavity formed by Val196/Phe170/Leu387 and Met 384, respectively.

More recently, the validity of this model was improved by the binding mode of Solvay's chiral and selective CB₁ receptor antagonist SLV319 [79] (Figure 3) which was demonstrated to bind in the same way to the CB₁ receptor as rimonabant. Moreover, its considerably less active 4*R*-distomer gave a significantly poorer receptor-ligand fit in this model, due to unfavourable aromatic stacking patterns. The application of automated docking procedures [80] for different CB₁ receptor ligands including rimonabant provided further evidence for the importance of the Lys192 residue [81] in CB₁ receptor-ligand interaction.

Among the GPCR family, the human CB₁ receptor has an exceptionally long extracellular N-terminal domain of 116 amino acids, which seems to play no role in ligand recognition [82]. This finding led to a receptor modeling approach [83] in which the CB₁ receptor was modeled without the first 70 amino acids, using bovine rhodopsin as template and rimonabant as the CB₁ receptor ligand.

A general CB₁ inverse agonist pharmacophore model (Figure 4) can be extracted from these results. This CB₁ inverse agonist pharmacophore contains two aromatic moieties, A and B, which are connected to a central unit, C. A hydrogen bond acceptor unit, D, connects C with a cyclic lipophilic part, E. In some cases unit E is directly connected to C. Using rimonabant as an example, unit A represents a 2,4-dichlorophenyl ring and unit B a 4-chlorophenyl group. Part C is the central pyrazole ring. The carbonyl group serves as the hydrogen bond acceptor

D and unit E is represented by its lipophilic aminopiperidinyl moiety.

Although the more general term 'antagonist' is used in this article it is with the understanding that many CB₁ receptor antagonists behave as inverse agonists.

Conformational constraints

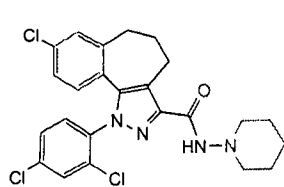
The concept of conformational constraint is a well known strategy in medicinal chemistry to 'freeze' the bioactive conformation of pharmacologically active compounds, thus optimizing entropy-related factors. In many historical cases this has led to an increase in potency, receptor selectivity or duration of action. This strategy was also applied starting from rimonabant and led to condensed polycyclic pyrazoles such as NESS 0327 [26,84,85], 2 [86], and 3 [87] (Figure 3). In terms of the general pharmacophore model (Figure 4) the units A, B and/or C are connected by additional bonds, thereby leading to rigid molecules, which retained their CB₁ receptor antagonistic properties, except for compound 2 in Figure 3, which surprisingly turned out to be a selective CB₂ receptor antagonist. Apparently, the difference in constraint exerted by the fused five-membered central ring in 2 projects the crucial pharmacophoric elements in such a rigid three-dimensional setting that an optimal CB₂ receptor pharmacophore results. As already indicated herein above for the structural relationship between rimonabant and SR144528, this is another example that demonstrates how subtle structural modifications can convert a CB₁ receptor modulator into a CB₂ selective ligand. The indazole derivative O-1248 [88] can be regarded as an analog of rimonabant wherein its 5-aryl group is fused to the pyrazole moiety. However, this structural modification was rather unsuccessful as it resulted in a 67-fold decrease in CB₁ receptor affinity. Alternative ring constraints based on rimonabant were disclosed last year by Pfizer [89–92]. In these cases, the 3-carboxamide nitrogen atom was linked to the 4-position of the pyrazole ring, as exemplified in compounds 4 and 5. It becomes evident from Figure 4 and 4 that the putative crucial interaction points with the CB₁ receptor as discussed in the previous section still are present in these rigid rimonabant analogs.

