

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE
notificacionespatentes@lloredacamacho.com; jllco@lloredacamacho.com

ASUNTO	Radicación	11 067 510
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	10 - 197 06
	Folios	

Patente de Invención



Patente de Modelo de
Utilidad

Via Nacional

Via PCT (Fase Nacional)



Capítulo I

Capítulo II



No. Solicitud Internacional

PCT/US2009/067002

Fecha de Presentación Internacional

07/Diciembre/2009

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 90 a 387	31/Mayo/2011
Reivindicaciones:	Folios 39 a 66	31/Mayo/2011
	Folios 388 a 444	31/Mayo/2011
	Folios 456 a 481	22/Julio/2011
Prioridad:	US 61 121 061	09/Diciembre/2008
	US 61 170 404	17/Abril/2009
	US 61 224 386	09/Julio/2009
	US 61 227 378	21/Julio/2009
	US 61 242 635	15/Septiembre/2009

2. Análisis de la Prioridad

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

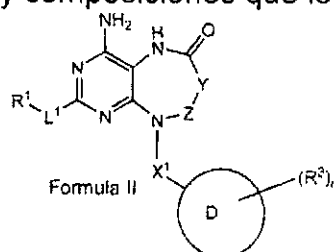
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Moduladores de los receptores tipo TOLL"

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar derivados de
Expediente 11 067 510 1er Art 45

pteridinona y pirimidinodiazepinona, que modulan selectivamente los receptores tipo toll (tal como TLR7), en infecciones virales causadas por el virus de la hepatitis C.

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



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 475/06.

4. De la Solicitud de Patente

Titulo

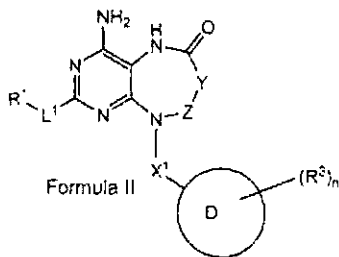
El título es muy general y no define el objeto de de la solicitud, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La Reivindicación 1 no es concisa, porque presenta una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. En particular, cuando menciona los términos: "alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo", alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbociclilalquilo, carbociclilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicliheteroalquilo, carbocicliheteroalquilo sustituido, heterocicliheteroalquilo, heterocicliheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo sustituido", "heteroalquilenos, heteroalquilenos sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno, alquinileno sustituido, carbociclileno, carbociclileno sustituido, heterociclileno, heterociclileno sustituido", "heteroarilo o heteroarilo sustituido", "heterociclo o heterociclo sustituido", con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos, dificultando entender el alcance de la materia reclamada en la solicitud, por ejemplo en el caso de alquilo no se menciona el número de átomos que los conforman, y de igual manera para los demás posibles sustituyentes, o como en el caso de heteroarilo, en donde no se menciona los heteroátomos que conforman los posibles sustituyentes ni la saturación de dichos heterociclos o heteroarilos.

Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere al solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, por ejemplo como se observa a lo largo de las realizaciones preferidas mencionadas en los ejemplos del capítulo descriptivo y en las reivindicaciones cuando:



L ¹ es oxígeno
R ¹ es alquilo C ₄
Z-Y es -CR ⁴ R ⁵ - R ⁴ R ⁵ cuando están sobre el mismo átomo de carbono, tomados junto con el carbono al que están unidos son -C(O)-
X ¹ es alquileo
D es fenilo sustituido con -L ² -NR ⁶ R ⁷ L ² es alquileo C ₁ R ⁶ R ⁷ tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman heterociclo de 5 miembros

Lo anterior aplica también para las reivindicaciones dependientes a la Reivindicación 1 que emplean tales términos. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

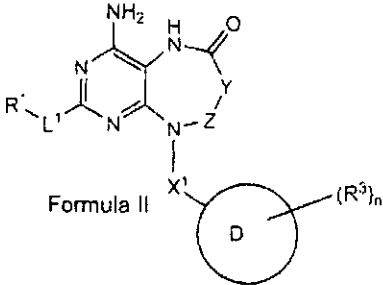
La Reivindicación 23 no es clara ya que por cada grupo de “interferones, rivabirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar VHC o mezclas de los mismos”, se encuentran un número ilimitado de sustancias lo que da lugar a un número indefinido de composiciones. Además cuando se dice, por ejemplo, “agonistas de TLR-7” se está definiendo el componente de la formulación por su función y no define un componente ni una composición específica como tal. Se sugiere definir la composición de interés por sus características técnicas esenciales, tales como, los compuestos específicos y las cantidades exactas de los mismos.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 3, grupos inventivos.

