

00 93167

UD
TE1
CIO

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRAZENECA AB una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio

Suecia

Departamento o Estado

Dirección

S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad

Södertälje

Teléfono 46 8 553 260 00

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre

JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio

Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad

Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

Thomas Elebring; Peter Guzzo; Anders Holmén; Marianne Swanson; Thomas Olsson y Sverker Von Unge. (POTD 181 y 187)

Identificación

El primero, tercero, cuarto, quinto y sexto inventor residen en: AstraZeneca

Dirección

R&D Mölndal S-431 83 Mölndal, Suecia y el Segundo inventor en: Albany

Molecular Research Inc 21 Corporate Circle Albany, New York 12212-5098

Ciudad

Estados Unidos de América

Telefon 46 8 553 2600

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

" NUEVOS ACIDOS AMINOPROPILFOSFINICOS "

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☒

UNION

(33) País SE

(32) Fecha 09-12-99

(31) No. Solicitud 99

SE

09-10-00

Para Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses

a partir de la fecha de la pre

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A

Solicitud

003640-0

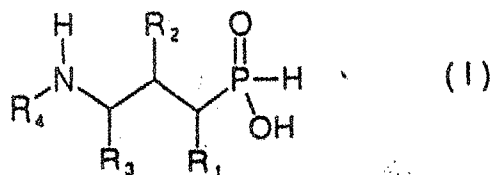
0-8-0

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION
 Novedosos compuestos de la fórmula 1, con la excepción de

Novedosos compuestos de la fórmula 1, con la excepción de

- (i) el racemato de ácido (3-amino-2-hidroxiopropil) fosfínico, y
(ii) ácido (2R/S, 3R)-(3-amino-2-hidroxi-butil)fosfínico

que tienen afinidad con uno o más receptores de GABA_B, así como con sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, así como también con los procesos para su preparación, con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos terapéuticamente activos y el uso de dichos compuestos activos en terapias.



ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C.

Recibo de la tasa respectiva \$608.000.00

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia dela primera solicitud

Traducción oficial

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud:

Nota: Debe presentarse dentro de los cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción Simple

Capítulo descriptivo

Dibujos, planos necesarios

Capítulo reivindicatorio

Tarjeta archivo propietarios según formato

arjeta archivo temático según formato

tracto para publicación según formato

e final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms

Documentos

información sobre la fuente normativa de reciprocidad.

**CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES
NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

~~ANTONIO LLORED A~~

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicación: 00053167 00000200	Folios: 64
Fecha (AMD): 2000-12-06 10:09:27	
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRADO 411 PRESENTADO	
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

NIT

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 73,216
FECHA : NOVIEMBRE 27 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JOSE LLOREDA CAMACHO & COCONSIGNACION		BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3037399	61,614,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

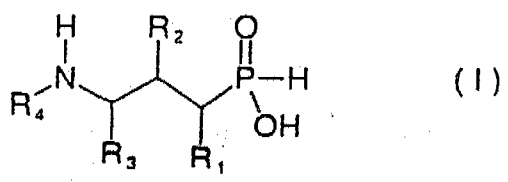
NUEVOS ACIDOS AMINOPROPILFOSFINICOS

Resumen: Objeto y Finalidad de la Invención

Novedosos compuestos de la fórmula I, con la excepción de

- (i) el racemato de ácido (3-amino-2-hidroxipropil) fosfínico, y
- (ii) ácido (2*R*/*S*, 3*R*)-(3-amino-2-hidroxibutil)fosfínico

que tienen afinidad con uno o más receptores de GABA_B, así como con sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, así como también con los procesos para su preparación, con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos terapéuticamente activos y el uso de dichos compuestos activos en terapias.



NUEVOS ACIDOS AMINOPROPILFOSFINICOS

Campo de la Invención

La presente invención está relacionada con compuestos novedosos que tienen afinidad con uno o más receptores de GABA_B, así como con sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables. La invención también está relacionada con los procesos para su preparación, con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos terapéuticamente activos y el uso de dichos compuestos activos en terapias.

Antecedentes y Técnica Anterior

Reflujo

La enfermedad de reflujo gastro-esofágico (GORD) es la enfermedad del tracto gastrointestinal superior que más prevalece. La terapia actual se enfoca en la reducción de la secreción de ácido gástrico o en la reducción de la exposición al ácido esofágico mejorando la limpieza esofágica, la tonificación del esfínter esofágico inferior y el vaciado gástrico. El mecanismo principal que causa el reflujo se ha considerado anteriormente que depende de un esfínter esofágico inferior hipotónico. Sin embargo, investigaciones recientes (p.e. *Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, 517-535*) ha mostrado que la mayoría de los episodios de reflujo ocurren durante relajaciones transientes del esfínter esofágico inferior, aquí referidos como TLOSR, p.e. relajaciones no iniciadas al tragar. También se ha mostrado que la secreción de ácido gástrico usualmente es normal en pacientes con GORD.

Consecuentemente, hay una necesidad por compuestos para reducir la incidencia de TLOSР y por consiguiente prevenir el reflujo.

Se revelan composiciones farmacéuticas que contienen un anestésico local, adaptado para inhibir la relajación del esfínter esófagico inferior en WO 87/04077 y en la US 5,036,057. Recientemente los agonistas del receptor GABA_B han mostrado que inhiben el TLOSР lo que se revela en WO 98/11885.

Agonistas del receptor GABA_B

GABA (ácido 4-aminobutanóico) es un neurotransmisor endógeno en los sistemas nervioso central y periférico. Los receptores para GABA tradicionalmente han sido divididos en subtipos de receptor GABA_A y GABA_B. Los receptores de GABA_A pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados de proteína G. Los agonistas del receptor GABA_B se describen como de utilidad en el tratamiento de desórdenes SNC, tales como relajación muscular en espasticidad espinal, desórdenes cardiovasculares, asma, desórdenes del movimiento intestinal tales como síndrome de intestino irritable (IBS) y como agentes procinéticos y anti- tusivos. Los agonistas del receptor GABA_B también se han revelado como útiles en el tratamiento del vómito (WO 96/11680) y recientemente, como se mencionó anteriormente, en la inhibición de TLOSР (WO 98/11885).

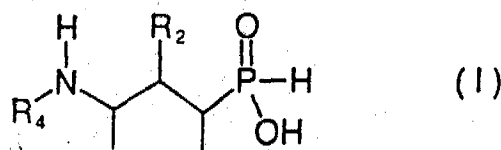
El agonista del receptor de GABA_B más estudiado es baclofen (ácido 4-amino- 3- (clorofenil) butanóico revelado en la patente Suiza No. CH 449,046. El baclofen ha sido usado durante varios años como un agente antiespasmódico. La EP 0356128 describe el uso del compuesto específico (ácido (3- amino propil) metilfosfínico como un potente agonista de receptor de GABA_B en terapia. La EP 0181833 revela ácidos 3-aminopropilfosfínico substituidos que tienen fuertes

afinidades hacia los sitios de receptores de GABA_B. En analogía al baclofen, los compuestos pueden ser usados, por ejemplo, como relajantes musculares. La EP 0399949 revela derivados de ácido (3-aminopropil) metilfosfínico se describen como potentes agonistas del receptor GABA_B. Estos compuestos se declaran útiles como relajantes musculares. La EP 0463969 y la FR 2722192 son ambas solicitudes relacionadas con derivados del ácido 4-aminobutanóico que tienen diferentes sustituyentes heterocíclicos en el carbono 3 de la cadena butilo. Las relaciones estructura-actividad de varios análogos de ácido fosfínico con respecto a sus afinidades al receptor de GABA_B así como su efecto de relajante muscular se discuten en *J. Med. Chem* (1995), 38, 3297-3312. La conclusión en dicho artículo es que se puede lograr una relajación muscular mucho más fuerte con el ácido (S)-enantiómero metilfosfínico que con baclofen y sin la ocurrencia de efectos en el SNC no deseados.

En la literatura los ácidos fosfínico se llaman también ácidos fosfinosos. Estos son dos nombres para los mismos compuestos y pueden usarse indistintamente. Sin embargo, nosotros hemos escogido usar el nombre ácidos fosfínicos para los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Planteamiento de la invención

La presente invención proporciona novedosos compuestos de la fórmula I



en donde

R₁ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno;

R₂ representa hidroxilo, mercapto, halógeno, o un grupo oxo;

R₃ representa hidrógeno o alquilo inferior (opcionalmente sustituido con hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, tioalcoxi inferior o aril);

R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior (opcionalmente sustituido con aril), o aril;

y las sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables,

con las excepciones de:

- i) el racemato de ácido (3-amino-2-hidroxipropil) fosfínico, y
- ii) ácido (2*R*/*S*, 3*R*)-(3-amino-2-hidroxibutil)fosfínico.

En una realización preferida

R₁ representa hidrógeno, un alquilo inferior o halógeno;

R₂ representa halógeno, hidroxilo o un grupo oxo;

R₃ representa hidrógeno; y

R₄ representa hidrógeno;

con excepción del racemato de ácido (3-amino-2-hidroxipropil) fosfínico.

Aún los compuestos más preferidos son ácido (3-amino-2-fluoropropil)fosfínico, ácido (2*R*)-(3-amino-2-fluoropropil)fosfínico, ácido (2*S*)-(3-amino-2-fluoropropil)fosfínico, ácido (3-amino-2-fluoro-1-metilpropil)fosfínico, ácido (3-amino-2-oxopropil)fosfínico, ácido (S)-(3-amino-2-hidroxipropil) fosfínico, ácido (*R*)-(3-amino-2-hidroxipropil) fosfínico y ácido (3-amino-1-fluoro-2-hidroxipropil)fosfínico.

Dentro del alcance de la invención, debe entenderse que cuando R_2 es un grupo oxo el enlace entre R_2 y el carbono es un enlace doble.

Dentro del alcance de la invención, debe entenderse por radicales y compuestos "inferiores", por ejemplo, aquellos que tienen hasta e incluyendo 7, especialmente hasta e incluyendo 4, átomos de carbono. También los términos generales tienen los siguientes significados:

Alquilo inferior es, por ejemplo, alquilo C_1-C_4 , tal como metil, etil, n-propil o n-butil, también isopropil, isobutil, secundario butil o terciario butil, pero puede ser también un grupo alquilo C_5-C_7 tal como un grupo pentil, hexil o heptil.

Alcoxi inferior es, por ejemplo, alcoxi C_1-C_4 , tal como metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi, también isopropoxi, isobutoxi, butoxi secundario o butoxi terciario, pero puede ser también un grupo alcoxi C_5-C_7 , tal como un grupo pentoxi, hexoxi o heptoxi.

