

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-12413- -4	FECHA: 2013-05-27 13:59:03
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Asunto: Radicación: 12-12413- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 9655
 Folios: 5

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/044585				
Fecha de Presentación Internacional	05/08/2010				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N°12-012413-00000-00000	27/Enero/2012
Reivindicaciones:	Radicado N°12-012413-00000-00000	27/Enero/2012
Prioridad:	US 61/232,232	07/Agosto /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

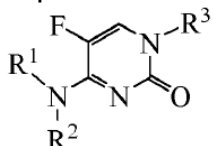
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Para el caso de la presente solicitud, al verificar la tasa pagada, todo el ultimo capitulo reivindicatorio presentado se tendrá en cuenta para realizar el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “Derivados de 5-fluoro-2-oxopirimidina-1(2H)-carboxilato”.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de desarrollar compuestos fungicidas que puedan tener mejor desempeño, sean más fáciles de utilizar y un menor costo.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto



de la fórmula I (I) donde los radicales están debidamente definidos (Págs. 1 – 5, radicado N°12-0124131-00000-00000) como fungicidas.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 339/002.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El método de la reivindicación 4 corresponde al uso del compuesto de fórmula I, mencionado en la reivindicación 1 para control y prevención de ataque fúngico en una planta. Es evidente que la llamada etapa de “aplicar una cantidad fungicidamente efectiva de...los compuestos de formula I...” corresponde a la forma de usar los compuestos de fórmula I, aunque en su preámbulo se reclame como método. Se le aclara al solicitante que un método cuya única etapa corresponde a una aplicación, dicha aplicación es un uso.

Por lo tanto dicho método no es patentable de acuerdo con el artículo 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no se encuentra debidamente soportadas en la descripción puesto que en las realizaciones preferidas hace referencia aparentemente a la preparación y actividad de los compuestos mencionados en la tabla 1, puesto que no se ilustra allí todos los ejemplos soportados, lo cual no evidencia la actividad de todos los compuestos sino que se hace una generalización de manera especulativa.

Se sugiere restringir la solicitud a una razonable cantidad de acuerdo al tipo de compuestos que ha sido sintetizado y probado, es decir, que se encuentran debidamente soportados en el capítulo descriptivo. Teniendo en cuenta la descripción en los ejemplos se encuentra:

Tabla 1. Ejemplos de los compuestos soportados

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
R ¹	H, CH ₃
R ²	H, CH ₃
R ¹ y R ² forman	
R ³	

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados

El solicitante debe definir específicamente la materia y el alcance de la invención a través de las características técnicas esenciales que se encuentren enteramente soportadas en la descripción

En la reivindicación 1 menciona la expresión: “opcionalmente” precediendo una característica por lo tanto no es concisa, porque hace opcional a las características y no permite delimitar el alcance de la reivindicación.

La reivindicación 1 no es concisa, porque presenta una excesiva complejidad puesto que cada uno de los radicales abarca una cantidad excesiva de definiciones de las cuales no existe una gran proporción que muestre actividad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

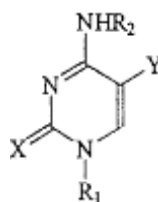
La reivindicación 2 hace referencia a una composición pero no se mencionan los componentes y las proporciones de los mismos, por lo tanto se sugiere mencionar cuales son los componentes y sus proporciones. Además no se encuentra debidamente sustentada puesto que en las realizaciones preferidas no se menciona la actividad de dichas composiciones con sus respectivas proporciones.

La reivindicación 3 no es clara puesto que menciona el tipo de hongos para los cuales se emplea la composición, lo cual no representa una característica esencial de la composición, además sería el uso de la composición al mencionar en que hongos se emplea. Se le recuerda la solicitante que una reivindicación está definida por los componentes y proporciones,

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, Agosto 07 de 2009 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

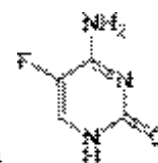
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	EP0877022	“Synthesis of the sulfonylpyrimidine derivatives with anticancer activity”	11/Noviembre/1998
D2	US3368938	“Controlling fungi with 5-fluorocytosine”	13/Febrero/1968



El documento D1^[1] divulga unos compuestos de fórmula II, donde X es O o S; Y es F, Cl, Br, entre otros; R¹ es -SO₂-R⁶, donde R⁶ es alquil C₁-C₃, haloalquil C₁-C₃, entre otros, con actividad biológica (Pág. 3, línea 56 a Pág. 5, línea 42).

