

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DOCTOR PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Bogotá, D.C.

416 000
132 000
rat
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159339-00015-0000

Fecha: 2015-07-09 15:46:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra 11 PATENTE IYII Eve 378 FASE NACIONAL
Act 412 REPOSPRESRECU Folios 21

Re: Expediente No. PCT/11-159.339

Fase Nacional de Solicitud de patente

PCT/US2010/031828

"ANTAGONISTAS DE CCR3 DERIVADOS DE

2-(2, 5-DIMETILFENOXI)

FENOXIBENCENOSULFONAMIDA Y 2-

(FENILTIO) BENCENOSULFONAMIDA"

AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC.

RECURSO DE REPOSICIÓN

Actuando en mi calidad de apoderado de la sociedad AXIKIN PHARMACEUTICALS INC., por medio del presente escrito me permito manifestarle que, obrando dentro del término legal, interpongo RECURSO DE REPOSICIÓN ante el Superintendente de Industria y Comercio, Dr. Pablo Felipe Robledo del Castillo contra la Resolución No. **28708** del 29 de Mayo de 2015, proferida por esa Dependencia dentro del Expediente de la referencia y por medio de la cual, negó la Patente de Invención denominada "ANTAGONISTAS DE CCR3 DERIVADOS DE 2-(2, 5-DIMETILFENOXI) FENOXIBENCENOSULFONAMIDA Y 2-(FENILTIO) BENCENOSULFONAMIDA".

OBJETO DE ESTE RECURSO

1.- Que se REVOQUE el Artículo Primero de la Resolución No. **28708** de 29 de Mayo de 2015, por medio del cual, se negó la Patente de Invención denominada "ANTAGONISTAS DE CCR3 DERIVADOS DE 2-(2, 5-DIMETILFENOXI) FENOXIBENCENOSULFONAMIDA Y 2-(FENILTIO) BENCENOSULFONAMIDA".

2.- Que en su lugar se dicte la Resolución que CONCEDA la Patente de Invención denominada "ANTAGONISTAS DE CCR3 DERIVADOS DE 2-(2, 5-DIMETILFENOXI) FENOXIBENCENOSULFONAMIDA Y 2-(FENILTIO) BENCENOSULFONAMIDA" a favor de la sociedad AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC.

Este recurso se fundamenta en los siguientes:

HECHOS

PRIMERO: El día 22 de Noviembre de 2011, se presentó solicitud de fase nacional de la Patente de Invención titulada "ANTAGONISTAS DE CCR3 DERIVADOS DE 2-(2, 5-DIMETILFENOXI) FENOXIBENCENOSULFONAMIDA Y 2-(FENILTIO) BENCENOSULFONAMIDA" a nombre de la sociedad AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC., que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2010/031828 solicitud a la que se le asignó el número de expediente **11-159.339**.

SEGUNDO: El extracto de la solicitud fue publicado en la Gaceta de Propiedad Industrial No. 647 de 29 de Junio de 2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Mediante oficio No. 6564 se realizó un requerimiento a la solicitud en aplicación del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones. Dicho requerimiento fue respondido el día 23 de Agosto de 2013 por mi representada, acompañando aclaraciones, atendiendo a las observaciones de carácter técnico.

CUARTO: Mediante Resolución No. 60360 de 17 de Octubre de 2013 el señor Superintendente de Industria y Comercio, Dr. Pablo Felipe Robledo del Castillo denegó la patente de invención de este expediente, frente a lo cual mi representada formuló solicitud de REVOCATORIA DIRECTA por cuanto la resolución impugnada copió la Resolución 60222 proferida dentro del Expediente No. 11-159.332, cuyos hechos y documentos difieren de la presente solicitud, la cual fue REVOCADA mediante Resolución No. 60360 del 17 de Octubre de 2013.



QUINTO: Mediante Resolución No. **28708** de 29 de Mayo de 2015 el Superintendente de Industria y Comercio, Doctor Pablo Felipe Robledo del Castillo negó la patente de invención a la creación titulada "ANTAGONISTAS DE CCR3 DERIVADOS DE 2-(2, 5-DIMETILFENOXI) FENOXIBENCENOSULFONAMIDA Y 2-(FENILTIO) BENCENOSULFONAMIDA" a nombre de la sociedad AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC.