Tioalcoxi inferior es, por ejemplo, tioalcoxi C_1-C_4 , tal como tiometoxi, tioetoxi, n-tiopropoxi o n-tiobutoxi, también tioisopropoxi, tioisobutoxi, tiobutoxi secundario o tiobutoxi terciario, pero puede ser

también un grupo tioalcoxi C₅-C₇, tal como un grupo tiopentoxi, tiohexoxi o tioheptoxi.

Halógeno es, por ejemplo, halógeno de un número atómico hasta e incluyendo 35, tal como flúor o cloro, menos preferido, bromo.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I de la invención son de naturaleza anfotérica y pueden presentarse en forma de internal sales. Pueden también formar sales de adición ácida y sales con bases. Tales sales son particularmente sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, así como también sales formadas con bases farmacéuticamente aceptables. Los ácidos adecuados para la formación de tales sales incluyen, por ejemplo, ácidos minerales tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, o fosfórico o ácidos orgánicos tal como ácidos sulfónicos y ácidos carboxílicos. Sales con bases son, por ejemplo, sales metálicas alcalinas, p.e. sales de sodio o potasio, o sales metálicas alcalino térreas, p.e. sales de calcio o magnesio, así como también amonio sales, tal como aquellas con amoniaco o aminas orgánicas.

Cuando uno o más estéreocentro está presente en la molécula, los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden estar en forma de una mezcla estereoisomérica, esto es., una mezcla de diastereómeros y / o racematos, o en forma de los estereoisómeros sencillos, esto es. el enantiómero sencillo y / o diaestereómero. Los compuestos también pueden estar en forma de solvatos, p.e. hidratos

Todos los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden ser usados por la inhibición de TLOSR y así para el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastro-esofágico. Dicha inhibición de TLOSR también implica que dichos compuestos de la fórmula I pueden ser usados para el tratamiento de regurgitación en infantes. El manejo efectivo de la regurgitación en infantes sería una forma importante de

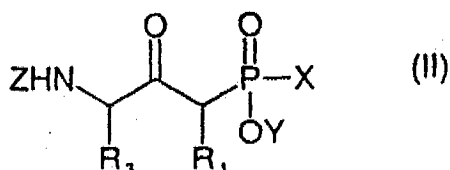
manejar fallas en el crecimiento debidas a una pérdida excesiva del nutriente ingerido. Adicionalmente, los compuestos novedosos pueden ser usados para el tratamiento de asma, gases, tos, dolor, adicción a la cocaína, hipo, IBS, dispepsia, vómito y nocicepción relacionados o no con el GORD.

Contrario a lo establecido en la técnica anterior (*J. Med. Chem.* (1995) 3297-3312 y *The GABA Receptors; Segunda Edición. Editado por S.J. Enna and Norman Bowery, Humana Press (1997) especialmente p. 281-282*), los compuestos de acuerdo a la invención tienen una estabilidad metabólica sorprendentemente alta a pesar de la presencia de un enlace P-H. Los compuestos también poseen un índice terapéutico sorprendentemente alto.

Preparación

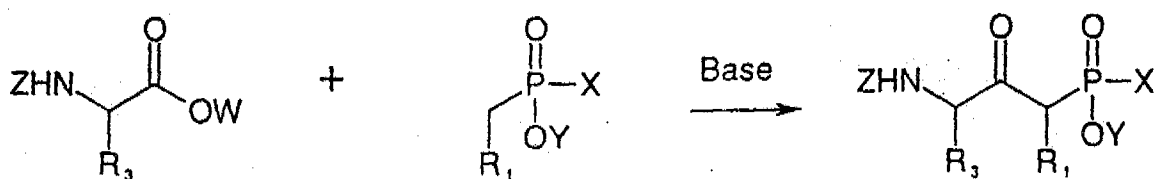
Los compuestos de acuerdo a la fórmula I de la presente invención pueden ser preparados por uno de los siguientes métodos.

a) Un compuesto de fórmula II



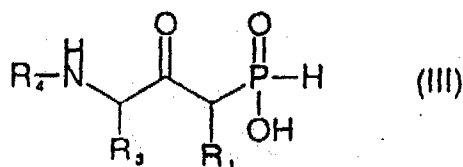
en la cual R_1 y R_3 son como se define arriba en la fórmula I, X es hidrógeno o un grupo protector tal como $-\text{CCH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, Z es un grupo protector tal como t-butiloxicarbonil y Y es hidrógeno o un grupo

protector tal como un alquilo inferior, que el compuesto de la fórmula II puede haber sido sintetizado mediante una reacción de condensación de acuerdo al Esquema I empleando un éster de aminoácido N- protegido adecuado en el cual R_3 es como se define arriba, W es un grupo protector tal como un alquilo inferior y Z es como se define en la fórmula II y un derivado de ácido fosfínico protegido adecuado en el cual R_1 es como se define arriba en la fórmula I, X y Y son como se definió en la fórmula II y una base tal como diisopropilamida de litio.



Esquema 1

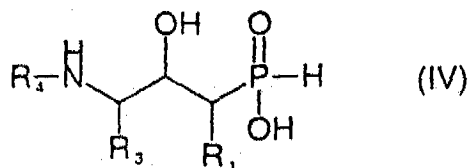
es opcionalmente convertido mediante una reacción de N- alquilación para introducir R_4 si se desea que R_4 no sea igual a hidrógeno y posteriormente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula III



donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula III, una mezcla resultante de isómeros se separa en los

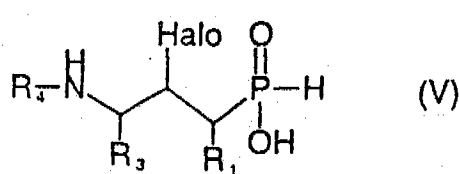
isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula III o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula III se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o un compuesto de la fórmula II se convierte, mediante una reacción reductora, opcionalmente una reacción de N-alquilación si se desea que R_4 no sea igual a hidrógeno y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula IV



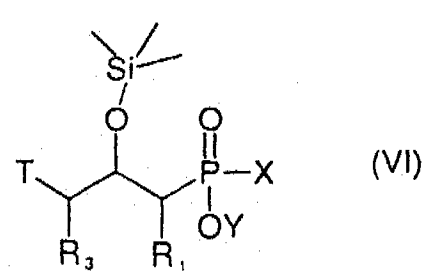
donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula IV, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula IV o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula IV se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o un compuesto de la fórmula II se convierte, mediante una reacción reductora seguida de una reacción de deoxohalogenación, opcionalmente una reacción de N-alquilación, para introducir R_4 si se desea que R_4 no sea igual a hidrógeno y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula V



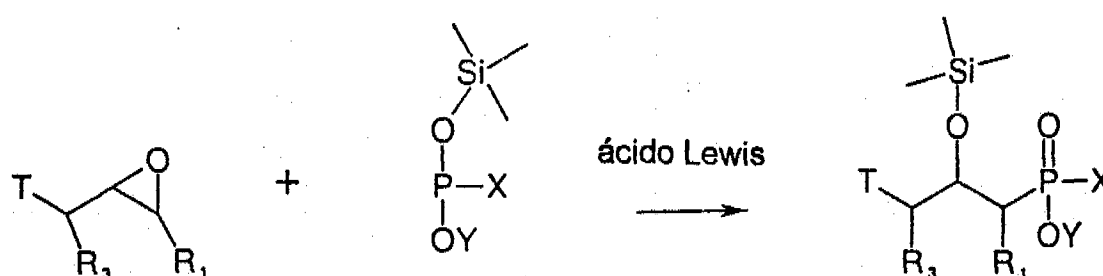
donde R₁, R₃ y R₄ son como se define arriba en la fórmula I y Halo es un átomo halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula V, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula V o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula V se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o b) un compuesto de la fórmula VI



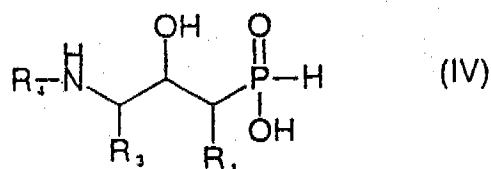
en la cual R₁ y R₃ son como se define arriba en la fórmula I, X es hidrógeno o un grupo protector tal como -C(CH₃)₃(OCH₂CH₃)₂, T es un grupo que puede ser convertido en un grupo -NH₂ y Y es un hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior, que el compuesto de la fórmula VI puede haber sido sintetizado mediante una reacción de condensación de acuerdo al Esquema 2 empleando un derivado de

2,3- epoxipropil, tal como un derivado N-protegido de 2,3-epoxipropilamina adecuado o un derivado de epiclorohidrina, en la cual R_1 y R_3 son como se define arriba en la fórmula I y un derivado de ácido fosfínico protegido adecuado activado por medio de O-sililación, en la cual X y Y son como se define en la fórmula VI y un ácido Lewis tal como $ZnCl_2$ anhidro.



Esquema 2

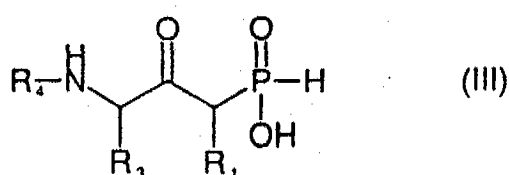
se convierte mediante una reacción donde el grupo trimetilsilil se reemplaza con un átomo de hidrógeno, donde el grupo T como se define en la fórmula VI se convierte en $-NHR_4$ donde R_4 es como se define arriba en la fórmula I y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula IV



donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula IV, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso

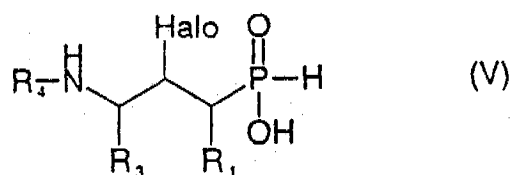
se convierte en el compuesto libre de la fórmula IV o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula IV se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o el compuesto de la fórmula VI se convierte mediante una reacción donde el grupo trimetilsilil se reemplaza con hidrógeno, una reacción de oxidación, una reacción donde el grupo T como se define en la fórmula VI se convierte en $-NHR_4$ donde R_4 es como se define arriba en la fórmula I y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula III



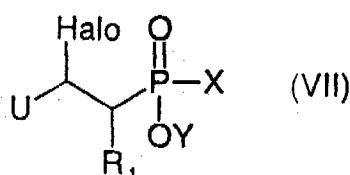
donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula III, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula III o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula III se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o un compuesto de la fórmula VI se convierte mediante una reacción donde el grupo trimetilsilil se reemplaza con hidrógeno, una reacción de deoxohalogenación, una reacción donde el grupo T como se define en la fórmula VI se convierte en $-NHR_4$ donde R_4 es como se define arriba en la fórmula I y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula V