¹URL: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19981111&CC=EP&NR=0877022)

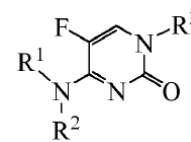
[DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19981111&CC=EP&NR=0877022](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19981111&CC=EP&NR=0877022)
[A1&KC=A1](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19981111&CC=EP&NR=0877022)



El documento D2^[2] divulga composiciones que contienen compuestos 5-fluorocitosina poseen una actividad anti-fúngica y que son empleadas en el control de hongos en plantas. (Col 1, líneas 16 – 20, 23 – 25, 58 – 60; Col. 4, líneas 34 - 43)

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

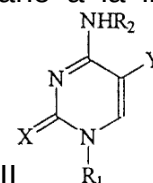


La **reivindicación 1** consiste en un compuesto de la fórmula general I, donde los sustituyentes R¹, R² y R³ están debidamente definidos (Rad. N° 12-012413. Págs. 44 – 47)

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

Características esenciales	D1	D2
 Compuesto de fórmula I	 Compuesto de fórmula II (Pág. 3, línea 56 a Pág. 5, línea 42), donde X es O o S	 5-fluorocitosina
F	Y: F, Cl, Br, entre otros	F
R ¹ : H, alquilo C ₁ -C ₆ , opcionalmente sustituido con R ⁴ ; alquenilo C ₁ -C ₆ , opcionalmente sustituido con R ⁴ ; fenilo o bencilo, sustituido; C(=O)R ⁸ ; C(=O)OR ⁸ ; S(O) ₂ R ⁸ , entre otros, donde R ⁴ es halógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , entre otros; R ⁸ es H, alquilo C ₁ -C ₆ , alquenilo C ₂ -C ₆ , entre otros	H	H
R ² : H, alquilo C ₁ -C ₆ opcionalmente sustituido con R ⁴ , donde R ⁴ es halógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , entre otros	H	H
R ³ : -C(=O)OR ⁸ , -C(=S)OR ⁸ , donde R ⁸ es H, alquilo C ₁ -C ₆ , alquenilo C ₂ -C ₆ , entre otros	R ¹ : -SO ₂ -R ⁶ , donde R ⁶ es alquil C ₁ -C ₃ , haloalquil C ₁ -C ₃ , entre otros	H

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención



definida en la reivindicación 1, divulga unos compuestos de fórmula II, donde X es O o S; Y es F, Cl, Br, entre otros; R¹ es -SO₂-R⁶, donde R⁶ es alquil C₁-C₃, haloalquil C₁-C₃, entre otros, con actividad biológica (Pág. 3, línea 56 a Pág. 5, línea 42).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en el radical R3 es -C(=O)OR⁸ (carbonilo), -C(=S)OR⁸ (tiona), mientras que en D1 es -SO₂-R (sulfonilo).

El efecto que lograría las diferencias antes mencionada en el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, en cuanto a su acción como fungicida, no puede ser determinado toda vez que no existe alguna evidencia que indique que dichas diferencias estructurales, otorgan al compuesto ahora reivindicado una ventaja técnica sobre los

²URL: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19680213&CC=US&NR=3368938A&KC=A)

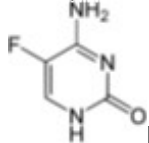
DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19680213&CC=US&NR=3368938A&KC=A

compuestos ya conocidos en la anterioridad D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en plantear una alternativa a los compuestos de fórmula I conocidos según D1 para que sea más eficiente su actividad como fungicida.

Además el hecho de colocar un carbonilo en lugar de un sulfonilo, es predecible puesto que es un caso de bioisosterismo y los bioisosteros son sustituyentes o grupos que tienen propiedades químicas o físicas similares y lo cual produce propiedades biológicas similares³, por lo tanto se esperaría tener la misma actividad con el carbonilo al cambiarlo por el sulfonilo ya divulgado.