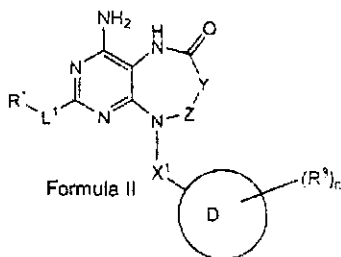
Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo Inventivo 1: compuesto de la fórmula II:



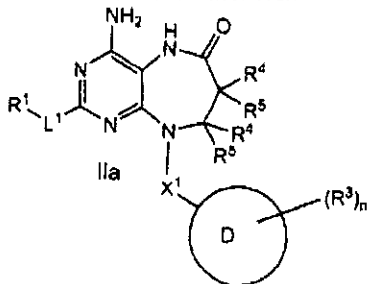
en donde Z-Y es -CR⁴R⁵ y D es fenilo. (Reivindicaciones 1 – 3, 5 – 8, 10, 12 – 15, 18, 20 – 23)

Grupo Inventivo 2: compuesto de la fórmula II:



en donde Z-Y es $\text{--CR}^4\text{R}^5\text{--CR}^4\text{R}^5\text{--}$ y D es cualquier sustituyente diferente de fenilo y L^1 es O. (Reivindicaciones 4, 9, 11 y 17)

Grupo Inventivo 3: compuesto de la fórmula IIa:



en donde Z-Y es $\text{--CR}^4\text{R}^5\text{--CR}^4\text{R}^5\text{--}$ y R^4R^5 en el mismo átomo de carbono, cuando son tomados juntos con el carbono al cual están unidos, es --C(O)-- . (Reivindicación 19).

El grupo inventivo 1 (en donde Z-Y es $\text{--CR}^4\text{R}^5\text{--}$ y D es fenilo) se encuentra divulgado en D1.

El problema a ser solucionado en esta invención consiste en suministrar derivados de pteridinona y pirimidinodiazepinona, que modulan selectivamente los receptores tipo toll (tal como TLR7), en infecciones virales causadas por el virus de la hepatitis C. En la solicitud se presentan 3 posibles soluciones correspondientes a los grupos inventivos identificados anteriormente. No se presenta unidad de invención del grupo inventivo 1 con los demás grupos listados, porque en el estado de la técnica, se encuentra una o más características técnicas esenciales que definen a los otros grupos inventivos en relación con el grupo inventivo 1, por ejemplo cuando D es un sustituyente diferente de fenilo. En esta solicitud no se puede identificar la característica técnica esencial que sea común a los grupos inventivos mencionados.

Por lo tanto, esta solicitud carece de unidad de invención, los diferentes grupos no ofrecen un concepto inventivo común. Cada uno de los grupos listados se caracteriza por tener su propia característica técnica esencial. Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Debido a la falta de unidad de invención, el examen de patentabilidad se limita al grupo inventivo 1.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Prioridad: Diciembre 09 de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
------	-----------	--------	-----------------------

D1	Artículo ¹	Exploring 8-benzyl pteridine-6,7-diones as inhibitors of glutamate racemase (Murl) in Gram-positive bacteria	08/Octubre/2008
----	-----------------------	--	-----------------

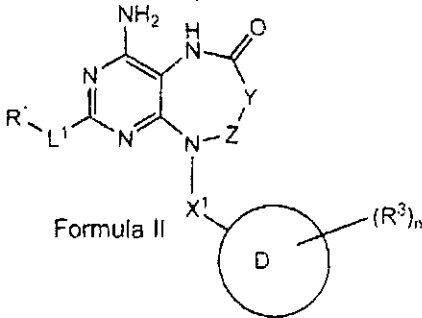
D1: (folios 493-496) divulga compuestos 8-bencil pteridin-6,7-dionas como inhibidores de glutamato racemasa en bacterias gram positivas.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Grupo Inventivo 1:

La Reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula II:



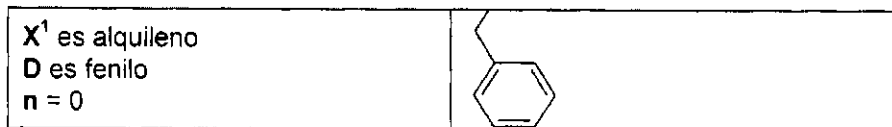
o un tautormero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los sustituyentes son como se encuentran definidos.

La Reivindicación 10 consiste en el compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, en donde D es fenilo o bifenilo.

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

Características esenciales	D1
Compuestos de fórmula: Formula II	 Comp 2 (compuestos 2, 0-12, 14-16 y 25, folios 493-496)
Z-Y es -CR ⁴ R ⁵ - R⁴R⁵ cuando están sobre el mismo átomo de carbono, tomados junto con el carbono al que están unidos son -C(O)-	
L¹ es -S-	S
R¹ es arilalquilo	

¹ **BREAULT G A ET AL:** "Exploring 8-benzyl pteridine-6,7-diones as inhibitors of glutamate racemase (Murl) in Gram-positive bacteria" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 23, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 6100-6103.
Expediente 11 067 510 1er Art 45



Las características **esenciales** de los compuestos de las Reivindicaciones 1 y 10 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña compuestos 8-bencil pteridin-6,7-dionas que se encuentran en el alcance de la materia reclamada en la presente solicitud. (ver D1: compuestos 2, 0 – 12, 14 – 16 y 25, folios 493-496)

En consecuencia, las Reivindicaciones 1 y 10 no son nuevas ó carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 3, 5 – 8, 10, 12 – 15, 18 y 20 – 23 no mencionan alguna característica que haga nuevos los compuestos de las Reivindicaciones 1 y 10, por lo cual se considera que no son nuevas.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	BREAULT G A ET AL	1 – 3, 5 – 8, 10, 12 – 15, 18 y 20 – 23	Novedad

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

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



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 30 OCT. 2012

Elaborado por: Nelson Ricardo Velasco G
 Revisado por: Jacqueline Alfonso Roza

OK-RA



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmcl

Exploring 8-benzyl pteridine-6,7-diones as inhibitors of glutamate racemase (Murl) in Gram-positive bacteria

Gloria A. Breault*, Janelle Comita-Prevoir, Charles J. Eyermann, Bolin Geng, Randy Petrichko, Peter Doig, Elise Gorseth, Brian Noonan

Infection Discovery, AstraZeneca R&D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 August 2008

Accepted 6 October 2008

Available online 8 October 2008

Keywords:

Glutamate racemase

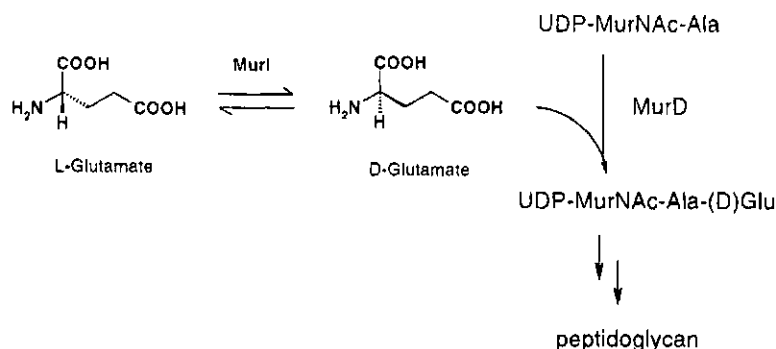
Murl inhibitor

8-Benzyl pteridine-6,7-dione

ABSTRACT

A successful scaffold-hopping approach gave a novel series of inhibitors of bacterial glutamate racemase (Murl). Early SAR studies of the 8-benzyl pteridine-6,7-diones led to compounds with micromolar enzyme potency and antibacterial activity.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.