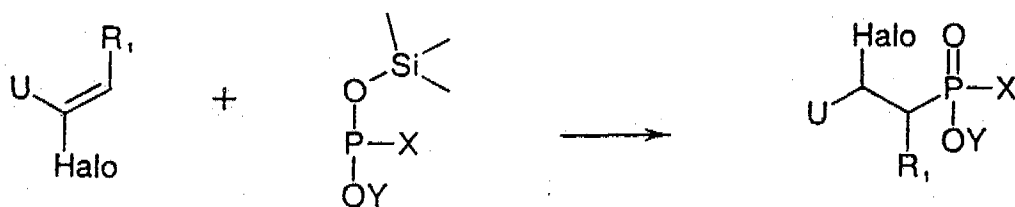


donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I y Halo es un átomo halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula V, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula V o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula V se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o c) un compuesto de la fórmula VII



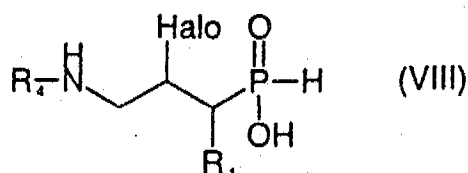
en la cual R_1 es como se define arriba en la fórmula I, X es hidrógeno o un grupo protector tal como $-\text{CCH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, U es un grupo de remoción de electrones, tal como, por ejemplo, $-\text{CN}$ o $-\text{CO}_2\text{Et}$ que puede ser convertido en un grupo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y Y es un hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior y Halo es un átomo halógeno, en que el compuesto de la fórmula VII puede haber sido sintetizado mediante una reacción de adición de acuerdo al Esquema 3 empleando un compuesto no saturado en el cual R_1 es como se define arriba en la fórmula I, U y halo son como se define en la fórmula VII y un derivado de ácido fosfínico protegido adecuado activado por medio de O-sililación, en el cual X y Y son como se define en la fórmula VII,



Esquema 3

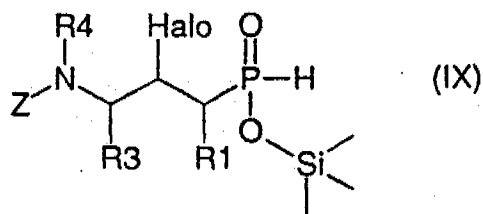
se convierte mediante una reacción donde el grupo U se convierte en

-NHR₄, donde R₄ es como se define arriba en la fórmula I y una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula VIII

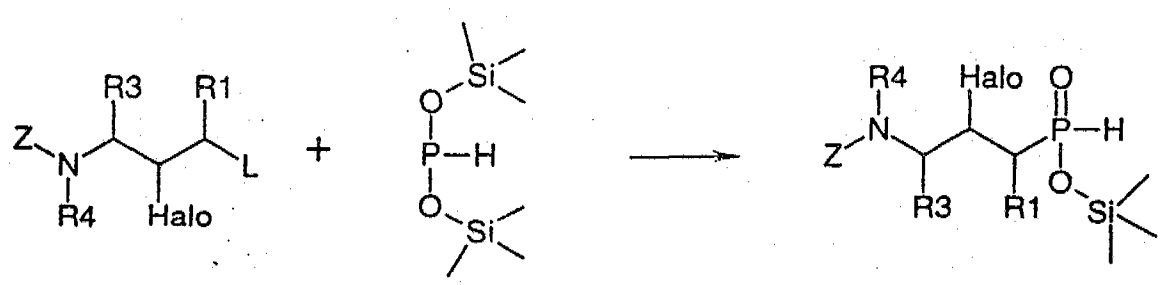


donde R₁ y R₄ son como se define arriba en la fórmula I y Halo es un átomo halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula VIII. una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula VIII o en otra sal y/o, si se desea un compuesto libre resultante de la fórmula VIII se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o d) un compuesto de la fórmula IX opcionalmente como un estereoisómero individual

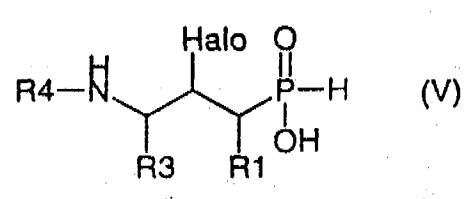


en la cual R₁, R₃ y R₄ son como se define arriba en la fórmula I, Z es un grupo protector tal como t-butiloxicarbonil y Halo es un átomo halógeno, en que el compuesto de la fórmula IX puede haber sido sintetizado de acuerdo al Esquema 4 empleando un compuesto electrofílico en el cual R₁, R₃ y R₄ son como se define arriba, L es un grupo saliente tal como yodo, Z y halo son como se define arriba y ácido fosfínico activado por O-sililación,



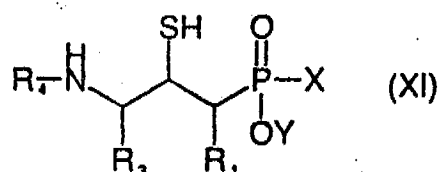
Esquema 4

se convierte mediante una reacción hidrolítica en un compuesto de la fórmula V

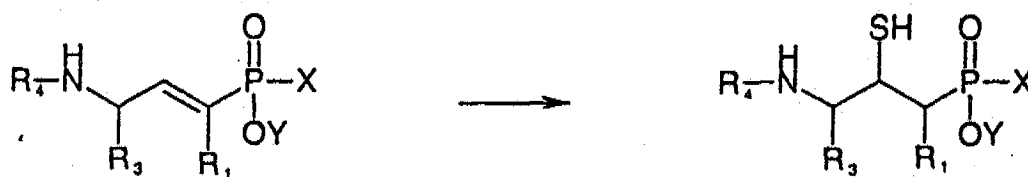


donde R₁, R₃ y R₄ son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula V, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula V o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula V se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

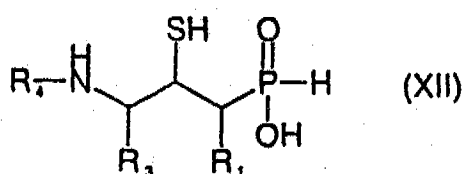
o e) un compuesto de la fórmula XI



en la cual R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, X es hidrógeno o un grupo protector tal como $-\text{CCH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, y Y es un hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior, en que el compuesto de la fórmula XI puede haber sido sintetizado mediante una reacción de adición de acuerdo al Esquema 4 tratando un derivado de ácido fosfínico no saturado, en el cual R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, con H_2S , un ión mercaptida (HS^-) o un compuesto mercapto protegido tal como bencil tiol en cuyo caso el grupo protector se remueve posteriormente



se convierte mediante una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula XII,



donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula XII, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula XII o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula XII se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior.

Descripción Detallada de la invención

La invención es descrita más en detalle por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1. ácido (3-Amino-2-fluoropropil)fosfínico

A una solución enfriada en un baño de hielo de etil (3-amino-2-fluoro-3-oxopropil)(dietoximetil)fosfinato en THF (tetrahidrofuran) se agregó BH_3 -THF 1 M bajo una atmósfera de argón. Después de 10 minutos, la solución se calentó a reflujo por 2.5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregó HCl 6 N (200 mL). El THF se removió por rotoevaporación y la capa acuosa se sometió a reflujo por 2.5 h. La solución se enfrió y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna de intercambio iónico (DOWEX® 50WX-8-200, forma H^+ , 3.5 x 4.0 cm). La resina del intercambio iónico se prelavó con metanol/agua (400 mL) 2:1. El producto crudo se disolvió en metanol/agua 1:1 se cargó en la columna y se lavó con metanol/agua 1:1 (400 mL). El eluyente se cambió a metanol/hidróxido de amonio concentrado 3:1. Dos fracciones (150 mL totalmente) se combinaron y se evaporó para dar 645 mg (34%) de ácido (3-amino-2-fluoropropil)fosfínico como un sólido blanco.

Datos: pf 203-207 °C; $R_f = 0.35$ (metanol, cloruro de metileno, hidróxido de amonio concentrado 60:40:1);

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7.11 (d, $J=528$ Hz, 1H), 5.18 (dm, $J=54$ Hz, 1H), 3.28-3.45 (m, 2H), 1.65-2.23 (m, 2H);

RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O + Dioxano) δ 87.8 (d, $J=170$ Hz), 44.3 (dd, $J = 12.6, 21.6$ Hz), 35.6 (dd, $J = 20.2, 86.5$ Hz); APIMS: $m/z = 142$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 2. Acido (S)-(3-Amino-2-hidroxiopropil)fosfínico

Una mezcla de etil (S)-(3-amino-2-hidroxiopropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (1.0 g, 3.5 mmol) y HCl concentrado (50 mL) se calentó a reflujo por 2 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (100 ml) y se trató con óxido de propileno (2 ml) a temperatura ambiente. Después de la mezcla se agitó por 5 horas, el precipitado sólido se recogió por decantación del solvente. El sólido se secó con una corriente de argón para dar 220 mg (45%) de ácido (S)-(3-amino-2-hidroxiopropil) fosfínico como un solido blanco.

Datos : RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7.1 (d, $J = 540$ Hz, 1H), 4.2 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 2H); ^{31}P RMN (121 MHz, D_2O) δ 24.2 (d, $J = 522$ Hz); FABMS: $m/z = 140(\text{M}+\text{H})^+$; $[\alpha]_D$ at 20° C = +8° (0.5% en HCl 0.1M).

Ejemplo 3. Acido (R)-(3-Amino-2-hidroxiopropil)fosfínico

Una mezcla de etil (R)-(3-amino-2-hidroxiopropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (0.9 g, 3.2 mmol) y HCL concentrado (50 mL) se calentó por reflujo por 2 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (50 mL) y se

trató con óxido de propileno (3 ml) a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se agitó por 5 horas, el precipitado sólido se recogió por decantación del solvente. El sólido se secó con corriente de argón para dar 260 mg (59%) de ácido (*R*)-(3-amino-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfónico como un sólido blanco.

Datos : RMN ^1H (300MHz, D_2O) δ 7.1 (d, $J = 540$ Hz, 1H), 4.2 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 2H);

^{31}P RMN (121 MHz, D_2O) δ 23.9 (d, $J = 525$ Hz); FABMS: $m/z = 140$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $[\alpha]_{\text{D}}$ a $20^\circ \text{C} = -8^\circ$ (0.5% en HCl 0.1M).

Ejemplo 4. Ácido(3-amino-2-oxopropil)fosfónico

Una muestra de etil [3-[N-(terc-butoxicarbonil)amino-2-oxopropil](1,1-dietoxietil)fosfinato (8.11 g, 21.0 mmol) se disolvió en HCl 3 N (400 mL) el cual fue previamente desoxigenado por burbujas de nitrógeno a través de la solución. La mezcla se agitó por 14 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se coevaporó con metanol. El residuo luego se disolvió en metanol (10 mL) y se agregó óxido de propileno (10 mL). La mezcla se agitó por 6 h y el precipitado resultante se aisló por filtración. El sólido se lavó con metanol frío y se secó bajo vacío a 50°C para dar 2.1 g (73%) de ácido (3-amino-2-oxopropil)fosfónico como un sólido blanquecino.