Sin embargo compuestos con un anillo de pirimidona como anillo central del componente ya están divulgados en D2, el cual divulga que compuestos 5-fluorocitosina



poseen una actividad anti-fúngica y que son empleadas en el control de hongos en plantas (Col 1, líneas 16 – 20)

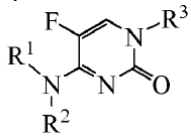
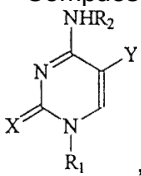
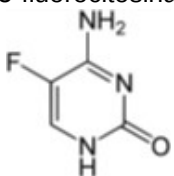
Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, la personas de nivel medio versada en la materia derivara de manera obvia los compuestos descritos en la reivindicación 1 de la presente invención a partir de las enseñanzas del documento D1, del hecho de saber los grupos que pueden ser bioisosteros del carbonilo, y de incluir el hecho que ya es conocido que el anillo central mencionado en D2 del compuesto del solicitante actúa como fungicida, por lo tanto las diferencias se limitan a variaciones en uno de los sustituyentes, manteniendo el anillo central de la estructura, sin que ese hecho confiera una mayor acción como fungicidas.

Conclusión:

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

La **reivindicación 2** consiste en una composición para el control de un patógeno fúngico está debidamente definida (Rad. N° 12-012413. Pág. 47)

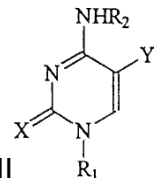
Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición que comprende:		Composición que tiene como ingrediente activo:
Compuesto de fórmula I 	Compuesto de fórmula II  , donde X es O o S	5-fluorocitosina 
F	Y: F, Cl, Br, entre otros	F
R¹: H, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con R⁴; alquenilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con R⁴; fenilo o bencilo, sustituido; C(=O)R⁸; C(=O)OR⁸; S(O)₂R⁸, entre otros, donde R⁴ es halógeno, alquilo C₁-C₆, entre otros; R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, entre otros	H	H
R²: H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R⁴, donde R⁴ es halógeno, alquilo C₁-C₆, entre otros	H	H

³Richard Silverman, The organic Chemistry of drug design and drug action. Second edition, Elsevier Academic Press, p 29 – 34

R ³ : -C(=O)OR ⁸ , -C(=S)OR ⁸ , donde R ⁸ es H, alquilo C ₁ -C ₆ , alquenilo C ₂ -C ₆ , entre otros	R ¹ : -SO ₂ -R ⁶ , donde R ⁶ es alquil C ₁ -C ₃ , haloalquil C ₁ -C ₃ , entre otros	H
Y un material fitológicamente aceptable	No se menciona	Disuelto en un solvente o solución

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención



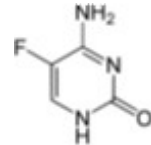
definida en la reivindicación 1, divulga unos compuestos de fórmula II , donde X es O o S; Y es F, Cl, Br, entre otros; R¹ es -SO₂-R⁶, donde R⁶ es alquil C₁-C₃, haloalquil C₁-C₃, entre otros, con actividad biológica (Pág. 3, línea 56 a Pág. 5, línea 42).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 2 y el compuesto de D1 consiste en que el documento D1 no se menciona que el compuesto esté presente en una composición.

El efecto que lograría las diferencias antes mencionada en la composición de la reivindicación 2, en cuanto a su acción como fungicida, no puede ser determinado toda vez que no existe alguna evidencia que indique que el hecho de no mencionar que los compuestos pueden estar presentes en una composición, otorgan a la composición ahora reivindicada una ventaja técnica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en plantear una alternativa a la forma de emplear o mezclar los compuestos de fórmula I conocidos según D1 para que sea más eficiente su actividad como fungicida.

Sin embargo compuestos con un anillo de pirimidona como anillo central del componente activo de una composición ya está divulgado en D2, el cual divulga que



composiciones que contienen compuestos 5-fluorocitosina poseen una actividad anti-fúngica y que son empleadas en el control de hongos en plantas (Col 1, líneas 16 – 20, 23 – 25, 58 – 60). Además que para que los compuestos 5-fluororcitosina sean empleados en la agricultura puede ser disuelto o suspendido en un solvente adecuado (Col. 4, líneas 34 - 43)

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, la personas de nivel medio versada en la materia derivara de manera obvia la composición descrita en la reivindicación 2 de la presente invención incluyendo el hecho de que compuestos del tipo 5-fluorocitosina sean empleados en composiciones de D2 en D1 para llegar así a la composición de la reivindicación 2 de la solicitud, sin que ese hecho confiera una mayor acción como fungicidas. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 2 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP0877022	1	Nivel Inventivo
D2	US3368938	1 a 3	Nivel Inventivo

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

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

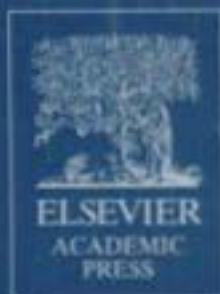
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