Scheme 1. The role of glutamate racemase (Murl) in the peptidoglycan precursor biosynthetic pathway.

The increasing prevalence of infections caused by resistant bacteria has added urgency to the search for antibacterial agents with novel mechanisms of action.^{1,2} The bacterial enzyme glutamate racemase (Murl) has potential as a target for the development of such novel antibacterial agents. Murl, an enzyme involved in the biosynthesis of bacterial peptidoglycan (see Scheme 1), has been shown to be essential in several bacterial species.^{3–5} Moreover, the Murl gene is conserved in all species that produce peptidoglycan.⁶

High-throughput screening of the AstraZeneca compound collection identified a number of hits including the 9-benzyl purines

shown in Figure 1. Our work on this series has been described in a recent publication.⁷ Herein we describe a successful 'scaffold-hopping' endeavor from the 9-benzyl purines to the 8-benzyl pteridinediones and our hit-to-lead work on this series.

Inhibition data on the 9-benzyl purines showed good activity against *Enterococcus faecalis* (*E. fa*) and *Enterococcus faecium* (*E. fm*) Murl. However no activity against the *Staphylococcus aureus* (*S. au*) isozyme could be detected. As *S. aureus* was seen as a key pathogen, these results prompted us to consider alternate strategies for identification of a novel lead series.

Many scaffold-hopping studies have been reported in the recent literature.⁸ Several useful reviews have been published that clarify the diverse strategies.⁹ These strategies have encompassed a range

* Corresponding author. Tel.: +1 781 839 4299; fax: +1 781 839 4230.
E-mail address: gloria.breault@astrazeneca.com (G.A. Breault).

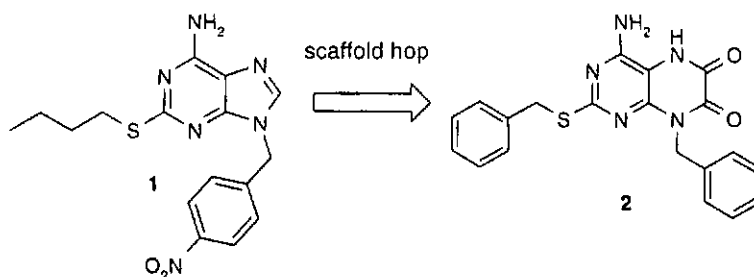


Figure 1. 9-Benzyl purine hit (1) and 8-benzyl pteridinedione (2).

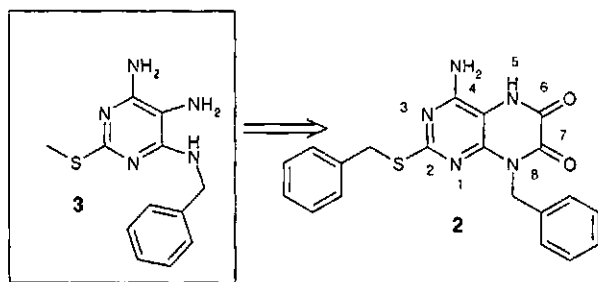


Figure 2. Ring opened core used to identify novel scaffold.

Table 1
Comparison of purine and pteridinedione series

Compound	<i>E. fa</i> Muri IC ₅₀ ^a (μM)	<i>E. fm</i> Muri IC ₅₀ ^a (μM)	<i>S. au</i> Muri IC ₅₀ ^a (μM)	Solubility ^b (μM)
1	7	18	>400	10
2	21	nt	7.6	3

^a Activity against Muri isozymes from several bacterial species was assessed by IC₅₀ determination. For assay details see Refs. 6 and 10. nt, not tested.

^b Solubility (nephelometry) measured in the assay medium.

of approaches from ligand-based virtual screening to receptor-based screening and combined methods, which make use of increasingly complex computational techniques. The ligand-based approaches have employed similarity searches based on substructure, shape, fingerprint and 3-D potential pharmacophore point pair descriptors. The receptor-based methods often use automated docking of potential scaffolds to the enzyme or receptor pocket from X-ray co-crystal structures or homology models. Combination methods may use multiple elements from either ligand-based or structure-based approaches.