Datos : pf $126-127^\circ \text{C}$; $R_f = 0.64$ (metanol, agua 85:15);

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7.13 (d, $J = 551$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.14 (d, $J = 18$ Hz, 2 H);

RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{Dioxano}$) δ 199.5, 49.2, 47.3 (d, $J = 69$ Hz); FABMS: $m/z = 138$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 5 ácido (2*R*)-(3-Amino-2-fluoropropil)fosfónico

Hipofosfito de amonio (73.8 g, 0.89 mol) se agregó a un balón de 3 cuellos, 2-L equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un embudo de adición y un burbujeador de argón. El balón se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente y se agregó N,O-Bis-(trimetilsilil)acetamida (215 mL, 0.87 mol -BSA) a una rata tal que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 38 °C (30 minutos aprox.) usando enfriamiento por hielo. Una vez se completó la adición de BSA, la mezcla de reacción se calentó a 45-48 °C y se mantuvo a esta temperatura por 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó una solución de *terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato (27.3 g, 0.09 mol) en cloruro de metileno (300 mL) a la mezcla de reacción. La reacción luego se dejó agitar a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se apagó cuidadosamente con metanol (275 mL) y luego con agua (32 mL). La mezcla de reacción se agitó por 30 min después de lo cual la reacción se filtró y el sólidos se lavaron con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se colocó bajo alto vacío (0.1 mm Hg = 13.33 Pa) durante la noche. El residuo crudo se trituró con cloruro de metileno, metanol, solución de hidróxido de amonio concentrado (80:20:1) y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y la trituración se repitió. El concentrado crudo se transfirió a un balón 2-L, se disolvió en metanol (375 mL) y se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente. Una solución saturada de gas cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (500 mL) se agregó y la mezcla se agitó por 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólidos se lavaron con una mezcla de metanol y acetato de etilo (90:10). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se pasó a través de una columna de malla Dowex® 50WXS-200 forma H⁺ (500 g, 8x15 cm) eluyendo con metanol/agua 1:1 hasta que no se detectó material adicional por análisis TLC. El producto crudo requerido luego se eluyó con solución de hidróxido de amonio concentrado/metanol 1:3. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía de columna

eluyendo con cloroformo, metanol, solución de hidróxido de amonio concentrado (6:3:1) para obtener ácido (2*R*)-(3-Amino-2-fluoropropil)fosfínico como un sólido blanco (3.12 g, 24%).

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7.90 (s, 0.5 H), 6.15 (s, 0.5 H), 5.12-5.29 (m, 0.5 H), 4.92 - 5.10 (m, 0.5 H), 3.12-3.42 (m, 2H) 1.74-2.26 (m, 2H)

Ejemplo 6. Ácido (2*S*)-(3-Amino-2-fluoropropil)fosfínico

Hipofosfito de amonio (58.1 g, 0.70 mol) se agregó a un balón de 3 cuellos, 2-L equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y un burbujeador de argón. Se agregó N,O-Bis-(trimetilsilil)acetamida (175.9 mL, 0.71 mol -BSA) a una rata tal que la temperatura interna se mantuvo entre 35-40 °C. Una vez se completó la adición de BSA, la mezcla de reacción se mantuvo a 35-40 °C por 45 min. Se agregó cloruro de metileno (150 mL) y la mezcla se agitó a 35-40 °C por 45 min adicionales. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó una solución de *tert*-butil (2*S*)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato (42.5 g, 0.14 mol) en cloruro de metileno (300 mL) a la mezcla de reacción. La reacción luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se apagó cuidadosamente con metanol (150 mL) y luego con agua (60 mL). La reacción se concentró y el residuo se colocó bajo alto vacío (0.1 mm Hg = 13.33 Pa). El residuo se ajustó a aproximadamente pH 8 por adición de hidróxido de amonio concentrado (50 mL) luego se agregó cloruro de metileno (400 mL) y metanol (250 mL). Los sólidos resultantes se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se trituró con cloruro de metileno, metanol, solución de hidróxido de amonio concentrado (80:20:1; 400 mL) y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el concentrado crudo se disolvió en metanol (400 mL). Una solución saturada de gas

cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (600 mL) se agregó y la mezcla se agitó por 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se pasó a través de una columna de malla Dowex® 50WXS-200 de forma H⁺ (450 g) eluyendo con metanol/agua 1:1 hasta que no se detectó material adicional por análisis TLC. El producto crudo requerido luego se eluyó con solución de hidróxido de amonio concentrado/metanol 1:3. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno, metanol solución de hidróxido de amonio concentrado (6:3:1) para obtener ácido (2S)-(3-Amino-2-fluoropropil)fosfínico como un sólido blanco (3.46 g, 17%).

RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 7.90 (s, 0.5 H), 6.15 (s, 0.5 H), 5.12-5.29 (m, 0.5 H), 4.92-5.10 (m, 0.5 H), 3.12-3.42 (m, 2H), 1.74-2.

Ejemplo 7. ácido (3-Amino-1-fluoro-2-hidroxipropil)fosfínico

Etil (3-(N-(*terc*-butoxicarbonoil)amino)-1-fluoro-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (180 mg, 4.5 mmol) se disolvió en metanol (2 mL), se trató con ácido clorhídrico 3 N (20 mL, 60.0 mmol, rociada con argón inmediatamente antes de usarlo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el producto crudo se redisolvió en metanol (5 mL); el agua residual se removió por co-evaporación bajo presión reducida con metanol. El producto crudo (70 mg) se purificó por cromatografía de columna (columna 1 x 10 cm) eluyendo con cloruro de metileno, metanol, hidróxido de amonio concentrado (6:3:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron bajo presión reducida, se co-evaporó con acetonitrilo (2 x 10 ml) luego con metanol (1 x 10 mL) y se secaron durante la noche bajo alto vacío (0.1 mm Hg = 13.33 Pa). Este procedimiento produjo

ácido (3-Amino-1-fluoro-2-hidroxipropil)fosfínico como un sólido blanco (40 mg, 56%).

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7.93 (s, 0.5H), 6.11 (s, 0.5 H), 4.60-4.20 (m, 2H), 3.42-3.08 (m, 2H).

Ejemplo 8. Acido (3-Amino-2-fluoro-1-metilproil)fosfínico

A una solución enfriada en un baño de hielo de etil 3-amino-2-fluoro-1-metil-3-oxopropil(dietoximetil)fosfinato (1.6 g, 5.3 mmol) en THF (15 ml) se agregó BH_3 -THF 1 M (12.3 mL, 12.3 mmol) bajo una atmósfera de argón. Después de 10 minutos, la solución se calentó a reflujo por 3 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregó HCl 6 N (100 mL) por gotas. El THF se removió por rotovap y se agregó otra porción de HCl 6 N (100 mL). La mezcla se sometió a reflujo por 3 h. La solución se enfrió, se evaporó, se co-evaporó con agua y luego con etanol. El residuo se purificó cromatografía de intercambio iónico (DOWEX[®] 50WX-8-200, forma H^+ , 3.5 x 4.0 cm). La resina del intercambio iónico se prelavó con metanol/agua 2:1. El producto crudo se disolvió en metanol/agua se cargó en la columna y se lavó con metanol/agua. El eluyente se cambió a metanol/hidróxido de amonio concentrado 3:1. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporó para dar 150 mg (15%) de una mezcla diaestereomérica de ácido (3-amino-2-fluoro-1-metilpropil)fosfínico como un aceite.

Datos: RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 6.2-7.8 (m, 1H), 4.8-5.2 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 1H) 1.0- 1.2 (m, 3H); EM: m/z = 156 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Los siguientes intermedios se usaron en la preparación de compuestos de la invención.

Intermedios

Ejemplo I1 - Etil 3-[(dietoximetil)(etoxi)fosforil]-2-fluoropropanoato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 1)

Una mezcla de etil (dietoximetil)fosfinato (26.0 g, 133 mmol) y 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (28 mL, 133 mmol) se calentó a reflujo por 2 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó fluoroacrilato (10.5 g, 89.0 mmol). Los reactivos se calentaron a 60 °C por tres días bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó con HCl 1 N (2 x 150 mL) y cloruro de sodio saturado (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó para dar 32.0 g de un aceite amarillo. El residuo se purificó por cromatografía de columna en una columna de sílica gel empacada húmeda (6 x 30 cm) eluyendo con cloruro de metileno/metanol 97:3. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporó para dar 16.0 g (57%) de etil 3-[(dietoximetil)(etoxi)fosforil]-2-fluoropropanoato como un aceite transparente.

Datos: RMN ¹H (300P MHz, CDCl₃) δ 5.32 (dm, 1 H), 4.67-4.77 (m, 1 H), 4.18-4.32 (m, 2H), 3.58-3.91 (m, 4H), 2.30-2.62 (m, 2H), 1.20-1.41 (m, 9H).

Ejemplo I 2. Etil (3-amino-2-fluoro-3-oxopropil)(dietoximetil)fosfinato (intermedios para el compuesto de acuerdo con el ejemplo 1)

A una solución de etil 3-[(dietoximetil)(etoxi)fosforil]-2-fluoropropanoato (16.0 g, 51.1 mmol) en etanol (22 mL) se agregó hidróxido de amonio concentrado (14.8 N, 3.5 mL, 51.1 mmol). La solución se agitó por 16 h y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de sílica gel empacada húmeda (7 x 37 cm) eluyendo con cloruro de metileno/metanol 96.5:3.5. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporó para dar 3.43 g (27%) de etil (3-amino-2-fluoro-3-oxopropil)(dietoximetil)fosfinato como un aceite transparente.

Datos: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.43 (s, 1 H), 5.70 (s, 1 H), 5.21-5.49 (dm, 1 H), 4.7 (dd, 1 H), 4.18-4.31 (m, 2H), 3.65-3.91 (m, 4H), 2.21-2.81 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 3H), 1.20-1.28 (m, 6H).

Ejemplo I 3. Etil (*R*)(3-cloro-2-hidroxipropil)(1,1 - dietoxietil)fosfinato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 2)

Después de que una mezcla de etil (dietoxietil)fosfinato (15.0 g, 71 mmol) y tolueno se evaporó hasta sequedad, el residuo y 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (13.2 g, 82 mmol) se calentaron a reflujo por 3 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. Se agregaron (*R*)-Epiclorohidrina (6.6 g, 71 mmol) y cloruro de zinc anhidro (2.5 g, 18 mmol) y los reactivos se calentaron a 60 °C durante la noche bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó para dar 20.7 g de un aceite amarillo. El residuo se disolvió en metanol (150 mL) que contenía, ácido acético al 1% y la solución se agitó durante la noche. El solvente se removió para dar 17.7 g (82%) de etil (*R*)-(3-cloro-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil) fosfinato como un aceite transparente.