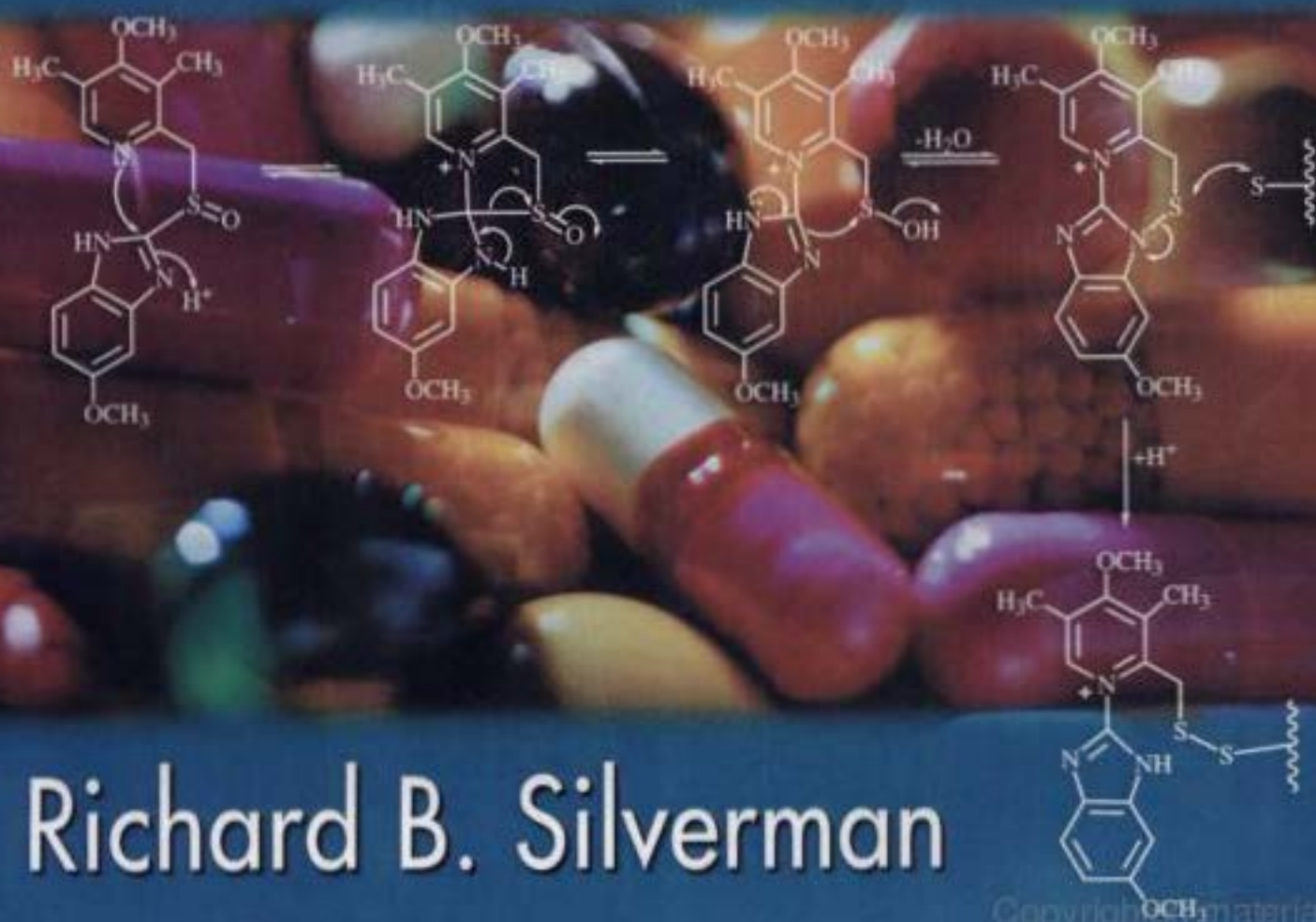
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-06-04

Elaboró: Mayra Alejandra Quintero
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo



The ORGANIC CHEMISTRY of DRUG DESIGN and DRUG ACTION

Second Edition



Richard B. Silverman

Hidden page

Hidden page

Hidden page

The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action

Second Edition

Richard B. Silverman
Northwestern University
Department of Chemistry
Evanston, Illinois