SEXTO: El Superintendente de Industria y Comercio, Doctor Pablo Felipe Robledo consideró en la referida resolución que "las reivindicaciones 40 a 49 (...) están referidas a un método para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades mediadas por CCR3, que consiste en administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la solicitud por vía oral, parenteral o tópica. El método reclamado en las reivindicaciones 40 a 49 es un método de tratamiento terapéutico, el cual no puede ser objeto de patente de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20 lit. d) de la referida Decisión 486, en razón a que allí se establece que no serán patentables: "los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales".

FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Con el debido respeto, manifiesto ante su Despacho que mi representada, la sociedad AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC. no está de acuerdo con la decisión del Examinador mediante Resolución No. **28708** de 29 de Mayo de 2015, y por el contrario, considera que debe concederse la patente de invención a la creación titulada "ANTAGONISTAS DE CCR3 DERIVADOS DE 2-(2, 5-DIMETILFENOXI) FENOXIBENCENOSULFONAMIDA Y 2-(FENILTIO) BENCENOSULFONAMIDA", conforme a las siguientes consideraciones:

Sobre la modificación a las reivindicaciones y la supuesta falta de nivel inventivo

La Resolución No. **28708** de 29 de Mayo de 2015 sostiene que "las reivindicaciones 40 a 49 (...) están referidas a un método para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades mediadas por CCR3, que consiste en administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la solicitud por vía oral,





parenteral o tópica. El método reclamado en las reivindicaciones 40 a 49 es un método de tratamiento terapéutico, el cual no puede ser objeto de patente de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20 lit. d) de la referida Decisión 486 (...).

Sobre la modificación a las reivindicaciones

Al respecto, se tiene que las reivindicaciones han sido modificadas. La reivindicación 1 ha sido modificada para señalar en su parte pertinente que "R¹ y R² cada uno son independientemente flúor, cloro o metilo; R³ es ciano o nitro; R⁵ es metilo, oxo, o metoxycarbonilo; X es O o S; Y es -O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)₂; m es un número entero de 1; n es un número entero de 1 o 2; y p es un número entero de 0, 1, o 3". Soporte para la modificación puede encontrarse por ejemplo en el párrafo [0056] de la correspondiente Publicación de la Solicitud Internacional No. WO2010/123956.

Las presentes reivindicaciones 2-23 corresponden a las anteriores reivindicaciones 27-29 y 31-49, las cuales han sido modificadas por dependencia en las reivindicaciones. Las reivindicaciones 1 y 7, las cuales corresponden a las anteriores reivindicaciones 1 y 33, fueron modificadas para eliminar la referencia al término "profármaco".

Las anteriores reivindicaciones 2-26 y 30 han sido eliminadas.

Las anteriores modificaciones están soportadas en la descripción original y no se ha introducido con ellas nueva materia.

Sobre la supuesta falta de nivel inventivo

Las reivindicaciones en estudio poseen nivel inventivo, según las modificaciones que se presentan junto con este escrito, al menos por las razones que se expresan a continuación:

La Resolución No. **28708** señala que la reivindicación 1 no posee nivel inventivo con relación a D1. Adicionalmente, señala que las reivindicaciones dependientes 2 a 39 no mencionan ninguna característica inventiva y que en consecuencia no poseen nivel inventivo. Específicamente, el Examinador señala que sería obvio para una persona versada en la materia modificar los compuestos de D1 para llegar a los compuestos de



las reivindicaciones solicitadas. Al respecto, mi representada manifiesta su desacuerdo.

Mientras D1 enumera de forma general los compuestos de arilsulfonamida, sólo tres de cientos de compuestos revelados por D1 tienen sustitución en las posiciones 2 y 5 del grupo funcional fenoxi. De hecho, D1 está muy lejos de proporcionar cualquier enseñanza o guía para una persona versada en la técnica para seleccionar los compuestos 2,5-disustituídos para una modificación adicional de entre los otros compuestos enumerados por D1.

Más aún, una persona versada en la materia no tendría motivación para modificar cualquiera de los compuestos de D1 para llegar a los compuestos que se reivindican. Es muy conocido que las artes químicas son impredecibles, y que los cambios en el patrón de sustitución en un anillo arilo, por pequeño que sea, puede alterar las propiedades estereoelectrónicas del compuesto. En este respecto, se le solicita comedidamente al Examinador tenga en cuenta el extracto de Thomas, Medicina Química- una Introducción, Capítulo 3 (2007) ("Thomas"), la cual se adjunta junto con este escrito. Thomas enseña que "la distribución de los electrones en una molécula de fármaco tendrá una influencia considerable de la distribución y la actividad de un fármaco... la distribución de electrones en una molécula de fármaco tendrá un efecto sobre la fuerza con que el fármaco se une a su sitio objetivo, que a su vez afecta a su actividad." (Véase la sección 3.7.3, página 99).