Scaffold hopping

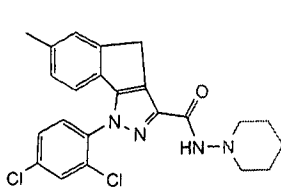
General considerations

The promising recent clinical results of rimonabant and the other potential therapeutic applications for CB₁ receptor antagonists have fueled the search by many major pharmaceutical companies to come up with NCEs with a similar pharmacological profile. Scaffold hopping [93] is a known medicinal chemistry concept based on two-dimensional (2-D) or three-dimensional (3-D) computational comparison of chemical scaffolds, enabling the generation of compounds with different molecular frameworks. In this specific case, unit C in the general pharmacophore model (Figure 4), which represents a pyrazole group in

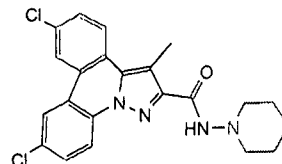
(a)



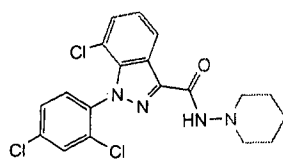
NESS 0327



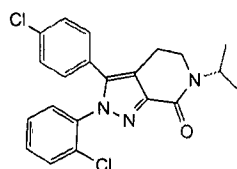
2



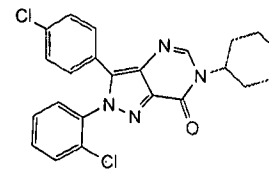
3



O-1248

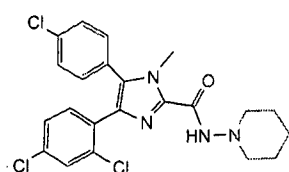


4

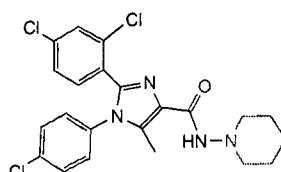


5

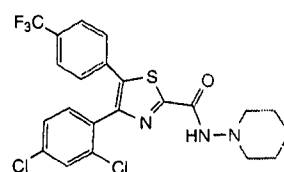
(b)



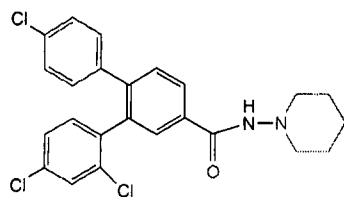
6



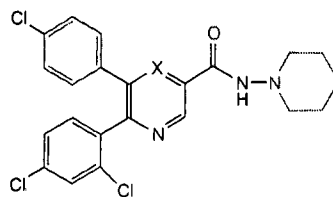
7



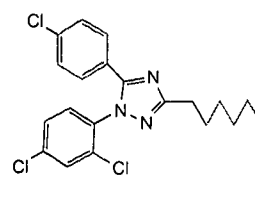
8



O-1803

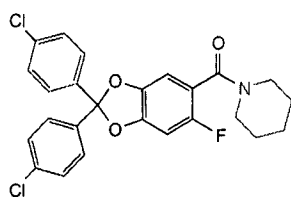


9 X = N
10 X = CH

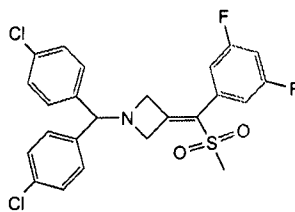


11

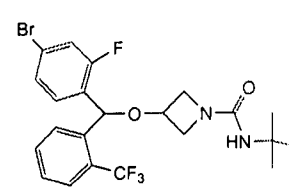
(c)



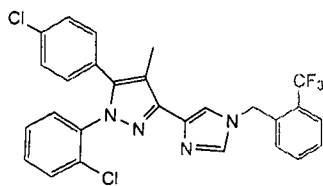
12



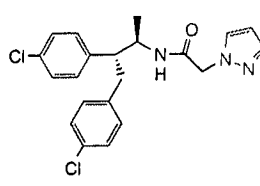
13



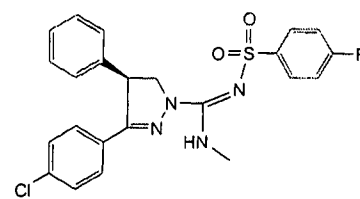
14



15



16



SLV319 R = Cl
SLV326 R = CF₃

Drug Discovery Today

FIGURE 3

(a) Examples of constrained analogs of rimonabant. The colors indicate the relationship with rimonabant as depicted in Figure 4. (b) Bioisosteres of rimonabant having a monocyclic five- or six-membered (hetero)aromatic central ring scaffold. (c) Miscellaneous CB₁ receptor antagonists having a less obvious structural relationship with rimonabant.