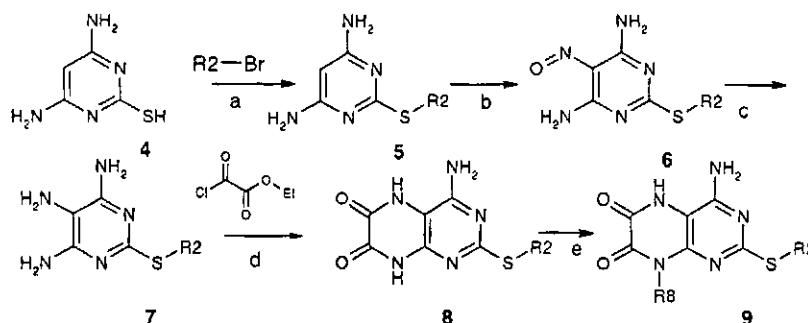
Our approach was ligand-based and relied largely on substructure searching. We considered our starting scaffold to be a 5,6-bicyclic system bearing two side chains. Fragmenting the 5-membered ring gave a monocyclic template, the highly

functionalized pyrimidine (compound 3) as shown in Figure 2. Searching of the AstraZeneca corporate collection using this substructure yielded a number of different potential scaffolds. Among those tested was 2-benzylthio 8-benzyl pteridinedione, 2. This compound showed activity against the *S. aureus* enzyme as well as *E. faecalis* and *E. faecium* (see Table 1). Our initial goals were to improve the enzyme potency, achieve antibacterial activity and improve the physico-chemical properties. Our strategy to achieve these goals was to investigate variation of the groups at the 2- and 8-positions initially.

The synthesis of the 2-position variants began with the preparation of the 2-alkylthio pteridinedione core (Scheme 2).¹¹ Treatment of 2-thio-4,6-diamino pyrimidine with an alkyl bromide under basic conditions gave the 2-alkylthio-4,6-diamino pyrimidine. Nitrosation was accomplished by treatment with sodium nitrite in water. Catalytic hydrogenation of the nitroso gave 2-butylthio-4,5,6-triamino pyrimidine. Cyclization to the pteridinedione was achieved by treatment with ethyl chloro oxalate. Alkylation at the 8-position was accomplished by subjecting the core to benzyl bromide and triethyl amine in DMF.

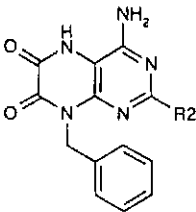
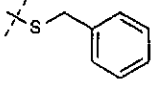
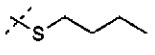
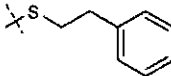
The results for the 2-position variants are shown in Table 2. Introduction of small cyclic groups at the 2-position retained *E. faecalis* activity but led to a 10-fold loss of potency against *S. aureus* enzyme (compound 11 where R₂ is *S*-cyclopentyl). Extending the group at the 2-position, compound 12 R = *S*-phenethyl, also led to unfavorable interaction for the *E. faecalis* enzyme. From our investigation, we selected *S*-*n*-butyl as the best group to use at the 2-position for further optimization studies. This choice was based on the favorable enzyme activity as well as the favorable solubility observed for compound 10.

We then began to modify the 8-position, holding the 2-position constant. The synthesis of the 8-position derivatives was analogous to the sequence used earlier substituting *n*-butyl bromide in the first step and using the appropriate alkylating agent in the last step. The results obtained for the 8-position variants are shown in Table 3. Replacing the benzyl with *n*-butyl (compound 13) led to weaker enzyme activity. Substitution of the benzyl group with electron-



Scheme 2. General route to 8-substituted pteridinediones. Reagents and conditions: (a) NaOH, methanol, R₂Br, DMF; (b) NaNO₂, water; (c) H₂, PtO₂, ethanol; (d) NMP, 0 °C; (e) BzBr or other R₈ electrophiles, Et₃N, DMF.