Así, las posiciones relativas y la naturaleza de R^1 y R^2 de los compuestos que se reivindican probablemente alterarán sus propiedades físicas y afectarán a su actividad terapéutica. Por consiguiente, si bien los compuestos reivindicados en la presente invención pueden ser considerados estructuralmente similares a los descritos en D1, la naturaleza de la similitud es tal que no se consideran equivalentes por los químicos de medianamente versados en la materia, y no son necesariamente sugestivos el uno del otro.

En consecuencia, sin las enseñanzas de la presente solicitud, una persona versada en la materia no tendría expectativa razonable que cualquiera de los compuestos enumerados en D1 resultaría en los compuestos que tienen cualquier actividad

biológica. A pesar de esto, fue claramente demostrado en la descripción, que los compuestos que se reivindican tienen actividad como antagonistas CCR3 (Véase la descripción párrafos [0350][0351]. Por este motivo, el nivel inventivo de la reivindicación 1 y de las reivindicaciones dependientes debe ser reconocido.

Examen de Patentabilidad en otras Jurisdicciones

Sin perjuicio de la autonomía administrativa, se le pone de presente al Examinador que las reivindicaciones solicitadas, las cuales tienen un alcance similar al de las reivindicaciones originales, han sido concedidas en Estados Unidos, Patente No. 8,399,456. Cabe resaltar que el documento D1 citado por el Examinador fue considerado dentro de la patente otorgada.

Asimismo, se encuentra la decisión de concesión en la correspondiente Solicitud Europea (EP 10714821.5-1462). En la Solicitud Europea, las reivindicaciones son de alcance más restringido con respecto a las de la solicitud norteamericana. Las reivindicaciones que se modifican junto con este escrito fueron modificadas de conformidad con las permitidas dentro de la Solicitud Europea No. 10 714 821.5 -1462. Adicionalmente, el documento citado por el Examinador (WO 03/022277) fue considerado por el Examinador Europeo durante su trámite.

Conclusión

En vista de las modificaciones y los argumentos arriba esgrimidos, las reivindicaciones aquí modificadas 1-23 cumplen los requisitos de nivel inventivo sobre D1 (WO 03/022277) y están en condición de ser admitidas. Por tal razón, mi representada solicita respetuosamente que se expida dicha admisión en relación con el presente caso.

Por lo tanto, y teniendo en cuenta que la solicitud de patente de invención titulada "ANTAGONISTAS DE CCR3 DERIVADOS DE 2-(2, 5-DIMETILFENOXI) FENOXIBENCENOSULFONAMIDA Y 2-(FENILTIO) BENCENOSULFONAMIDA" cumple con el requisito de nivel inventivo, solicito comedidamente la concesión de la patente titulada "a nombre de la sociedad AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC.

FUNDAMENTOS DE DERECHO

- 
- 1.- Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.
 - 2.- Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.
 - 3.- Las demás normas concordantes, vigentes y complementarias.

ANEXOS

Con el presente recurso se adjunta la siguiente documentación:

1. Nuevo capítulo reivindicatorio (1 a 23).
2. Comprobante de pago por la modificación relacionado con el nuevo capítulo reivindicatorio y Comprobante de pago por concepto de la tasa correspondiente a trece (13) reivindicaciones adicionales a partir de la décima. 76935-76938
3. Copia del extracto de Thomas, Medicina Química –una Introducción, Capítulo 3 (2007) (“Thomas”), título en inglés “Thomas, Medicinal Chemistry –an Introductions, Capítulo 3 (2007) (“Thomas”).

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 13 No. 37-43 Piso 12 en Bogotá, D.C.

De Usted atentamente,



Luis Felipe Castillo Gibsone
C.C. No. 79.397.879 de Bogotá
T.P. No. 68.995 del C.S.J.



**PRESENTACIÓN PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO,
FIRMA Y HUELLA**

El Notario Treinta y Ocho (38) del Círculo de Bogotá D.C. da fe que el anterior escrito fue presentado personalmente por:

CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE

cuién exhibió la: C.C. **79397879**

y Tarjeta Profesional No. **68995**

y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas y que acepta el contenido del mismo.