rimonabant is modified. It is clear that such structure modifications might, but do not necessarily lead to bioisosteres (compounds with retained biological activity) [94]. Scaffold hopping can be used to break out of protected 'patent-space' around drugs or to alter their (potential) adverse properties.

Five- and six-membered ring scaffolds

Taking into account that the first publication of rimonabant appeared in 1994, from a retrospective viewpoint it is amazing that it took almost ten years before the first

chemical entities – wherein its central pyrazole moiety was replaced by other 5-membered and six-membered (hetero)cyclic scaffolds – were disclosed. During 2003 and 2004 a considerable number of patent applications including such compounds was published from several major pharmaceutical companies, including Merck, Solvay, Bayer, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Roche and more recently Pfizer [95]. Moreover, in some cases different companies described the same type of compounds. This turned out to be the case for the 1,2-diarylimidazole class, where, in order of appearance, Solvay, Bayer and Merck have filed patent applications and in the diarylthiazole class where Solvay and AstraZeneca in essence claimed analogous compounds. These exciting developments have been extensively outlined in recent reviews [26–28]. This review focuses on the basic pharmacophore relationship between such rimonabant bioisosteres, including the other NCEs based on scaffold hopping that elicit a less obvious structural relationship with rimonabant.

Several representative straightforward bioisosteric examples are depicted in Figure 3. The central aromatic heterocyclic core can be five-membered, as is the case in the shown imidazoles 6–7 and thiazoles such as 8, or triazoles and pyrroles. Also six-membered ring replacements, exemplified by terphenyl derivatives such as O-1803, pyrazines such as 9, pyridines like 10 or pyrimidines have been reported [26–28]. The central ring in such compounds, in essence, serves as a scaffold, directing both vicinal aryl groups and the hydrogen bonding carboxamide moiety (that carries a lipophilic N-substituent) in an appropriate 3-D orientation.

Hitherto, five publications have appeared containing SAR data of such rimonabant five- and six-membered bioisosteres [88,96–99]. The triazoles, thiazoles [97] and oxazoles [98] showed decreased CB₁ receptor affinities compared with rimonabant, due to the absence of an additional methyl substituent on their azole ring [96]. These findings parallel the relatively modest CB₁ receptor affinity of the terphenyl derivative O-1803 [88], which was found to be 16-fold less active than rimonabant. The pyridine analog 10 was also reported to be considerably less active than rimonabant but Merck succeeded in developing potent 2,3,5,6-tetrasubstituted pyridines, wherein the conventional 3-carboxamide substituent was split into a lipophilic portion and a polar cyano function [99]. The closest possible imidazole mimic of rimonabant, 7, showed comparable CB₁ antagonistic activity in several *in vitro* as well as in CB₁ receptor-mediated *in vivo* models after oral administration and elicited a perfect overlap with rimonabant in a CB₁ receptor model [97]. Furthermore, it was demonstrated that the aromatic moieties A and B (Figure 4) in these five-membered ring bioisosteres of rimonabant have a different optimal chloro-substitution pattern. This is illustrated by the finding that the exchange of both aryl groups in 7 resulted in a 13 fold decrease of CB₁ receptor affinity. This phenomenon could be rationalized [97] by