Datos: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 4.3-4.4 (m, 1H), 4.1-4.3 (m, 2H), 3.5-3.8 (m, 4H), 1.9-2.4 (m, 2H), 1.5 (dd, $J=2.3, 11.4$ Hz, 3H), 1.32-1.37 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 6H).

Ejemplo I 4. Etil (S)-(3-amino-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 2)

Una solución de (R)-(3-cloro-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (5.0 g, 17 mmol) en etanol que contenía 9% de amoníaco se agitó en un autoclave a temperatura ambiente por 4 días y a 60 °C por un día adicional. La solución se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de sílica gel empacada húmeda eluyendo con cloruro de metileno/metanol (MeOH al 5-8%) que contenía trietilamina al 5%. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporó y se diluyó con cloruro de metileno y agua. El pH de la capa acuosa se ajustó por adición de unos pocos mL de Na_2CO_3 acuoso al 10% y repetidamente se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar 1.2 g (26%) de etil (S)-(3-amino-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato como un aceite transparente.

Datos: RMN ^1H (300 MHz- CDCl_3) δ 4.40-4.55 (b, 1 H), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.55-3.80 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.00-2.40 (m, 2H), 1.45-1.53 (dd, $J=3.4, 11.7$ Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 6H).

Ejemplo I 5. Etil (S)-(3-cloro-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 3)

Después de una mezcla de etil (dietoxietil)fosfinato (15.0 g, 71 mmol) y tolueno se evaporó hasta sequedad, el residuo y 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (13.2 g, 82 mmol) se calentó a reflujo por 3 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. Se agregaron (S)-Epíclorohidrina (6.6 g, 71 mmol) y cloruro de zinc anhidro (2.5 g, 18 mmol) y los reactivos se calentaron a 60 °C durante la noche bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó para dar 20.7 g de un aceite amarillo. El residuo se disolvió en metanol (150 mL) que contenía ácido acético al 1% y la solución se agitó durante la noche. El solvente se removió para dar 16.8 g (79%) de etil (S)-(3-cloro-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato como un aceite transparente.

Datos: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4.4 (m, 1 H), 4.2-4.3 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 4H), 1.9-2.4 (m, 2H), 1.5 (dd, J = 2.3, 11.4 Hz, 3H), 1.32-1.37 (m, 3H), 1.18- 1.24 (m, 6H).

Ejemplo I 6. Etil (R)-(3-amino-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 3)

Una solución de (S)-(3-cloro-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (5.0g, 17 mmol) en etanol que contenía 9% de amoniaco se agitó en un autoclave a temperatura ambiente por 6 días y a 55 °C por un día adicional. La solución se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de sílica gel empacada húmeda eluyendo con cloruro de metileno/metanol (MeOH al 5-8%) que contenía trietilamina al 5%. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron y se diluyeron con cloruro de metileno y agua. El pH de la capa acuosa se ajustó por adición de unos pocos mL

de Na_2CO_3 acuoso al 10% y repetidamente se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO_4 y se evaporaron para dar 0.9 g (19%) de etil (*R*)-(3-amino-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato como un aceite transparente.

Datos: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 4.1-4.3 (m, 2H), 4.05 (b, 1H), 3.60-3.80 (m, 4H), 2.4-2.9 (m, 2H), 1.7-2.1 (m, 2H), 1.4-1.5 (dd, 3H), 1.3-1.4 (m, 3H), 1.2 (m, 6H).

Ejemplo I 7. Etil [3-[N-(*terc*-butoxicarbonoil)amino]-2-oxopropil](1,1-dietoxietil)fosfinato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 4)

A una solución de diisopropilamina (3.0 mL, 21 mmol) en THF (5 mL) a -10°C se agregó por gotas *n*-BuLi (2.5 M en hexanos, 8.6 mL, 21 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se enfrió a -78°C y se agregó una solución etil (1,1-dietoxietil)(metil)fosfinato (4.80 g, 21.0 mmol) en THF (5 mL) por gotas. Después de la adición, la solución se agitó a -78°C por 1h. Se agregó una solución de éster metil de *N*-Boc-glicina (810 mg, 4.3 mmol) en THF (15 mL) por gotas. Después de que la adición se completó, la mezcla de reacción se agitó por 45 minutos. Se agregó ácido acético (1.2 mL, 21 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre cloruro de metileno y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporaron para dar 4.89 g, de un aceite. El residuo se purificó por cromatografía en 100 g de sílica gel eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se recogieron para dar 1.2 g (74%) de etil (3-amino-2-oxopropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato como un aceite.

Datos: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.48 (s, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 4.17 (d, 2H), 3.60-3.80 (m, 4H), 3.01-3.30 (m, 2H), 1.52 (d, 3 H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (t, 3 H), 1.19 (t, 6 H).

Ejemplo I 8. (2R)-3-(Dibenzilamino)-2-fluoro- 1 -Propanol
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 5)

Borohidruro de litio (5.3 g, 0.24 mol) se suspendió en THF (200 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -15°C con agitación. Metil (2R)-3-(dibenzilamino)-2- fluoropropanoato (56.6 g, 0.19 mol) se suspendió en THF (250 mL) y se agregó por gotas a la mezcla sobre 1 h, la temperatura interna se mantuvo por debajo de -10°C durante la adición. Al completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura por 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se apagó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL) y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en ácido clorhídrico 2 N (200 mL, pH=2 aprox.) y la fase acuosa se lavó con eter (2 x 200 mL). La fase acuosa se basificó (pH=10 aprox.) con hidróxido de amonio al 80% en salmuera, se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro (10 g), se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener (2R)-3- (dibenzilamino)-2-fluoro-1-propanol (48 g, 93%) como un aceite amarillo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.38 (m, 10H), 4.65-4.78 (m, 0.5H), 4.48-4.58 (m, 0.5H), 3.50-3.82 (m, 6H), 2.70-2.88 (m, 2H).

Ejemplo I 9. (2R)-3-Amino-2-fluoro- 1 -propanol (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 5)

(2*R*)-3-(dibenzilamino)-2-fluoro- 1 -propanol (29.2 g, 0.11 mol) se disolvió en etanol (300 mL). Se agregó hidróxido de paladio (II) al 10% en peso sobre carbono (5.0 g) y la mezcla se colocó en un mezclador Parr® y se mezcló bajo una atmósfera de hidrógeno (55 psi = 379.214 Pa) por 6 h. Cuando se observó que no había entrada adicional de hidrógeno, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® (20 g). Se agregó un lote fresco de hidróxido de paladio (II) (5 g) a la mezcla y se resometió a las condiciones de hidrogenación descritas arriba por 17 h. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de Celite® y se concentró bajo presión reducida para obtener (2*R*)-3-amino-2-fluoro- 1 -propanol como un aceite amarillo pálido (9.6 g, 96%).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 4.78-5.00 (br s, 3H), 4.49-4.62 (m, 0.5H), 4.32-4.46 (m, 0.5H), 3.54-3.70 (m, 2H), 2.70-2.96 (m, 2H).

Ejemplo I 10. *terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-hidroxipropilcarbamato
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 5)

(2*R*)-3-amino-2-fluoro- 1 -propanol (4.6 g, 49 mmol) se disolvió en dioxano acuoso al 25% (160 mL), se agregó carbonato de potasio (7.1 g, 51 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó di-*terc*-butil dicarbonato (11.6 g, 53 mmol) en dos porciones. La mezcla luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró hasta sequedad, se agregó agua (150 mL) seguido por sulfato hidrógeno de potasio acuoso saturado (hasta que pH=3 aprox.). El material orgánico se extrajo con cloruro de metileno (2 x 150 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener *terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-hidroxipropilcarbamato (9.5 g, 100%) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.82-5.04 (br s, 1H), 4.62-4.72 (m, 0.5H), 4.48-4.58 (m, 0.5H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.32-3.62 (m, 2H), 3.20-3.44 (br s, 1 H), 1.48 (s, 9H).

Ejemplo I 11. *Terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 5)

Imidazol (26.6 g, 0.39 mol) se disolvió en cloruro de metileno (400 mL) a temperatura ambiente. Se agregó yodo (102.5 g, 0.39 mol) y la mezcla de reacción se agitó por 10 min a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0 °C. Se agregó trifenilfosfina (102.5 g, 0.39 mol) por porciones por 10 min de modo que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10°C. Se agregó una solución de *terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-hidroxipropil carbamato (60.4 g, 0.31 mol) en cloruro de metileno (100 mL) por gotas. Al completar la adición de *terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-hidroxipropilcarbamato, se agregó cloruro de metileno adicional (200 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitación se continuó por 17 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (50 g) y se lavó con cloruro de metileno adicional. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con cloruro de metileno. Este procedimiento produjo *terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato como un sólido blanco (64.7 g, 68%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.80-5.10 (br s, 1 H), 4.58-4.72 (m, 0.5H), 4.42-4.56 (m, 0.5H), 3.48-3.70 (m, 1H), 3.20-3.46 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

Ejemplo I 12. Metil (2*S*)-3-(dibenzilamino)-2-fluoropropanoato
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 6)

Metil (2*R*)-2-(dibenzilamino)-3-hidroxiopropanoato (231,7 g, 0.77 mol) se disolvió en THF (850 mL) y una solución de DAST (196 g, 1.2 mol) en THF (400 mL) se agregó lentamente por gotas. Una vez la adición se completó, la reacción se agitó por adicionales 1.5 h. Análisis TLC indicó el consumo del material de inicio. La reacción luego se enfrió a 0 °C y se apagó por la adición lenta de agua (1.5 l) seguido por neutralización por adición de bicarbonato de sodio sólido. Una vez neutral, se agregó una mezcla de hidróxido de amonio concentrado /solución de cloruro de sodio saturado 1:1 y la reacción se extrajo con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo, hexanos (1:4) para producir el compuesto deseado (188.3 g, 62%) como un aceite.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.38 (m, 10H), 5.12-5.17 (m, 0.5H), 4.95-5.00 (m, 0.5H), 3.81-3.87 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 2H), 2.90-3.12 (m, 2H).