ELSEVIER
ACADEMIC
PRESS

Amsterdam • Boston • Heidelberg • London • New York • Oxford
Paris • San Diego • San Francisco • Singapore • Sydney • Tokyo

Senior Publishing Editor Jeremy Hayhurst
Project Manager Simon Crump
Editorial Assistant Desiree Marr
Marketing Manager Linda Beattie
Cover Design Eric DeCicco
Composition Newgen Imaging Systems (P) Ltd
Printer Maple-Vail Book Manufacturing Group

Elsevier Academic Press
200 Wheeler Road, Burlington, MA 01803, USA
525 B Street, Suite 1900, San Diego, California 92101-4495, USA
84 Theobald's Road, London WC1X 8RR, UK

This book is printed on acid-free paper. ©

Copyright © 2004, Elsevier Inc. All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

Permissions may be sought directly from Elsevier's Science & Technology Rights Department in Oxford, UK: phone: (+44) 1865 843830, fax: (+44) 1865 853333, e-mail: permissions@elsevier.com.uk. You may also complete your request on-line via the Elsevier homepage (<http://elsevier.com>), by selecting "Customer Support" and then "Obtaining Permissions."

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data
Application submitted

British Library Cataloguing in Publication Data
A catalogue record for this book is available from the British Library

ISBN: 0-12-643732-7

For all information on all Academic Press publications
visit our Web site at www.academicpressbooks.com

Printed in the United States of America

03 04 05 06 07 08 9 8 7 6 5 4 3 2 1

TABLE 2.2 ► Classical Isosteres

1. Univalent atoms and groups				
a.	CH ₃	NH ₂	OH	F Cl
b.	Cl	PH ₂	SH	
c.	Br	<i>i</i> -Pr		
d.	I	<i>t</i> -Bu		
2. Bivalent atoms and groups				
a.	—CH ₂ —	—NH—	—O—	—S— —Se—
b.	—COCH ₂ R	—CONHR	—CO ₂ R	—COSR
3. Trivalent atoms and groups				
a.	—CH=	—N=		
b.	—P=	—As=		
4. Tetravalent atoms				
a.				
b.				
5. Ring equivalent				
a.	—CH=CH—	—S—	(e.g., benzene, thiophene)	
b.	—CH=	—N=	(e.g., benzene, pyridine)	
c.	—O—	—S—	—CH ₂ — —NH—	(e.g., tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, cyclopentane, pyrrolidine)

and vomiting) activity is greatly enhanced. In this case, however, an additional methylamino group is also added, which may have an effect in changing the activity.

E.4 Bioisosterism

Bioisosteres are substituents or groups that have chemical or physical similarities, and which produce broadly similar biological properties.^[54] Bioisosterism is an important lead modification approach that has been shown to be useful to attenuate toxicity or to modify the activity of a lead, and may have a significant role in the alteration of pharmacokinetics of a lead. There are classical isosteres^[55,56] and nonclassical isosteres.^[57] In 1925 Grimm^[58] formulated the *hydride displacement law* to describe similarities between groups that have the same number of valence electrons, but may have a different number of atoms. Erlenmeyer^[59] later redefined isosteres as atoms, ions, or molecules in which the peripheral layers of electrons can be considered to be identical. These two definitions describe *classical isosteres*; examples are shown in Table 2.2. *Nonclassical bioisosteres* do not have the same number of atoms and do not fit the steric and electronic rules of the classical isosteres, but do produce similar biological activity. Examples of these are shown in Table 2.3. Ring-chain transformations also can be considered to be isosteric interchanges. There are hundreds of examples of compounds that differ by a bioisosteric interchange;^[60] some examples are shown in Table 2.4.