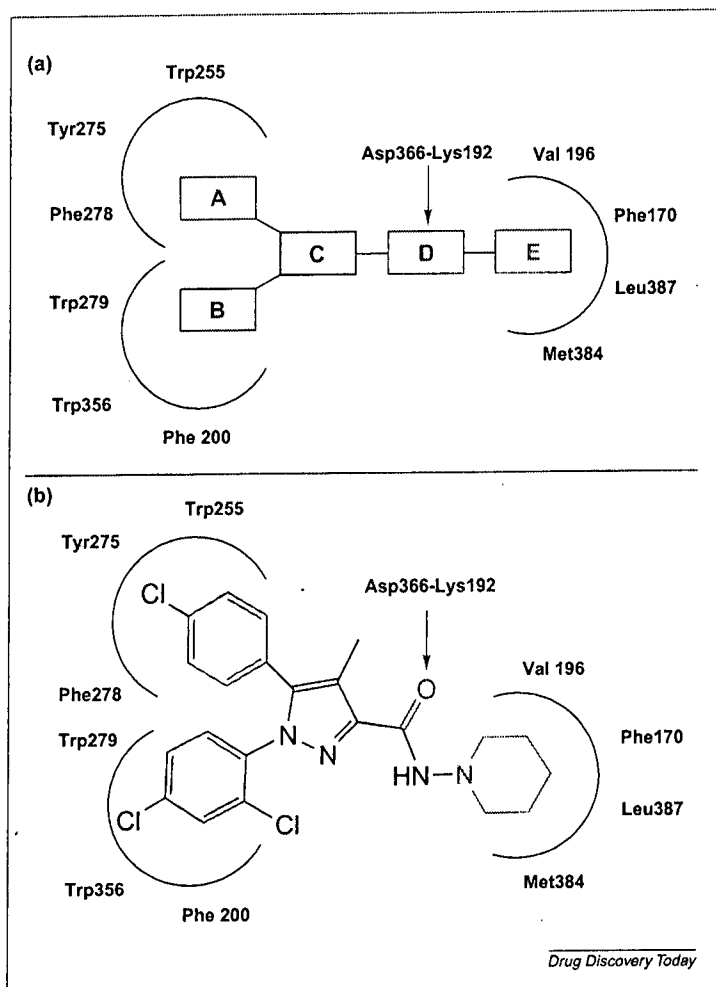


FIGURE 4

(a) General CB₁ receptor inverse agonist pharmacophore model in relation to the putative CB₁ receptor side chain residues in receptor-ligand interaction. Part A and B both constitute an aromatic ring attached to a central core unit C. A hydrogen bond acceptor unit D interconnects unit C with an additional lipophilic moiety E. (b) Rimonabant taken as a representative example. The applied colors indicate the relationship with the general CB₁ pharmacophore. The carbonyl group of rimonabant serves as a hydrogen bond acceptor and stabilizes the Asp366-Lys192 salt bridge in the R state of the CB₁ receptor.

Design and Synthesis of a Series of Non-Peptide High-Affinity Human Corticotropin-Releasing Factor₁ Receptor Antagonists

Chen Chen,* Raymond Dagnino, Jr.,
 Errol B. De Souza, Dimitri E. Grigoriadis,
 Charles Q. Huang, Kyung-Il Kim, Zhengyu Liu,
 Terry Moran, Thomas R. Webb, Jeffrey P. Whitten,
 Yun Feng Xie, and James R. McCarthy*