Ejemplo I 13. (2*S*)-3-(Dibenzilamino)-2-fluoro- 1 -propanol
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 6)

Borohidruro de litio (17.7 g, 0.81 mol) se suspendió en THF (400 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -15 °C con agitación. Metil (2*S*)-3-(dibenzilamino)-2- fluoropropanoato (188.3 g, 0.62 mol) se suspendió en THF (400 mL) y se agregó por gotas a la mezcla. Al completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura por 3 h. Análisis TLC indicó que se había completado el consumo del material de inicio. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y cuidadosamente se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL). Se agregó agua adicional (400 mL) luego la mezcla de reacción se

extractó con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en ácido clorhídrico 2 N y la fase acuosa se lavó dos veces con eter. La fase acuosa se basificó (pH=10 aprox.) con hidróxido de amonio al 80% en salmuera, se extractó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener (2S)-3-(dibenzilamino)-2-fluoro-1-propanol (156.6 g, 92%) como un aceite amarillo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.38 (m, 10H), 4.65-4.78 (m, 0.5H), 4.48-4.58 (m, 0.3H), 3.50-3.82 (m, 6H), 2.70-2.88 (m, 2H).

Ejemplo I 14. (2S)-3-Amino-2-fluoro- 1-propanol (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 6)

(2S)-3-(dibenzilamino)-2-fluoro- 1 -propanol (39.1 g, 0.14 mol) se disolvió en etanol (300 mL). Se agregó hidróxido de paladio (II) sobre carbono al 10% en peso (5.0 g) y la mezcla se colocó en un mezclador Parr® y se mezcló bajo una atmósfera de hidrógeno (55 psi = 379.214 Pa) durante la noche. Cuando se observó que no había toma adicional de hidrógeno, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se agregó un lote fresco de hidróxido de paladio (II) (5 g) a la mezcla y se resometió a las condiciones de hidrogenación descritas arriba por 12 h. Una vez más, cuando se observó que no había toma adicional de hidrógeno, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se agregó un lote fresco de hidróxido de paladio (II) (5 g) a la mezcla y se resometió a las condiciones de hidrogenación descritas arriba por 12 h. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de Celite® y se concentró bajo presión reducida para obtener (2S)-3-amino-2-fluoro-1-propanol como un aceite amarillo pálido (13.3 g, 100%).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 4.78-5.00 (br s, 3H), 4.49-4.62 (m, 0.5H), 4.32-4.46 (m, 0.5H), 3.54-3.70 (m, 2H), 2.70-2.96 (m, 2H).

Ejemplo I 15. *tert*-butil (2S)-2-fluoro-3-hidroxiopropilcarbamato
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 6)

(2S)-3-amino-2-fluoro-1-propanol (38.6 g, 0.41 mol) se disolvió en dioxano acuoso al 25% (1.4 L), se agregó carbonato de potasio (60.1 g, 0.43 mol) seguido por di-*tert*-butil dicarbonato (99.5 g, 0.46 mol). La mezcla se agitó durante la noche. Análisis TLC indicó que se había completado el consumo del material de inicio. La mezcla de reacción cruda se concentró hasta sequedad, se agregó agua (300 mL) seguido por sulfato hidrógeno de potasio acuoso saturado (hasta que pH=3 aprox.). El material orgánico se extrajo dos veces con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener *tert*-butil (2S)-2-fluoro-3-hidroxiopropilcarbamato (79.5 g, 99%) como un aceite amarillo pálido.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.82-5.04 (br s, 1H), 4.62-4.72 (m, 0.5H), 4.48-4.58 (m, 0.5H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.32-3.62 (m, 2H), 3.20-3.44 (br s, 1H), 1.48 (s, 9H).

Ejemplo I 16. *tert*-butil (2S)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 6)

Imidazol (19.8 g, 0.29 mol) se disolvió en cloruro de metileno (900 mL) a temperatura ambiente. Se agregó yodo (73.9 g, 0.29 mol) y la mezcla de reacción se agitó por 10 min a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0 °C. Trifenilfosfina (76.3 g, 0.29 mol) se agregó por porciones sobre 10 min de modo que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C. Una solución de *tert*-butil (2S)-2-fluoro-

3- hidroxipropil carbamato (45.0 g, 0.23 mol) en cloruro de metileno (300 mL) se agregó por gotas. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitación se continuó por 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con cloruro de metileno adicional. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con cloruro de metileno. Este procedimiento produjo *terc*- butil (2*S*)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato como un aceite incoloro (42.5 g, 62%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.80-5.10 (br s, 1 H), 4.58-4.72 (m, 0.5H), 4.42-4.56 (m, 0.5 H), 3.48-3.70 (m, 1H), 3.20-3.46 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

Ejemplo I 17. Etil (fluorometil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el el Ejemplo 7)

Hidruro de sodio (1.4 g, 57.1 mmol) se suspendió en THF (50 mL) en un balón a presión bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -10 °C con agitación. Etil (1,1 - dietoxietil)fosfinato (10.0 g, 47.6 mmol) en THF (20 mL) se agregó por gotas a la mezcla por 10 minutos; la temperatura interna se mantuvo por debajo de 0 °C durante la adición. Al completar la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar a esta temperatura por 90 minutos. El balón se enfrió a -78 °C y se condensó gas clorofluorometano (9.7 g, 142.8 mmol) en la mezcla de reacción. El septum se removió y el balón se selló con un tapón de rosca. El balón luego se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se calentó a 50 °C por 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se apagó cuidadosamente con agua (25 mL). Se agregó cloruro de metileno (50 mL) a la mezcla de reacción y la emulsión se filtró a través de una almohadilla de Celite® (20 g). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro, y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida produciendo el producto crudo como un aceite amarillo pálido (6.93 g). El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (columna 6 x 25 cm) eluyendo, con acetona al 20% en hexanos. Este procedimiento produjo etil (fluorometil)(1,1-dietoxietil)fosfinato como un aceite transparente incoloro (4.4 g, 42%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.94–4.54 (m, 2H), 4.32–4.20 (m, 2H), 3.82–3.54 (m, 4H), 1.60–1.44 (m, 3H), 1.40–1.28 (m, 3H), 1.26–1.08 (m, 6H).

Ejemplo I 18. Etil (3-(N-(*terc*-butoxicarbonoil)amino)-1-fluoro-2-oxopropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 7)

A una solución de diisopropilamina (2.5 mL, 14.5 mmol, 3.5 eq) en THF (30 mL) a -10°C se agregó por gotas (aproximadamente 10 minutos) *n*-BuLi (1.4 M en hexanos, 9.0 mL, 14.5 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se enfrió a -78°C , y una solución de etil (fluorometil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (2.0 g, 8.26 mmol, 2 eq) en THF (10 mL) se agregó por gotas por 10 minutos. Después de la adición la mezcla de reacción se agitó a -78°C por 1 h. Una solución de ester metil de N-Boc-glicina (0.8 g, 4.1 mmol) en THF (10 mL) se agregó por gotas por 10 minutos de modo que la temperatura interna se mantuvo por debajo de -70°C . Después de que la adición se completó la reacción se agitó a -78°C por 1 h. La reacción se apagó con ácido acético (1 mL, 14.5 mmol) y luego se calentó a temperatura ambiente. Cloruro de sodio saturado acuoso (75 mL) se agregó a la reacción y la fase orgánica se separó. La fase acuosa luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida produciendo el producto crudo como un aceite amarillo pálido (2.69 g). El producto

crudo se purificó por cromatografía de columna (columna 2 x 35 cm), eluyendo con 40% acetato de etilo en hexano. Este método produjo etil (3-(N-(*terc*-butoxicarbonoil)amino)-1-fluoro-2-oxopropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato como un aceite transparente incoloro (0.73 g, 44%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.78-5.24 (m, 2H), 4.52-4.08 (m, 4H), 3.94-3.50 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 3H), 1.50-1.32 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.30-1.12 (m, 6H).

Ejemplo I 19. Etil (3-(N-(*terc*-butoxicarbonoil)amino)-1-fluoro-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 7)

A la solución de etil (3-(N-(*terc*-butoxicarbonoil)amino)-1-fluoro-2-oxopropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato (0.7 g, 1.8 mmol) en metanol (30 mL) a -5°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó borohidruro de sodio (76 mg, 2.0 mmol) en una porción. Una ligera exoterma ocurrió; sin embargo, la temperatura interna se mantuvo por debajo de -2°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1 h. La mezcla de reacción se apagó con carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso (5 mL). La mezcla cruda se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se extrajo con acetato de etilo (30 mL), se lavó con solución de cloruro de sodio saturado acuoso (5 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La remoción del solvente bajo presión reducida produjo el producto crudo como un aceite amarillo pálido (580 mg). Purificación por cromatografía de columna produjo 2 fracciones, lo que pareció ser consistente con diferentes diaestereómeros de etil (3-(N-(*terc*-butoxicarbonoil)amino)-1-fluoro-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato. La fracción menos polar pareció ser una mezcla de dos diaestereómeros 1:1. (210 mg, 29%). Mientras que la fracción más polar fue predominantemente un diaestereómero según se juzgó por RMN ^1H análisis (190 mg, 16%).

RMN ^1H del compuesto más polar (300 MHz, CDCl_3) δ 5.32-5.04 (br s, 1H), 4.88-4.82 (m, 0.5H), 4.72-4.68 (m, 0.5H), 4.40-4.08 (m, 4H), 3.90-3.26 (m, 6H), 1.66-1.52 (m, 3H), 1.50-1.32 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.30- 1.12 (m, 6H).

Ejemplo I 20. Etil 3-[(dietoximetil)(etoxi)fosforil]-2-fluorobutanoato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 8)

Una mezcla de etil (dietoximetil)fosfinato (21.7.0 g, 110 mmol) y 1, 1, 1,3,3,3- hexametildisilazano (23.3 mL, 110 mmol) se calentó a reflujo por 2 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó una mezcla diaestereomérica etil 2-fluorobut-2-enoato (14.6 g, 110 mmol). Los reactivos se calentaron a 80 °C por un día y 120 °C por 2 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó otra porción de trimetilsilil activado etil (dietoximetil)fosfinato 10 mmol) (este se había preparado a partir de etil (dietoximetil)fosfinato (21.7.0 g, 110 mmol) y se agregó 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (23.3 mL, 110 mmol) en la misma forma como arriba). La mezcla se calentó a 100 °C por tres días y se agregó otra porción más de trimetilsilil activado etil (dietoximetil) fosfinato. La mezcla se calentó a 100 °C por tres días bajo una atmósfera de argón, se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo (300 mL). La solución se lavó con HCl 1 N (2 x 200 mL) y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó para dar 42.0 g de un aceite amarillo. El residuo se purificó por cromatografía en una columna empacada con sílica gel húmedo eluyendo con cloruro de metileno y luego con 98:2 cloruro de metileno/metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporó para dar 3.6 g (10%) de etil 3- [(dietoximetil) (etoxi)fosforil] -2-fluorobutanoato como un aceite transparente.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.9-5.6 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 4H), 3.6-4.0 (m, 4H), 2.6-2.9 (m, 1H), 1.2-1.4 (m, 12H).