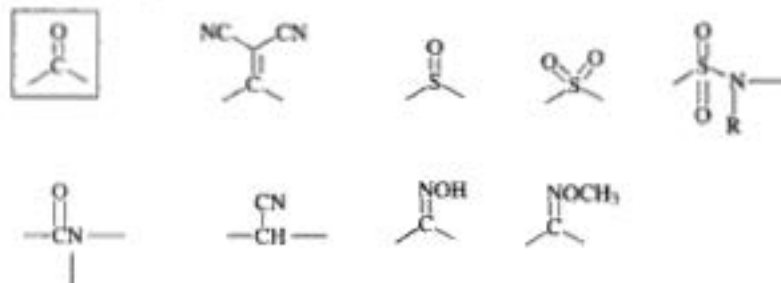
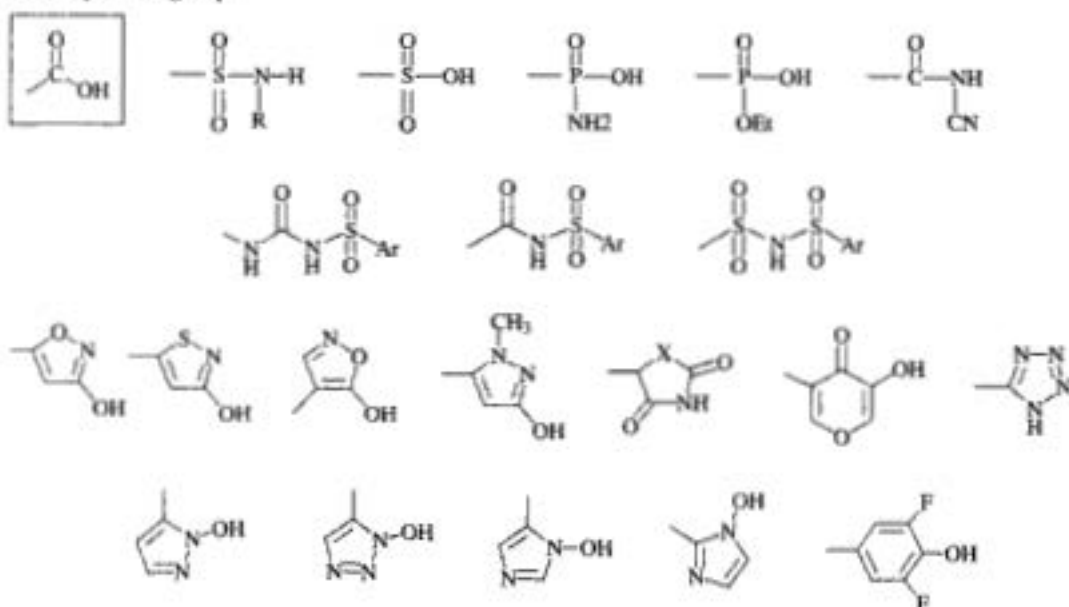
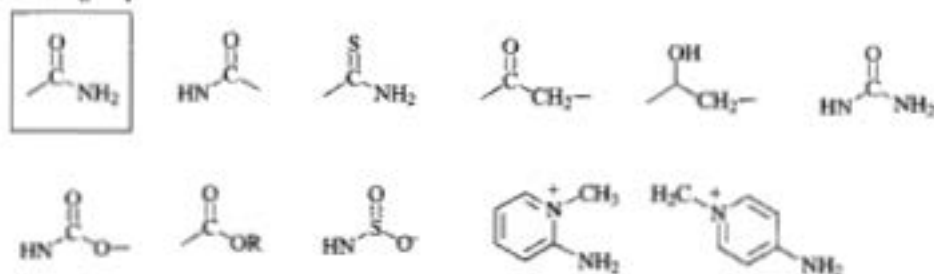
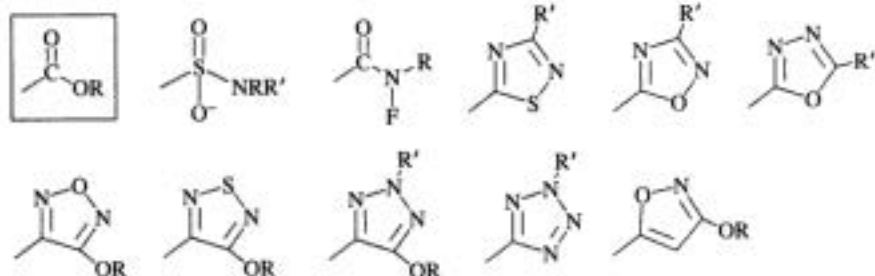
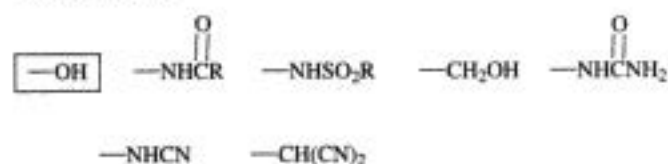
TABLE 2.3 ▶ Nonclassical Isosteres**Carbonyl group****Carboxylic acid group****Amide group**