Neurocrine Biosciences, 3050 Science Park Road,
 San Diego, California 92121

Received May 20, 1996

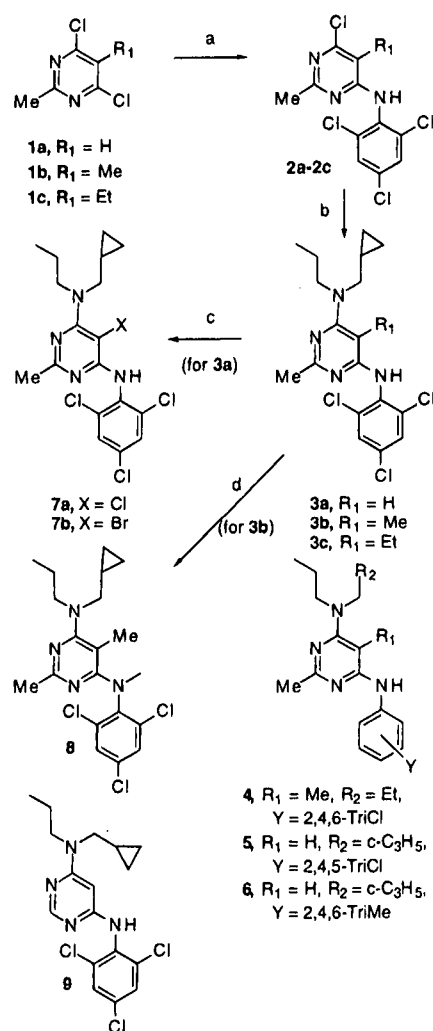
Corticotropin-releasing factor (CRF), a 41 amino acid peptide of hypothalamic origin, plays a major role in coordinating the endocrine, behavioral, and autonomic responses to stressful stimuli.^{1–3} The actions of CRF are mediated through high-affinity receptors which are part of the superfamily of G-protein-coupled seven transmembrane proteins.⁴ Recently two members of the CRF receptor family have been cloned expressed and characterized. These receptors demonstrate a different sequence, pharmacology, and regional distribution within the central nervous system and the periphery. The CRF₁ receptor demonstrates high affinity for CRF and its related mammalian analogs,^{4–7} as well as for non-mammalian related peptides including sauvagine (frog) and urotensin I (sucker fish).⁸ The CRF₂ family of receptors, while sharing sequence homology with the CRF₁ receptor subtype, demonstrates low affinity for CRF itself but retains its high affinity for the nonmammalian forms of the peptide.^{8,9}

While there is very little known about the physiology and function of the CRF₂ subfamily of receptors, a substantial amount of preclinical and clinical data exists that suggests that CRF and its high-affinity receptor play a major role in mediating various neurological and psychological disorders, including major depression, anxiety, and a variety of stress-related disorders (for reviews, see refs 2, 3, and 10). Treatments for these disorders have been hampered by the fact that ligands for these receptors have thus far been large peptides.¹¹ We report the design and synthesis of high affinity and selective non-peptide CRF₁ receptor antagonists, 4-anilino-6-aminopyrimidines (illustrated by **3b**), targeted for the treatment of CRF-mediated disorders.

The reaction sequence for the synthesis of **3a–c**, **4**, **5**, **6**, and **9** is illustrated with **3a–c** in Scheme 1. N-Methylation of the anilino nitrogen on **3b** with excess methyl iodide and 1 equiv of sodium hydride in THF gave **8**. Pyrimidines **11** and **12** (see Chart 1 and Supporting Information for Scheme 2 with synthesis) were prepared by a similar sequence as that used for the synthesis of **3a–c** starting with commercially available 2,6-dichloro-6-methylpyrimidine (**10**) and separating the anilino pyrimidines **11** and **12** by flash chromatography.

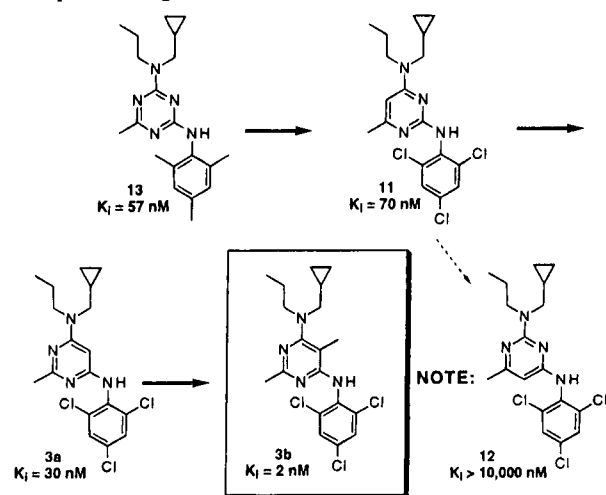
The inhibition of [¹²⁵I]CRF binding to cells expressing the human CRF₁ receptor was used to identify specific receptor antagonists in a radioligand binding assay.¹² The CRF receptors expressed in these cell lines demonstrated reversible, saturable, high-affinity binding to CRF with the pharmacological and functional charac-