(Art. 68 Dec. 960/70 concordante con Art. 4 Dec. 1681/96)

Bogotá D.C. **09/07/2015**

d4s4dcd4z4zdwz23

NOTARÍA

38

Verifique en

www.notariaenlinea.com

B78YLEALGCCWKUSV



RODOLFO REY BERMUDEZ
NOTARIO 38 (E) DE BOGOTÁ

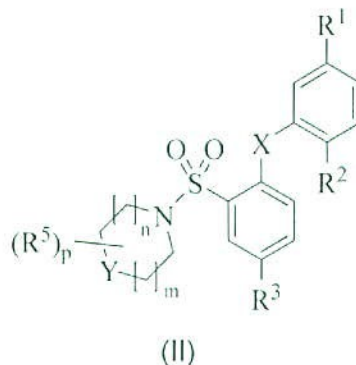


12m
Castillo
6ra

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de la Fórmula II:



o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde:

R^1 and R^2 cada uno son independientemente flúor, cloro o metilo;

R^3 es ciano o nitro;

R^5 es metilo, oxo, o metoxycarbonilo;

X es O o S;

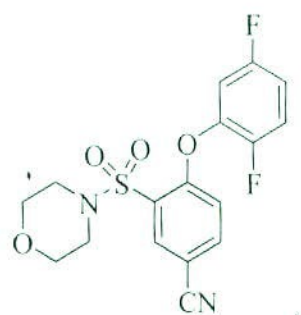
Y es $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$;

m es un número entero de 1;

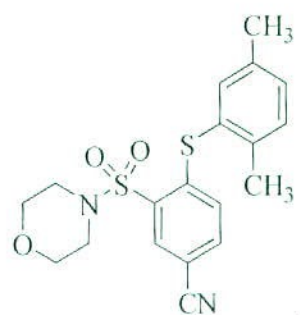
n es un número entero de 1 o 2; y;

p es un número entero de 0, 1, o 2;

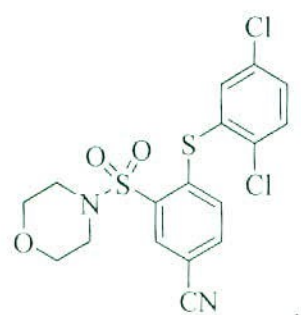
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 son flúor.
3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 and R^2 son cloro.
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 and R^2 son metilo.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde X es O.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde X es S.
7. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de :