Table 2
R2 variations

Compound	R2				
		<i>E. fa</i> Muri IC ₅₀ ^a (μM)	<i>S. au</i> Muri IC ₅₀ ^a (μM)	Solubility ^b (μM)	<i>S. au</i> MIC ^c (μg/mL)
2		21	7.6	3	nt
10		2.4	6.4	25	>64
11		1.9	52	12	>64
12		50	11	3	nt

^a Activity against Muri isozymes from several bacterial species was assessed by IC₅₀ determination. For assay details see Ref. 10, nt, not tested.

^b Solubility (nephelometry) measured in the assay medium.

^c MIC values were measured according to NCCLS guidelines.

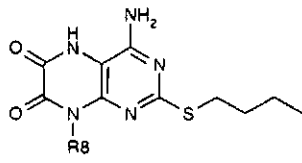
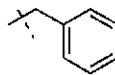
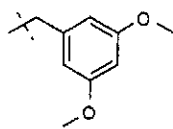
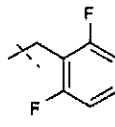
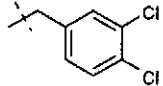
donating groups, for example 3,5-dimethoxy as in compound **14**, gave a similar level of potency to the unsubstituted benzyl. Introduction of electron-withdrawing groups, such as 2,6-difluoro, compound **15**, was well tolerated. Increased potency was obtained with the 3,4-dichloro substitution, compound **16**.

The exploration of the 2- and 8-positions suggested that lipophilic groups were preferred for optimal biochemical potency. At this point we needed to improve the physical properties and to make further gains in enzyme and antibacterial potency. We turned to structural information for insights into possible other directions. Enzyme-inhibitor co-crystal structures had been obtained with a number of the purine derivatives.⁷ Attempts to obtain co-crystal structures for the pteridinedione analogs were unsuccessful. Docking of a pteridinedione compound¹² suggested that the 4-position pointed toward the solvent exposed region of the binding site (Fig. 3). We hypothesized that the 4-position could thus be used to modulate physical properties.

The general route used to prepare these 4-position analogs is shown in Scheme 3. Compound **17**, 6-amino 4-hydroxy 2-thiopyrimidine, was treated with *n*-butyl bromide under basic conditions. Preparation of the triflate was accomplished by treatment with triflic anhydride. Displacement with amines was carried out in methanol at 60 °C. Treatment of compound **20** with sodium nitrite and acetic acid in water gave the nitroso intermediates **21**. Reduction with zinc and acetic acid gave the triamino compounds **22**. Cyclization was then accomplished by treating with ethyl chloro oxalate in *N*-methyl pyrrolidone at 0 °C with warming to 120 °C. This core could then be alkylated using the appropriate benzylic halide and triethylamine in dimethyl formamide (DMF). The results for the 4-position analogs are shown in Table 4.

For the study of the 4-position we selected the 4-fluorobenzyl substituent at the 8-position. This group was held constant for the analogs shown in Table 4. The parent molecule, compound **25**, (R4 = NH₂), showed good potency against *E. faecalis* and

Table 3
R8 variations

Compound	R8				
		<i>E. fa</i> Muri IC ₅₀ ^a (μM)	<i>S. au</i> Muri IC ₅₀ ^a (μM)	Solubility ^b (μM)	<i>S. au</i> MIC ^c (μg/mL)
13		11	nt	25	>64
10		2.4	6.4	25	>64
14		1.7	14	50	>64
15		1.5	3.1	50	>64
16		0.65	<1.5	3.1	>64

^a Activity against Muri isozymes from several bacterial species was assessed by IC₅₀ determination. For assay details see Ref. 10, nt, not tested.

^b Solubility (nephelometry) measured in the assay medium.

^c MIC values were measured according to NCCLS guidelines.