Ejemplo I 21. Etil 3-amino-2-fluoro-1-metil-3-oxopropil (dietoximetil) fosfinato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 8)

A una solución de etil 3-[(dietoximetil)(etoxi)fosforil]-2-fluorobutanoato (1.8 g, 5.5 mmol) en etanol (3 mL) se agregó hidróxido de amonio concentrado (14.8 M, 0.5 mL, 7.4 mmol).

La solución se agitó por 24 h a 40 °C y luego se evaporó para dar 1.6 g (97%) de una mezcla diastereomérica de etil 3-amino-2-fluoro-1-metil-3-oxopropil(dietoximetil)fosfinato como un aceite transparente.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.7- 6.7 (m, 2H), 4.9-5.5.6 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.1-4.4 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 4H), 2.8-3.0 (m, 1H), 1.2-1.4 (m, 12H)

Preparaciones farmacéuticas

El compuesto de acuerdo con la fórmula I de la presente invención puede ser usado como un ingrediente activo en una preparación farmacéutica para administración oral, rectal, epidural, intravenosa, intramuscular, subcutánea, nasal y para administración por infusión o por cualquier otra ruta de administración adecuada. Preferiblemente la forma de administración es oral o por inyección/infusión.

Las preparaciones farmacéuticas contienen un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más ingredientes

farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación terminadas son fabricadas por procesos farmacéuticos conocidos. Usualmente la cantidad de los compuestos activos está entre 0.1-95% en peso de la preparación, preferiblemente entre 0.2-20% en peso en preparaciones para uso parenteral y preferiblemente entre 1-50% en peso en preparaciones para administración oral.

En la preparación de preparaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención en forma de unidades de dosificación sólida para administración oral, el compuesto seleccionado puede mezclarse con ingredientes sólidos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, agentes desintegradores y agentes lubricantes). La mezcla es luego procesada en gránulos, tabletas, cápsulas o sobres.

Las unidades de dosificación para administración rectal pueden prepararse en forma de supositorios; en forma de una cápsula de gelatina rectal; en forma de un micro enema listo para ser usado; o en forma de una formulación de micro enema seco a ser reconstituido en un solvente adecuado justo antes de la administración.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden prepararse en forma de jarabes o suspensiones, o en forma de una mezcla seca a ser reconstituida con un solvente adecuado justo antes del uso.

Las soluciones para administración parenteral pueden prepararse como una solución de un compuesto de la invención en un solvente farmacéuticamente aceptable y son empacados en ampollas o viales. Pueden también prepararse como una preparación seca a ser reconstituida con un solvente adecuado extemporáneamente antes del uso.

La dosis diaria típica del compuesto activo dependerá de varios factores tales como por ejemplo el requerimiento individual de cada paciente, la ruta de administración y la enfermedad. En general, las dosificaciones estarán en el rango de 1 µg a 100 mg por día y por kg de peso corporal, preferiblemente 10 µg a 20 mg por día y por kg de peso corporal.

Estudios biológicos

Ensayo de Enlace radioligando [³H]GABA

Se prepararon membranas sinápticas de rata del cerebro entero de ratas macho Sprague Dawley esencialmente como se describió previamente (Zukin, et al. (1974) Proc. Natl. Acad. USA 71, 4802-4807). El ensayo de competición [³H]GABA, modificado de Olpe et al ((1990) Eur. J. Pharmacol. 187, 27-38), se realizó en 200 µl bufer TCI (Tris Calcio Isoguvacina) (Tris (tri(hidroximetil)aminometano) 50 mM, pH 7.4, CaCl₂ 2.5 mM y isoguvacina 40 µM) que contenía [³H] GABA 20 nM (actividad específica: 3 Tera Becquerel (TBq)/mmol), compuesto o solvente de prueba y proteína de membrana sináptica 80 µg usando placas de 96-pozos. Después de la incubación por 12-20 min a temperatura ambiente, las incubaciones se terminaron por filtración rápida a través de un filtro de fibra de vidrio (filtros impresos filtermat B, Wallac), que habían sido pretratados con polietileneimina al 0.3%, usando un colector celular de 96-placas (Skatron o Tomtec). Los filtros se lavaron con bufer que contenían Tris (tris(hidroximetil)aminometano) 50 mM y CaCl₂ 2.5 mM, pH 7.4, a 4 °C y luego se secaron a 55° C. Se fundió una lámina centelleante MeltiLex B/HS (Wallac) sobre el filtro, y la radioactividad se determinó en un contador de centelleo Microbeta (Wallac).

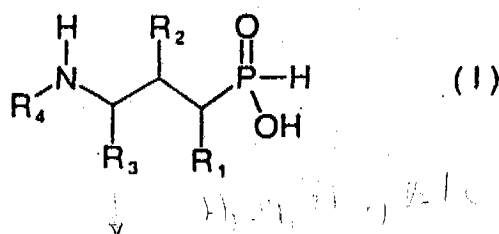
Resultados y discusión

Se encontró que los compuestos de la presente invención tenían afinidades y potencias para el receptor de GABA_B como se reveló por los bajos IC₅₀ y EC₅₀ en los ensayos de enlace y de ileon, respectivamente. Se ha encontrado también que los compuestos reducen el TLOSR cuando se administran i.v. así como también p.o. en modelos animales. Contrario a lo que se ha reivindicado en la literatura para derivados del ácido 3-aminopropilfosfínico que tienen un enlace P-H, nosotros encontramos que los compuestos de la presente invención tienen alta estabilidad metabólica en modelos animales. Más aún, los efectos colaterales en el SNC (medidos por reducción en la temperatura corporal en el ratón) no fueron observables o solo se vieron en dosis muy altas. Por lo tanto, la diferencia entre dosis terapéuticas (inhibición del TLOSR en el modelo perro) y dosis que causan efectos colaterales (en el modelo ratón) fue inesperadamente alta.

45
77

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I



en donde

R_1 representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno;

R_2 representa hidroxilo, mercapto, halógeno, o un grupo oxo;

R_3 representa hidrógeno o alquilo inferior (opcionalmente sustituido con hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, tioalcoxi inferior o aril);

R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior (opcionalmente sustituido con aril), o aril;

y las sales, los solvatos y los estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables,

con las excepciones de:

i) el racemato de ácido (3-amino-2-hidroxipropil)fosfínico, y


) ácido (2*R*/*S*, 3*R*)-(3-amino-2-hidroxiutil)fosfínico.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en dende

R_1 representa hidrógeno, un alquilo inferior o halógeno;

R_2 representa halógeno, hidroxilo o un grupo oxo;

R_3 representa hidrógeno; y

R_4 representa hidrógeno;

con excepción del racemato de ácido (3-amino-2-hidroxiutil) fosfínico.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste de ácido (3-amino-2-fluoropropil)fosfínico, ácido (2*R*)-(3-amino-2-fluoropropil)fosfínico, ácido (2*S*)-(3-amino-2-fluoropropil)fosfínico, ácido (3-amino-2-fluoro-1-metilpropil)fosfínico, ácido (3-amino-2-oxopropil)fosfínico, ácido (*S*)-(3-amino-2-hidroxiutil) fosfínico, ácido (*R*)-(3-amino-2-hidroxiutil) fosfínico y ácido (3-amino-1-fluoro-2-hidroxiutil)fosfínico.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 que es ácido (3-amino-2-fluoropropil)fosfínico.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 que es ácido (2*R*)-(3- amino-2-fluoropropil)fosfínico.
6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 que es ácido (2*S*)-(3-amino-2-fluoropropil)fosfínico.
7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 que es ácido (3- amino-2-fluoro-1-metilpropil)fosfínico.
8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 que es ácido (3-amino-2-oxopropil)fosfínico.
9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 que es ácido (*S*)-(3-amino-2-hidroxipropil) fosfínico.
10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 que es ácido (*R*)-(3-amino-2- hidroxipropil) fosfínico.
11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 que es ácido (3-amino-1-fluoro-2-hidroxipropil)fosfínico.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 11, para uso en terapia.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 11 para la manufactura de un medicamento para la inhibición de las relajaciones transientes del esfínter esofágico inferior.

14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 11 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastro-esofágico.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 11 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la regurgitación en infantes.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 11 para la manufactura de un medicamento para asma, gases, tos, dolor, adicción a la cocaína, hipo, IBS, dispepsia, vómito y nocicepción relacionados o no con el GORD.

17. Un método para el tratamiento de las relajaciones transientes del esfínter esofágico inferior, que comprende tratar al sujeto que sufre dicha condición con una preparación farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 11.

18. Un método para el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastro-esofágico que comprende tratar al sujeto que sufre dicha condición con una preparación farmacéutica que contiene un

52/67

compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 11.

19. Un método para el tratamiento de la regurgitación en infantes que comprende tratar al sujeto que sufre dicha condición con una preparación farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 11.

20. Un método para el tratamiento de asma, gases, tos, dolor, adicción a la cocaína, hipo, IBS, dispepsia, vómito y nocicepción relacionados o no con el GORD, que comprende tratar al sujeto que sufre dicha condición con una preparación farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 11.

21. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 11 opcionalmente en asociación con diluyentes, excipientes o portadores inertes.

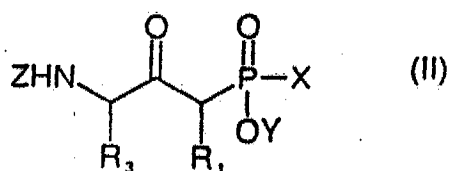
22. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 21 para uso en la inhibición de las relajaciones transientes del esfínter esofágico inferior.

23. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 21 para uso en el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastro-esofágico.

24. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 21 para uso en el tratamiento de la regurgitación en infantes.

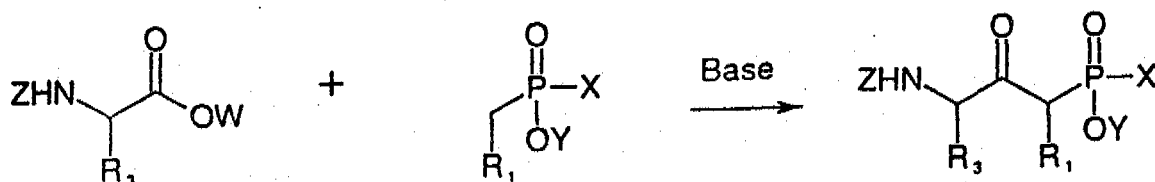
25. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 11 en donde

a) Un compuesto de fórmula II



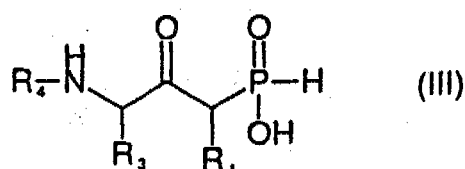
en la cual R₁ y R₃ son como se define arriba en la fórmula I, X es hidrógeno o un grupo protector tal como -CCH₃(OCH₂CH₃)₂, Z es un grupo protector tal como t-butiloxicarbonil y Y es hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior, que el compuesto de la fórmula II puede haber sido sintetizado mediante una reacción de condensación de acuerdo al Esquema I empleando un éster de aminoácido N-prottegido adecuado en el cual R₃ es como se define arriba, W es un grupo protector tal como un alquilo inferior y Z es como se define en la fórmula II y un derivado de ácido fosfínico protegido adecuado en el cual R₁ es como se define arriba en la fórmula I, X y Y son como se definió en la fórmula II y una base tal como diisopropilamida de litio.