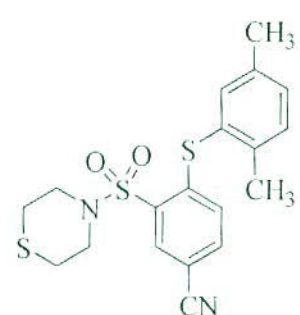
58



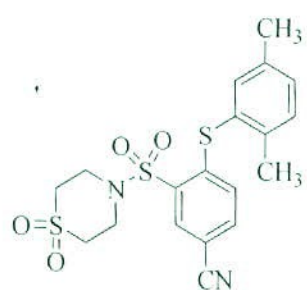
71



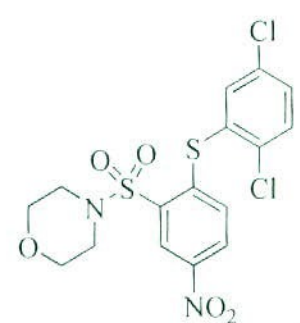
82



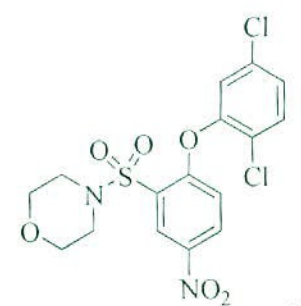
85



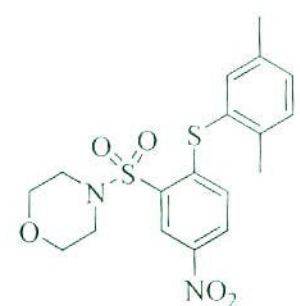
86



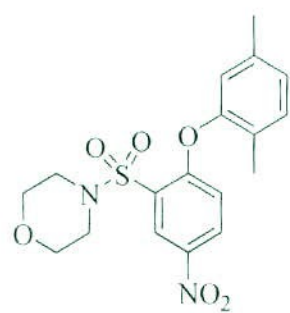
110



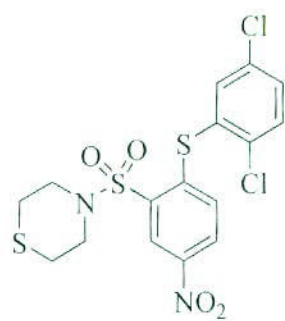
111



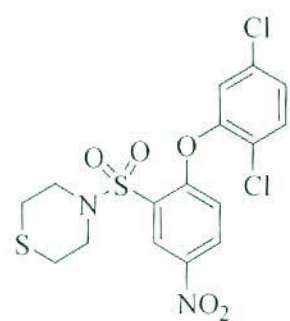
112



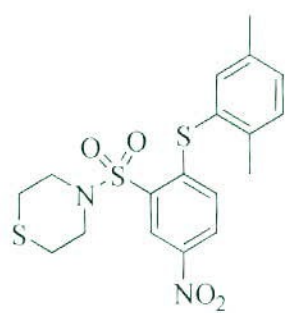
113



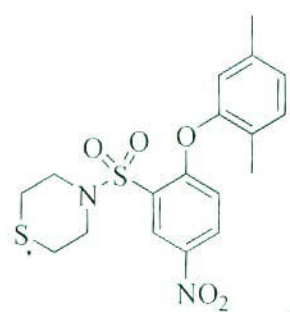
114



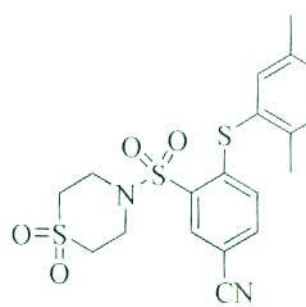
115



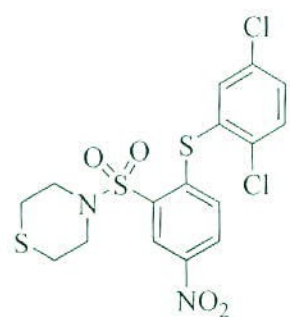
116



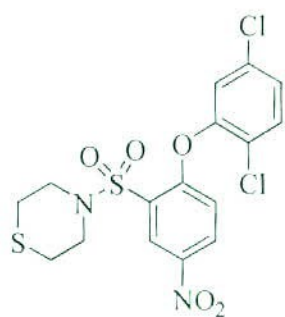
117



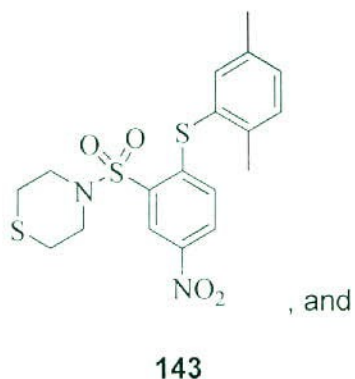
140



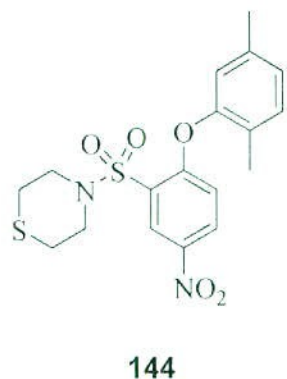
141



142



, and



y enantiómeros, mezclas de enantiómeros, mezclas de dos o más diastereómeros, tautómeros, y mezclas de dos o más tautómeros de los mismos; y sales, solvatos, hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto es una sal de clorhidrato.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos; y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, además comprende un segundo agente terapéutico.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 o 10, en donde la composición se formula para la administración de dosis sencilla.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la composición se formula en forma de dosis oral, parenteral, o intravenosa.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la forma de dosis oral es una tableta o cápsula.
14. Un método para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de trastorno, enfermedad o padecimiento mediados por CCR3 en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la

composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13.

15. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento relacionado con eosinófilo en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13.

16. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento relacionado con basófilo en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13.

17. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento relacionado con mastocito en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13.

18. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en donde el trastorno, enfermedad o padecimiento se selecciona del grupo que consiste de asma, asma alérgico, asma inducido por ejercicio, rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, hipersensibilidad por contacto, dermatitis por contacto, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias por alimentos, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, mastocitosis,

síndrome de hiper IgE, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basofílica, urticaria crónica, leucocitosis basofílica, psoriasis, eczema, COPD (trastorno pulmonar obstructivo crónico), artritis, artritis reumatoide, artritis de la psoriasis, osteoartritis y trastornos cardiovasculares.

20. El método de la reivindicación 19, en donde el trastorno, enfermedad o padecimiento es asma, asma inducido por ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva o conjuntivitis alérgica.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, en donde el compuesto se administra oral, parenteral, o tópicamente.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, en donde el compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.

23. Un método para modular la actividad CCR3, que comprende poner en contacto, un receptor CCR3 con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13.