TABLE 2.3 ► Continued

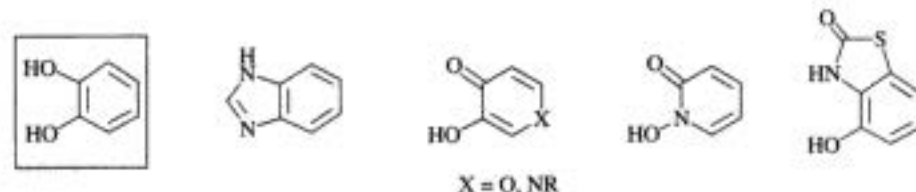
Ester group



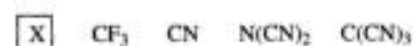
Hydroxyl group



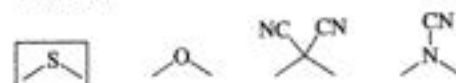
Catechol



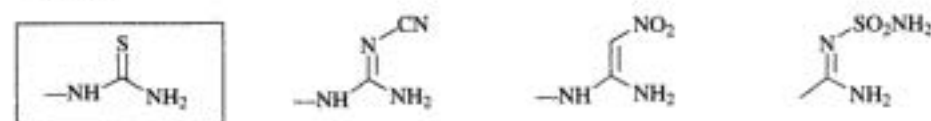
Halogen



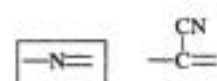
Thioether



Thiourea



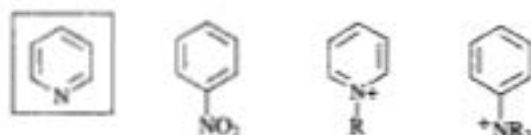
Azomethine



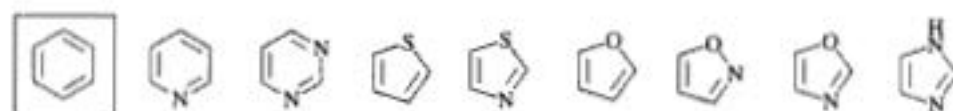
Continued

TABLE 2.3 ► Continued

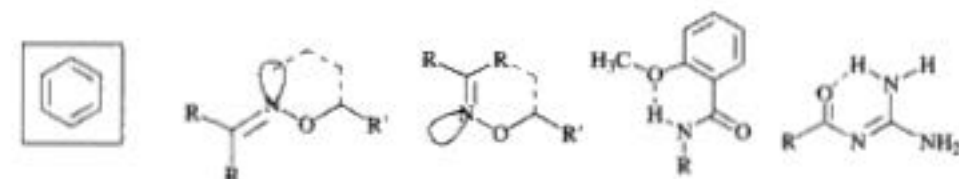
Pyridine



Benzene



Ring equivalents



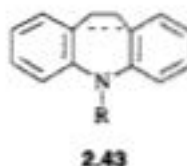
Spacer group



Hydrogen



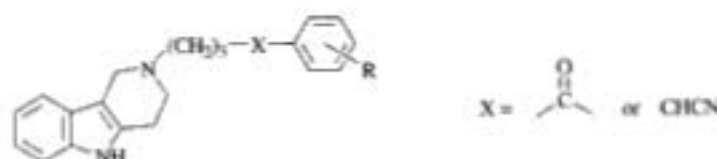
Bioisosterism, however, also can lead to changes in activity or potency. For example, if the sulfur atom of the phenothiazine neuroleptic drugs (**2.40**) is replaced by $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ bioisosteres, then dibenzazepine antidepressant drugs (**2.43**) result. A change in enzyme affinity also can be observed. For example, when the thiazolone ring in a series of anti-inflammatory compounds selective for the cyclooxygenase-2 isozyme over the cyclooxygenase-1 isozyme (see Chapter 5, Section 5.5.B.2.b, p. 280) was substituted by an oxazolone ring (i.e., the S was replaced by O), the selectivity for the two isozymes reversed.^[61]