Scheme 1^a



^a (a) 2,4,6-Cl₃C₆H₂NH₂, NaH, THF, RT or reflux; (b) *c*-C₃H₅CH₂NHCH₂CH₂CH₃, 100–190 °C; (c) NBS or NCS, CHCl₃, reflux; (d) NaH, MeI, THF, room temperature.

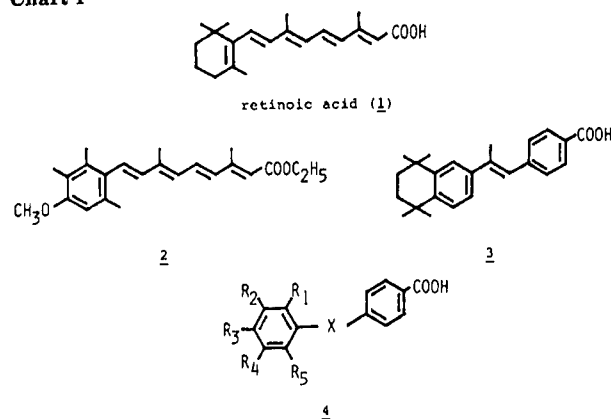
Chart 1. Sequence Followed in the Design of CRF₁ Receptor Antagonists



teristics comparable to those found in a variety of animal or human tissues.¹² CRF receptor binding assays were carried out essentially as previously described.¹³

SmithKline Beecham
 P.L.C.
 Exp. 03-030.645
 2/3

Chart I



medicinal and chemotherapeutic areas⁶ and also provide a useful method for the identification of the true retinoid receptor(s)⁷ and the clarification of its role in cell biology. Interest in retinoids is also enhanced by the concurrent rapid progress of studies on tumor promoters (phorbol esters and teleocidins), many of whose activities are opposite to or in contrast with the biological activities of retinoids.^{8,9}

So far, a number of compounds that show retinoid activity have been reported. Among them, some compounds whose chemical structures are apparently superimposable on that of retinoic acid (1) have been found to be active in certain bioassays such as inhibition of papilloma formation by chemical carcinogens. Etretinate (2)⁶ and the arotinoid 3^{10,11} are of particular interest. The former can be used clinically in the treatment of proliferative dermatological disease (psoriasis).⁶ However, these compounds, as well as retinoic acid, have the clinical disadvantages of high toxicity (hypervitaminosis A) and long-lasting teratogenicity.⁶ It is desirable to find new compounds that are more specific and can be eliminated promptly from the body.

Against this background, a series of new compounds with strong retinoid activities has been found.^{9,12} The generic structure is represented by 4,¹² where the group X that links the two aromatic rings can be $-\text{NHCO}-$,¹⁴ $-\text{COCH}=\text{CH}-$,¹⁵ $-\text{CH}=\text{CHCO}-$,¹³ $-\text{COCH}_2\text{CO}-$, epoxide, sulfonamide, ester, azo,¹⁶ azoxy,