Medicinal Chemistry

Second Edition

Gareth Thomas

University of Portsmouth



John Wiley & Sons, Ltd

Copyright © 2007 John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester,
West Sussex PO19 8SQ, England

Telephone (+44) 1243 779777

Email (for orders and customer service enquiries): cs-books@wiley.co.uk
Visit our Home Page on www.wileyeurope.com or www.wiley.com

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, electronic, mechanical, photocopying, recording, scanning or otherwise, except under the terms of the Copyright, Designs and Patents Act 1988 or under the terms of a licence issued by the Copyright Licensing Agency Ltd, 90 Tottenham Court Road, London W1T 4LP, UK, without the permission in writing of the Publisher. Requests to the Publisher should be addressed to the Permissions Department, John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, England, or emailed to permreq@wiley.co.uk, or faxed to (+44) 1243 770620.

Designations used by companies to distinguish their products are often claimed as trademarks. All brand names and product names used in this book are trade names, service marks, trademarks or registered trademarks of their respective owners. The Publisher is not associated with any product or vendor mentioned in this book.

This publication is designed to provide accurate and authoritative information in regard to the subject matter covered. It is sold on the understanding that the Publisher is not engaged in rendering professional services. If professional advice or other expert assistance is required, the services of a competent professional should be sought.

Other Wiley Editorial Offices

John Wiley & Sons Inc., 111 River Street, Hoboken, NJ 07030, USA

Jossey-Bass, 989 Market Street, San Francisco, CA 94103-1741, USA

Wiley-VCH Verlag GmbH, Boschstr. 12, D-69469 Weinheim, Germany

John Wiley & Sons Australia Ltd, 33 Park Road, Milton, Queensland 4064, Australia

John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd, 2 Clementi Loop #02-01, Jin Xing Distripark, Singapore 129809

John Wiley & Sons Canada Ltd, 6045 Freemont Blvd, Mississauga, Ontario, L5R 4J3

Wiley also publishes its books in a variety of electronic formats. Some content that appears in print may not be available in electronic books.

Anniversary Logo Design: Richard J. Pacifico

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Thomas, Gareth, Dr.

Medicinal chemistry : an introduction / Gareth Thomas. – 2nd ed.
p. ; cm.

Includes bibliographical references and index.

ISBN 978-0-470-02597-0 (cloth : alk. paper) – ISBN 978-0-470-02598-7 (pbk. : alk. paper)

1. Pharmaceutical chemistry. I. Title.

[DNLM: 1. Chemistry, Pharmaceutical. 2. Drug Design. 3. Drug Evaluation. 4. Pharmacokinetics. QV 744

T4567m 2007]

RS403.T447 2007

615'.19–dc22

2007026412

British Library Cataloguing in Publication Data

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

ISBN 978-0-470-02597-0 (HB)

978-0-470-02598-7 (PB)

Typeset in 10.5/13pt Times Roman by Thomson Digital

Printed and bound in Great Britain by Antony Rowe Ltd., Chippenham, Wiltshire

This book is printed on acid-free paper responsibly manufactured from sustainable forestry in which at least two trees are planted for each one used for paper production.

and for bases BH dissociating to $B + H^+$:

$$\text{Log}(P/D - 1) = pK_a - \text{pH} \quad (3.11)$$

These equations allow the calculation of the effective lipophilicity of a compound at any pH provided that the pK_a and the value of P are known for the same solvent system. Distribution coefficients are normally used as $\log D$ values, a large number of which are available from databases (see sections 3.7.4 and 4.10).

3.7.3 Electronic parameters

The distribution of the electrons in a drug molecule will have a considerable influence on the distribution and activity of a drug. In order to reach its target a drug normally has to pass through a number of biological membranes (see section 7.3). As a general rule, non-polar and polar drugs in their unionised form are usually more readily transported through membranes than polar drugs and drugs in their ionised forms (see section 7.3.3). Furthermore, once the drug reaches its target site the distribution of electrons in its structure will control the type of bonds it forms with that target (see section 8.2), which in turn affects its biological activity. In other words, the electron distribution in a drug molecule will have an effect on how strongly that drug binds to its target site, which in turn affects its activity.

One of the attempts to quantify the electronic effects of groups on the physicochemical properties of compounds was made by Hammett in 1940. He introduced his *substitution constant* (σ) in order to predict the values of equilibrium and rate constants. This constant is now extensively used as a parameter for the electronic effects of the structure of a drug on its activity.