S. aureus enzymes and solubility of 32 μM. Substituting with a single methyl on the R4 nitrogen (compound **26**) led to a compound with similar enzymatic potency and solubility and an MIC of 8 μg/mL against *S. au*. Changing to the dimethyl amine at the R4 position, (Compound **27**), gave reasonable enzyme activity but very much reduced solubility. Compound **27** had an MIC of 4 μg/mL. Introduction of a small cyclic amine, 3-hydroxy azetidine, gave compound **28**, which showed good enzyme activity but poor solubility and loss of antibacterial activity. Solubility could be restored by inserting di-basic groups such as 4-methyl piperazine (compound **29**). However, we observed a loss of enzyme potency for both isozymes for this analog. In a similar way, introduction of 2-morpholino ethylamine at the R4 position gave improved solu-

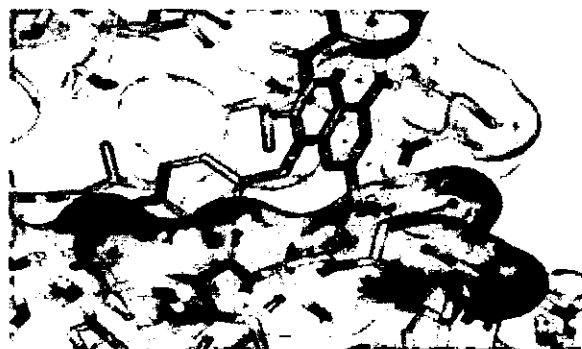
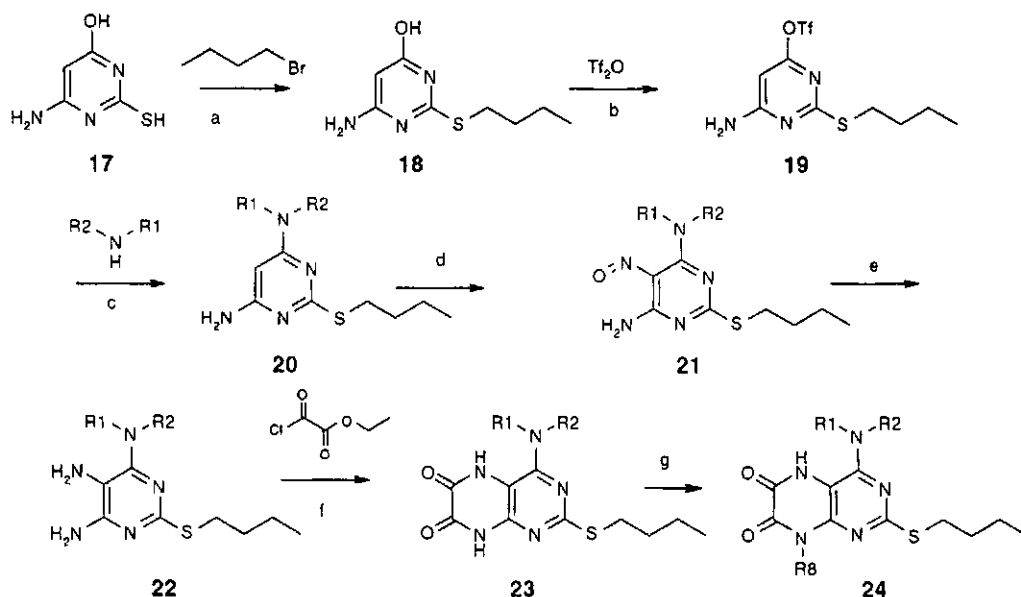


Figure 3. 8-(4-Fluorobenzyl) pteridine-6,7-dione docked into the Muri allosteric binding site.



Scheme 3. General route to 4-substituted pteridinediones. Reagents and conditions: (a) NaOH, MeOH; (b) TiF_2O ; (c) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, MeOH, 60 °C; (d) HOAc, H_2O , NaNO_2 , 0 °C; (e) Zn, HOAc, 70 °C; (f) NMP, 0–120 °C; (g) 4F-BzBr, Et_3N , DMF.

Table 4
R4 variations (compound 28)

Compound	R4	<i>E. faecalis</i> Muri		Solubility ^b (μM)	<i>S. aureus</i> MIC ^c ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
		IC_{50}^a (μM)	IC_{50}^a (μM)		
25	NH_2	3.5	1.1	32	>64
26	NHCH_3	0.9	3.8	25	8
27	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1.1	nt	0.8	4
28		2.1	4.0	1.6	>64
29		6.1	21	25	16
30		2.5	25	50	64

^a Activity against Muri isoforms from several bacterial species was assessed by IC_{50} determination. For assay details see Ref. 10. nt, not tested.

^b Solubility (nephelometry) measured in the assay medium.