Table I. Differentiation-Inducing Activities of Monosubstituted Terephthalic Anilides

name	R ₁	R ₂	R ₃	ED ₅₀ , ^a M	rel act. ^b
retinoic acid				2.4×10^{-9} ^c	1
Am00	H	H	H	inactive ^d	
Am10	H	CH ₃	H	inactive	
Am25	H	C ₂ H ₅	H	inactive	
Am30	H	H	<i>i</i> -Pr	9.1×10^{-7}	9.8×10^{-4}
Am32	H	<i>i</i> -Pr	H	6.8×10^{-7}	1.3×10^{-3}
Am34	<i>i</i> -Pr	H	H	inactive	
Am38	H	Me ₂ N	H	inactive	
Am40	H	<i>t</i> -Bu	H	7.0×10^{-7}	3.2×10^{-3}
Am50	H	H	<i>t</i> -Bu	$>10^{-6}$ ^d	$<10^{-4}$
Am160	H	Ph	H	inactive	
Am162	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	H	$>10^{-6}$	$<10^{-4}$
Am252	H	Br	H	inactive	

^aED₅₀ values were calculated from NBT reduction assay data. Experiments were repeated more than three times in most cases. The values shown are representative ones or means (when more than five repetitions were done). This is also the case in the other tables. ^bThe ratio of ED₅₀ (a test compound) to ED₅₀ (retinoic acid), both values having been obtained in concurrent experiments. This is also the case in the other tables. ^cThe deviation (σ_{n-1}) of retinoic acid is estimated to be 1.8×10^{-9} M ($n = 90$). ^d"Inactive" means there was no activity at 10^{-6} M. " $>10^{-6}$ M" means there was slight activity at 10^{-6} M.

and so on, and R is a medium-sized alkyl group(s).¹² Such compounds have been named retinobenzoic acids. This paper describes in detail the aromatic amides with high retinoid activity, laying emphasis on structure-activity relationships.

In order to design the new active compounds (4), our guidelines were as follows: (1) The structure-activity relationships of chemical carcinogens, (dimethylamino)azobenzenes and (dimethylamino)stilbenes,¹⁷ and amino-fluorenes and heteroaromatic amines^{18,19} suggest that the chemical moiety $\text{C}=\text{C}$ can be replaced by $\text{N}=\text{C}$, $\text{N}=\text{N}$, and other nitrogen-containing structures. (2) A retinol analogue that does not possess the terminal cyclohexene ring can bind to opsin.²⁰ Similarly, the potent tumor promoter teleocidin has an important hydrophobic cyclic ring, but lyngbyatoxin has an open-chain hydrophobic group.²¹ The cyclohexenyl ring of retinoic acid can be replaced by an acyclic group. (3) Moreover, the structure-activity relationships of teleocidin showed us that the amide bond is important for the fixation of the conformationally flexible structure.²² (4) Our belief on drug design is that we should not be overrational in considering modifications of chemical structure.

- (6) Cunliffe, W. J.; Miller, A. J., Eds. *Retinoid Therapy*; MTP: Lancaster, 1984.
- (7) Hashimoto, Y.; Kagechika, H.; Kawachi, E.; Shudo, K. *Jpn. J. Cancer Res.* 1988, 79, 473.
- (8) Takagi, K.; Suganuma, M.; Kagechika, H.; Shudo, K.; Nino-miya, M.; Muto, Y.; Fujiki, H. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1988, 114, 221.
- (9) Shudo, K. *Differentiation of Cancer Cells and Cancer Therapy*; Hozumi, M., Takaku, F., Eds.; Soft Science Publications: Tokyo, 1985; pp 189-196.
- (10) Loeliger, P.; Bollag, W.; Mayer, H. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* 1980, 15, 9.
- (11) Strickland, S.; Breitman, T. R.; Frickel, F.; Nurrenbach, A.; Hadicke, E.; Sporn, M. B. *Cancer Res.* 1983, 43, 5268.
- (12) Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. *Recent Advances in Chemotherapy, Anticancer Section*; Ishigami, J.; University of Tokyo Press: Tokyo, 1985; pp 227-228.
- (13) Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 4209.
- (14) Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34, 2275.
- (15) Shudo, K.; Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33, 404.
- (16) Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33, 5597.