The Hammett constant (σ)

The distribution of electrons within a molecule depends on the nature of the electron withdrawing and donating groups found in that structure. For example, benzoic acid is weakly ionised in water:



Substitution of a ring hydrogen by an electron withdrawing substituent (X), such as a nitro group, will weaken the O-H bond of the carboxyl group and stabilise the carboxylate anion (Fig. 3.11). This will move the equilibrium to the right which means that the substituted compound is a stronger acid than benzoic acid ($K_x > K$). It also means that at equilibrium more of the nitrobenzoic acid will exist as anions, which could make its transfer through membranes more difficult than that of the weaker lessionised benzoic acid. Conversely, the introduction of an electron donor substituent (X) such as a methyl group into the ring strengthens the acidic O-H group and reduces the stability of the carboxylate anion. This

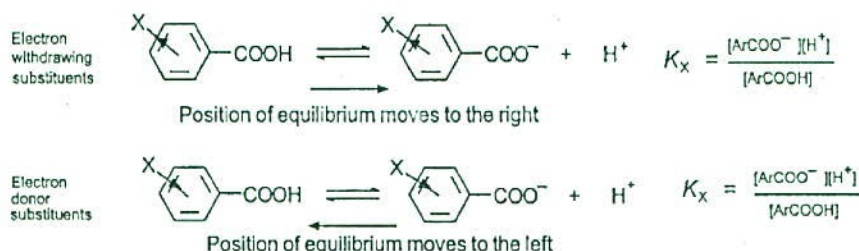


Figure 3.11 The effect of electron withdrawing and donor groups on the position of equilibrium of substituted benzoic acids

moves the equilibrium to the left, which means that the compound is a weaker acid than benzoic acid ($K > K_x$). This in turn means that it has fewer anions in solution at equilibrium than benzoic acid and so could pass through membranes more easily than benzoic acid. In addition to the effect that changes in the electron distribution have on transfer through membranes, they will also have an effect on the binding of these acids to a target site. These observations show that it is possible to use equilibrium constants to compare the electron distributions of *structurally similar groups of compounds*.

Hammett used equilibrium constants to study the relationship between the structure of aromatic acids and acid strength. In the course of this study he calculated constants, which are now known as *Hammett substituent constants* (σ_x) or simply *Hammett constants*, for a variety of ring substituents (X) of benzoic acid, using this acid as the comparative reference standard (Table 3.6). These constants are related to the type and extent of the electron distribution in these aromatic acids and as a result are now used as electron distribution parameters in QSAR studies.

Table 3.6 Examples of the different electronic substitution constants used in QSAR studies. Inductive substituent constants (σ_I) represent the contribution the inductive effect makes to Hammett constants and can be used for aliphatic compounds. Taft substitution constants (σ^*) refer to aliphatic substituents and use the 2-methyl derivative of ethanoic acid (propanoic acid) as the reference point. The Swain-Lupton constants represent the contributions due to the inductive (F) and mesomeric or resonance (R) components of Hammett constants. Reproduced with permission from H.J. Smith and H. Williams, *An Introduction to the Principles of Drug Design and Action*, 3rd edn, table 5.3, 1998, Harwood Academic Publishers

Substituent	Hammett constants		Inductive constant σ_I	Taft constant σ^*	Swain-Lupton constants	
	σ_m	σ_p			F	R
-H	0.00	0.00	0.00	0.49	0.00	0.00
-CH ₃	-0.07	-0.17	-0.05	0.00	0.04	-0.13
-C ₂ H ₅	-0.07	-0.15	-0.05	-0.10	-0.05	-0.10
-Ph	0.06	-0.01	0.10	0.60	0.08	-0.08
-OH	0.12	-0.37	0.25	-	0.29	-0.64
-Cl	0.37	0.23	0.47	-	0.41	-0.15
-NO ₂	0.71	0.78	-	-	0.67	0.16

Hammett constants (σ_X) are defined as:

$$\sigma_X = \log \frac{K_X}{K} \quad (3.12)$$

that is:

$$\sigma_X = \log K_X - \log K \quad (3.13)$$

and so, as $pK_a = -\log K_a$:

$$\sigma_X = pK - pK_X \quad (3.14)$$

A negative value for σ_X indicates that the substituent is acting as an electron donor group since $K \gg K_X$. Conversely, a positive value for σ_X shows that the substituent is acting as an electron withdrawing group as $K < K_X$. The value of σ_X varies with the position of the substituent in the molecule. Consequently, this position is usually indicated by the use of the subscripts *o*, *m* and *p*. Where a substituent has opposite signs depending on its position on the ring it means that in one case it is acting as an electron donor and in the other as an electron withdrawing group. This is possible because the Hammett constant includes both the inductive and mesomeric (resonance) contributions to the electron distribution. For example, the σ_m Hammett constant for the methoxy group of *m*-methoxybenzoic acid is 0.12 whilst for *p*-methoxybenzoic acid it is -0.27 . In the former case the electronic distribution is dominated by the inductive (I or F) contribution whilst in the latter case it is controlled by the mesomeric (M) or resonance (R) effect (Fig. 3.12).