^c MIC values were measured according to NCCLS guidelines.

bility (compound 30) but a reduction in activity against the *S. aureus* enzyme.

In summary, using scaffold-hopping techniques we were able to transfer from a lead series with restricted spectrum to a novel series with activity against the isoforms of the important pathogenic bacterial species. By exploration of the 2-, 4- and 8-positions we

identified analogs with good enzyme potency and improved physical properties. Some of the most potent analogs showed modest antibacterial activity.

References and notes

- Bush, K. *Clin. Microbiol. Infect.* **2004**, *10*, 10.
- Payne, D. J.; Gwynn, M. N.; Holmes, D. J.; Rosenberg, M. *Methods Mol. Biol.* **2004**, *266*, 231.
- (a) Doublet, P.; van Heijenoort, J.; Mengin-Lecreulx, D. *J. Bacteriol.* **1992**, *174*, 5772; (b) Glavas, S.; Tanner, M. E. *Biochemistry* **2001**, *40*, 6199.
- Doublet, P.; van Heijenoort, J.; Mengin-Lecreulx, D. *Biochemistry* **1994**, *33*, 5285.
- Van Heijenoort, J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 503.
- For investigation of structural and regulatory diversity of glutamate racemases, see Lundqvist, T.; Fisher, S. L.; Kern, G.; Folmer, R. H. A.; Xue, Y.; Newton, D. T.; Keating, T. A.; Alm, R.; de Jonge, B. L. M. *Nature* **2007**, *447*, 817.
- Geng, B.; Breault, G.; Comita-Prevost, J.; Petrichko, R.; Eyermann, J. C.; Doig, P.; Gorseth, E.; Noonan, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4368.
- For case studies of scaffold-hopping, see (a) Hall, A.; Billinton, A.; Brown, S. H.; Chowdhury, A.; Giblin, G. M. P.; Goldsmith, P.; Hurst, D. N.; Naylor, A.; Patel, S.; Scoccitti, T.; Theobald, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2684; (b) Feher, M.; Gao, Y.; Baber, J. C.; Shirley, W. A.; Saunders, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 422; (c) Larbig, G.; Pickhardt, M.; Lloyd, D. G.; Schmidt, B.; Mandelkow, E. *Curr. Alzheimer Res.* **2007**, *4*, 315; (d) O'Meara, J. A.; Jakalian, A.; LaPlante, S.; Bonneau, P. R.; Coulombe, R.; Paucher, A.-M.; Suse, L.; Landry, S.; Racine, J.; Simoneau, B.; Thavonek, B.; Yoakim, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3362; (e) Bostrom, J.; Berggren, K.; Elebring, T.; Greaslye, P. J.; Wiltsternmann, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4077.
- For reviews of scaffold-hopping, see (a) Zhao, H. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 149; (b) Schneider, G.; Schneider, P.; Renner, S. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 1162; (c) Brown, N.; Jacoby, E. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1217.
- Compound potency was based on IC_{50} measurements determined from reactions performed in the presence of ten different compound concentrations. Compound IC_{50} s were determined for *E. faecalis* and *S. aureus* glutamate racemase at pH 8 in the presence of Tris buffer containing polyethylene glycol, dithiothreitol and α -glutamate. The conversion of α -glutamate to γ -glutamate was monitored by HPLC using chiral separation of the glutamate enantiomers on a Phenomenex Chirex (α -Penicillamine column).
- (a) Forrest, H. S.; Hull, R.; Rodda, H. J.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc.* **1951**, *3*; (b) Bonnett, R. V.; Cage, P. A.; Hunt, S. F.; Walters, I. A. S.; Austin, R. P. *PCT Int. Appl. WO 2003024966*, 2003; (c) Walters, I.; Austin, Caroline; Austin, Rupert; Bonnett, Roger; Cage, P.; Christie, M.; Ebdon, M.; Gardiner, S.; Grahames, C.; Hill, S.; Hunt, F.; Jewell, R.; Lewis, S.; Martin, I.; Nicholls, D.; Robinson, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 798.
- McMartin, C.; Bohacek, R. S. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1997**, *11*, 333.