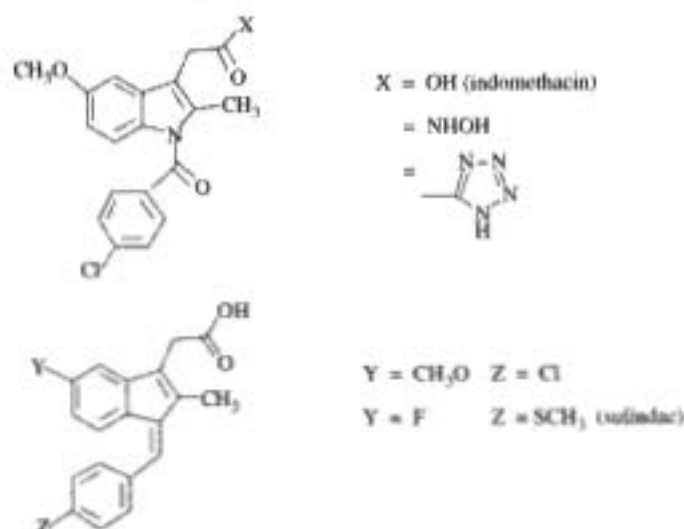
It is actually quite surprising that bioisosterism should be such a successful approach to lead modification. Perusal of Table 2.2, and especially of Table 2.3, makes it clear that in making a bioisosteric replacement, one or more of the following parameters will

TABLE 2.4 ► Examples of Bioisosteric Analogs

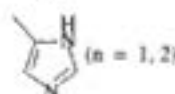
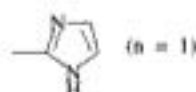
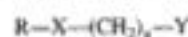
1. Neuroleptics (antipsychotics)



2. Anti-inflammatory agents



3. Antihistamines



change: size, shape, electronic distribution, lipid solubility, water solubility, pK_a , chemical reactivity, and hydrogen bonding. Because a drug must get to the site of action, then interact with it (see Chapter 3), bioisosteric modifications made to a molecule may have one or more of the following effects:

1. **Structural.** If the moiety that is replaced by a bioisostere has a structural role in holding other functionalities in a particular geometry, then size, shape, and hydrogen bonding will be important.

2. *Receptor interactions.* If the moiety replaced is involved in a specific interaction with a receptor or enzyme, then all of the parameters except lipid and water solubility will be important.
3. *Pharmacokinetics.* If the moiety replaced is necessary for absorption, transport, and excretion of the compound, then lipophilicity, hydrophilicity, pK_a , and hydrogen bonding will be important.
4. *Metabolism.* If the moiety replaced is involved in blocking or aiding metabolism, then the chemical reactivity will be important.

It is because of these subtle changes that bioisosterism is effective. This approach allows the medicinal chemist to tinker with only some of the parameters in order to augment the potency, selectivity, and duration of action and to reduce toxicity. Multiple alterations may be necessary to counterbalance effects. For example, if modification of a functionality involved in binding also decreases the lipophilicity of the molecule, thereby reducing its ability to penetrate cell walls and cross other membranes, the molecule can be modified at a different site with a lipophilic group to increase absorption. But where can these bioisosteric replacements be made? A pharmacophore study (Section 2.2.A, p. 17) could have identified those groups on the lead that could be modified without an effect on receptor binding (the scissions that led to little change in potency). Those are the positions that can be safely modified. Modifications of this sort, however, may change the overall molecular shape and result in another activity.

E.5 Combinatorial Chemistry

a. General Aspects

Combinatorial chemistry involves the synthesis or biosynthesis of *chemical libraries* (a family of compounds having a certain base chemical structure) of molecules for the purpose of biological screening, particularly for lead discovery or lead modification.^[62] Typically, these chemical libraries are prepared in a systematic and repetitive way by covalent assembly of *building blocks* (various reactant molecules that build up parts of the overall structure) to give a diverse array of molecules with a common *scaffold* (the parent structure in the family of compounds). The advantage of this methodology is that it is carried out on a solid (polymeric) support, so that isolation and purification of the product of each reaction can be performed by simple filtration and washing (with a variety of solvents) of the polymeric support to which the building blocks have been attached. Because of the insolubility of the polymer, everything not attached to the polymer is removed, which allows the use of excess reagents to drive the synthetic reactions. The disadvantages of this methodology are the difficulty in scaling up the reactions and the sluggishness of reactions. An alternative strategy (*covalent scavenger technology*) is to carry out the reactions in solution with excess reagent, which is then scavenged with a polymeric-supported scavenger after the reaction is completed (Figure 2.4). In this approach, filtration removes the excess reagent attached to the scavenger polymer, leaving the product in solution.^[63] Another approach is to use polymer-supported reagents with solution reactions. To avoid problems of heterogeneous polymer reactions, soluble polyethylene glycol polymers can be used.^[64]

The main differences among the various combinatorial approaches are the solid support used, the methods for assembling the building blocks, the state (immobilized or in solution) and numbers (a fraction of the total library or individual entities) in which the