- (17) Clayson, D. B.; Garner, R. C. *Chemical Carcinogenesis*; Swarle, Ed.; ACS Monograph 173; American Chemical Society: Washington, D.C., 1976; p 396.
- (18) Hashimoto, Y.; Shudo, K.; Okamoto, T. *Acc. Chem. Res.* 1984, 17, 403.
- (19) Sugimura, T.; Sato, S. *Cancer Res.* 1983, 43, 2415s.
- (20) Crouch, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4946.
- (21) Fujiki, H.; Suganuma, M.; Tahira, T.; Yoshioka, A.; Nakayasu, M.; Endo, Y.; Shudo, K.; Takayama, S.; Moore, R. E.; Sugimura, T. *Cellular Interactions by Environmental Tumor Promoters*; Fujiki, H., Hecker, E., Moore, R. E., Sugimura, T.; Weinstein, I. B., Eds.; Japan Scientific Societies Press; Tokyo/VNU Science Press: Utrecht, The Netherlands, 1984.
- (22) (a) Endo, Y.; Shudo, K.; Itai, A.; Hasegawa, M.; Sakai, S. *Tetrahedron* 1986, 42, 5905. (b) Itai, A.; Kato, Y.; Tomioka, N.; Iitaka, Y.; Endo, Y.; Hasegawa, M.; Shudo, K.; Fujiki, H.; Sakai, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1988, 85, 3688.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 03-30695

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/47

Concepto Técnico No. 12

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP01/11610

Fecha de Presentación Internal.

2001/10/05

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción:

Folios: 25 a 98

1.2. Reivindicaciones:

Folios 99 a 102 como se radicó inicialmente
Folios 168 a 175 Modificadas

1.3. Rta. del Solicitante:

Folios: 188 a 202

1.4. Prioridad:

Fecha: 2000/10/10, país: GB, número: 0024808.8

2 Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Derivados de piridinona para el tratamiento de la aterosclerosis.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para tratar la aterosclerosis.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de piridinona de fórmula (I) que inhiben la enzima Lp-PLA₂.

- Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): **A61K 31/47**

3 Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 2000/10/10

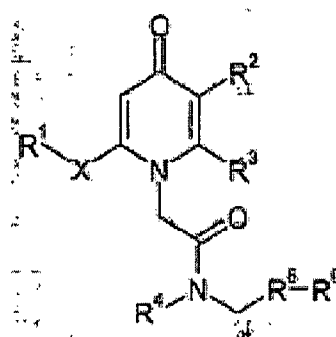
- Consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad y Nivel inventivo (artículos 16 y 18 D486)

La presente solicitud de patente reivindica:

Reivindicaciones 1-13: compuestos de la fórmula (I).



Reivindicaciones 14-15: Composición farmacéutica que comprende un compuesto (I) y vehículo.

D1 WO 9924420 enseña compuestos pirimidinona de fórmula (I) como inhibidores de la enzima Lp PLA₂ útiles en el tratamiento de la aterosclerosis (folios 138 – 141, 176).

La presente solicitud difiere con D1 en que su anillo es de piridinona, en que dicho anillo está fusionado con otro, tiene además como sustituyente sobre el Nitrógeno de la posición 1 del anillo de piridinona un grupo acetamida, dicho Nitrógeno esta siempre sustituido por un grupo heterocíclico y un anillo aromático o heteroaromático que a su vez se une a otro anillo, por lo tanto es nueva de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

El problema técnico planteado en esta solicitud el cual es la necesidad de compuestos útiles para tratar la aterosclerosis no se había resuelto previamente mediante los compuestos reivindicados. Por esta razón se considera que la molécula reivindicada no es evidente para una persona medianamente versada en la materia, ya que con las diferencias que se encuentran continua siendo activa como inhibidor de la enzima Lp PLA₂.

Por lo tanto, también tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

- De acuerdo con el artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se considera que la invención es susceptible de aplicación industrial porque puede ser producida o utilizada en la industria.

Título sugerido para la invención: Derivados de piridinona para el tratamiento de la aterosclerosis.

5. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 15 (folios: 168 a 175).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 12	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202087
-----------------------------------	--

cl.