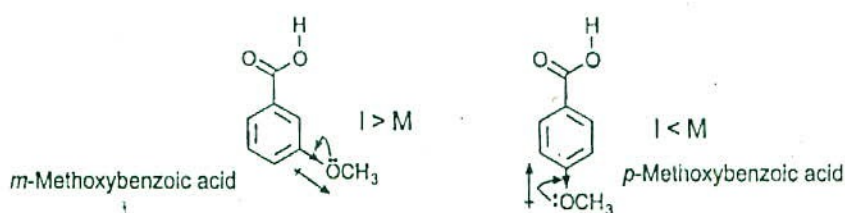


Figure 3.12 The inductive and mesomeric effects of *m*-methoxybenzoic and *p*-methoxybenzoic acids

Hammett postulated that the σ values calculated for the ring substituents of a series of benzoic acids could also be valid for those ring substituents in a different series of similar aromatic compounds. This relationship has been found to be in good agreement for the *meta* and *para* substituents of a wide variety of aromatic compounds but not for their *ortho* substituents. The latter is believed to be due to steric hindrance and other effects, such as intramolecular hydrogen bonding, playing a significant part in the ionisations of compounds with *ortho* substituents. Hammett substitution constants also suffer from the disadvantage that they only apply to substituents directly attached to a benzene ring. Consequently, a number of

other electronic constants (Table 3.6) have been introduced and used in QSAR studies in a similar manner to the Hammett constants. However, Hammett substitution constants are probably still one of the most widely used electronic parameters for QSAR studies.

Attempts to relate biological activity to the values of Hammett substitution and similar constants have been largely unsuccessful since electron distribution is not the only factor involved (see section 3.7). However, a successful attempt to relate biological activity to structure using Hammett constants was the investigation by Fukata and Metcalf into the effectiveness of diethyl aryl phosphates for killing fruit flies. This investigation showed that the activity of these compounds is dependent only on electron distribution factors. Their results may be expressed by the relationship:

$$\text{Log}(1/C) = 2.282\sigma - 0.348 \quad (3.15)$$



This equation shows that the greater the positive value for σ , the greater the biological activity of the analogue. This type of knowledge enables one to predict the activities of analogues and synthesise the most promising rather than spend a considerable amount of time synthesising and testing all the possible analogues.

3.7.4 Steric parameters

In order for a drug to bind effectively to its target site the dimensions of the pharmacophore of the drug must be complementary to those of the target site (see sections 8.2. and 9.3). The Taft steric parameter (E_s) was the first attempt to show the relationship between a measurable parameter related to the shape and size (bulk) of a drug and the dimensions of the target site and a drug's activity. This has been followed by Charton's steric parameter (ν), Verloop's steric parameters and the molar refractivity (MR), amongst others. The most used of these additional parameters is probably the molar refractivity. However, in all cases the required parameter is calculated for a set of related analogues and correlated with their activity using a suitable statistical method such as regression analysis (see section 3.7.1). The results of individual investigations have shown varying degrees of success in relating the biological activity to the parameter. This is probably because little is known about the finer details of the three-dimensional structures of the target sites.

The Taft steric parameter (E_s)

Taft in 1956 used the relative rate constants of the acid-catalysed hydrolysis of α -substituted methyl ethanoates (Fig. 3.13) to define his steric parameter because it had been

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

20



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0076935

Bogotá D.C., Julio 09 de 2015 - 15:20:06

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	735695100	09/07/2015	680.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	735696393	09/07/2015	856.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
13 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	416.000.00
			\$416.000.00

=====

SON: **CUATROCIENTOS DIECISEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159339- -00015-0000

Fecha: 2015-07-09 15:46:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11. PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 412 REPOSPRESRECU Folios: 21

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 9 de 2015 - 15:20:10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

21



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0076938

Bogotá D.C., Julio 09 de 2015 - 15:20:06

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	735695100	09/07/2015	680.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	735696393	09/07/2015	856.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		132.000.00	132.000.00
				\$132.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159339-00015-0000

Fecha 2015-07-09 15:46:50 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 412 REPOSPRESRECU Folios: 21

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 9 de 2015 - 15:20:10