52
53



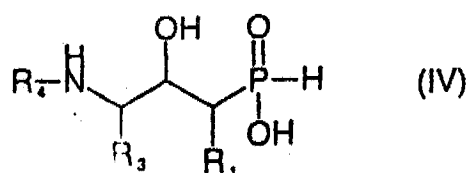
Esquema 1

es opcionalmente convertido mediante una reacción de N-alquilación para introducir R_4 si se desea que R_4 no sea igual a hidrógeno y posteriormente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula III



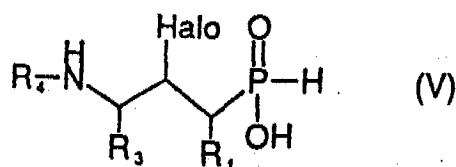
donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula III, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula III o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula III se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o un compuesto de la fórmula II se convierte, mediante una reacción reductora, opcionalmente una reacción de N-alquilación si se desea que R_4 no sea igual a hidrógeno y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula IV



donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula IV, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula IV o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula IV se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

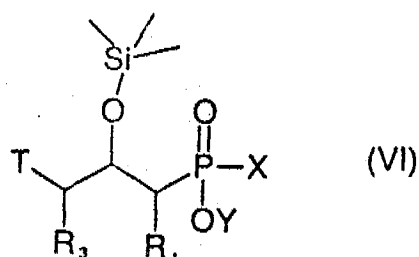
o un compuesto de la fórmula II se convierte, mediante una reacción reductora seguida de una reacción de deoxohalogenación, opcionalmente una reacción de N-alquilación, para introducir R_4 si se desea que R_4 no sea igual a hidrógeno y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula V



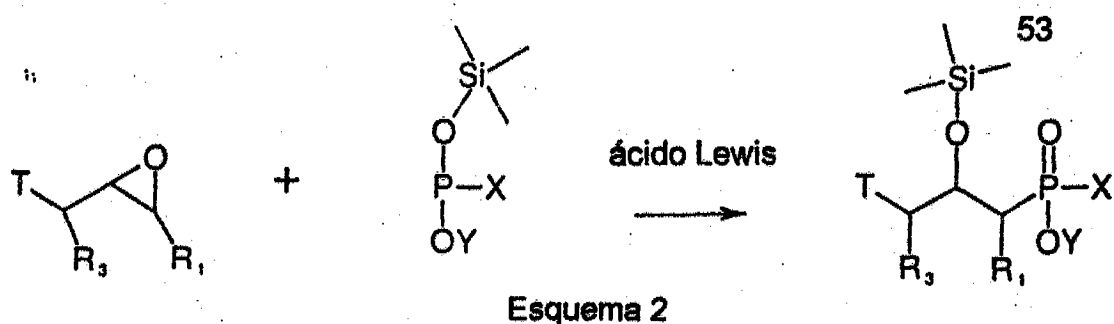
donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I y Halo es un átomo halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula V, una mezcla resultante de

isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula V o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula V se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

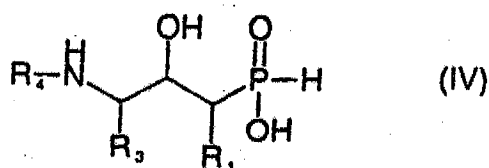
o b) un compuesto de la fórmula VI



en la cual R₁ y R₃ son como se define arriba en la fórmula I, X es hidrógeno o un grupo protector tal como -C(CH₃)₃(OCH₂CH₃)₂, T es un grupo que puede ser convertido en un grupo -NH₂ y Y es un hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior, que el compuesto de la fórmula VI puede haber sido sintetizado mediante una reacción de condensación de acuerdo al Esquema 2 empleando un derivado de 2,3-epoxipropil, tal como un derivado N-prottegido de 2,3-epoxipropilamina adecuado o un derivado de epiclorohidrina, en la cual R₁ y R₃ son como se define arriba en la fórmula I y un derivado de ácido fosfínico protegido adecuado activado por medio de O-sililación, en la cual X y Y son como se define en la fórmula VI y un ácido Lewis tal como ZnCl₂ anhidro.

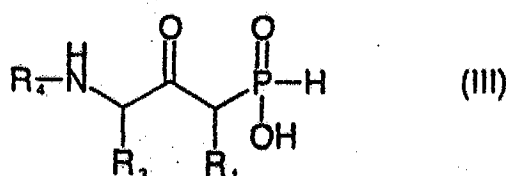


se convierte mediante una reacción donde el grupo trimetilsilil se reemplaza con un átomo de hidrógeno, donde el grupo T como se define en la fórmula VI se convierte en -NHR₄ donde R₄ es como se define arriba en la fórmula I y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula IV



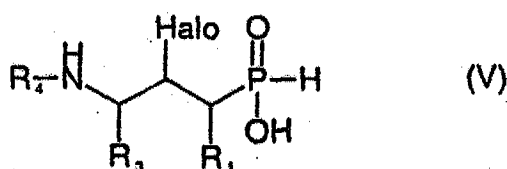
donde R₁, R₃ y R₄ son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula IV, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula IV o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula IV se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o el compuesto de la fórmula VI se convierte mediante una reacción donde el grupo trimetilsilil se reemplaza con hidrógeno, una reacción de oxidación, una reacción donde el grupo T como se define en la fórmula VI se convierte en -NHR₄ donde R₄ es como se define arriba en la fórmula I y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula III



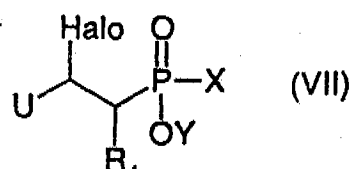
donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula III, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula III o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula III se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o un compuesto de la fórmula VI se convierte mediante una reacción donde el grupo trimetilsilil se reemplaza con hidrógeno, una reacción de deoxohalogenación, una reacción donde el grupo T como se define en la fórmula VI se convierte en -NHR_4 donde R_4 es como se define arriba en la fórmula I y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula V

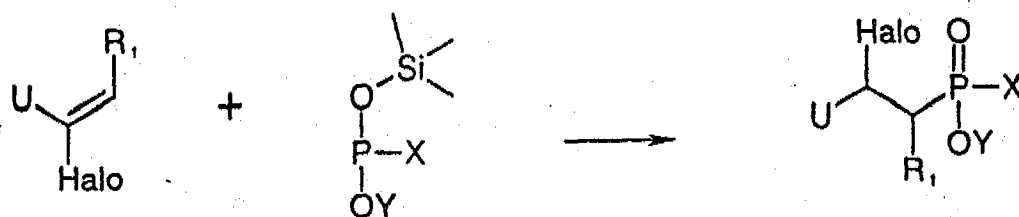


donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I y Halo es un átomo halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula V, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula V o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula V se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o c) un compuesto de la fórmula VII



en la cual R_1 es como se define arriba en la fórmula I, X es hidrógeno o un grupo protector tal como $-\text{CCH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, U es un grupo extractor de electrones, tal como, por ejemplo, $-\text{CN}$ o $-\text{CO}_2\text{Et}$ que puede ser convertido en un grupo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y Y es un hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior y Halo es un átomo halógeno, en que el compuesto de la fórmula VII puede haber sido sintetizado mediante una reacción de adición de acuerdo al Esquema 3 empleando un compuesto no saturado en el cual R_1 es como se define arriba en la fórmula I, U y halo son como se define en la fórmula VII y un derivado de ácido fosfínico protegido adecuado activado por medio de O-sililación, en el cual X y Y son como se define en la fórmula VII,

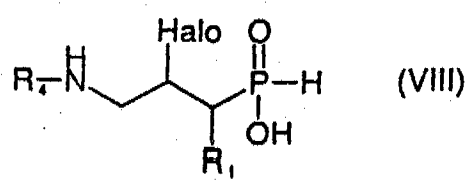


Esquema 3

se convierte mediante una reacción donde el grupo U se convierte en

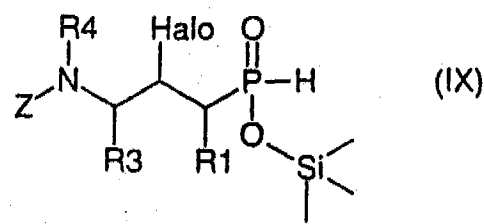
$-\text{NHR}_4$, donde R_4 es como se define arriba en la fórmula I y una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula VIII

57
59

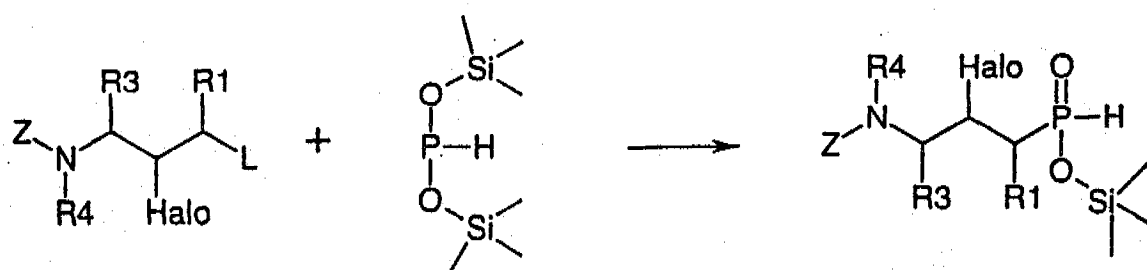


donde R₁ y R₄ son como se define arriba en la fórmula I y Halo es un átomo halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula VIII, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula VIII o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula VIII se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o d) un compuesto de la fórmula IX opcionalmente como un estereoisómero individual

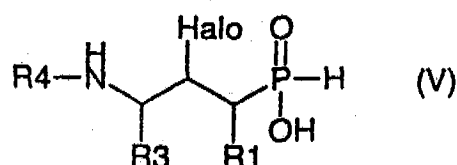


en la cual R₁, R₃ y R₄ son como se define arriba en la fórmula I, Z es un grupo protector tal como t-butiloxycarbonil y Halo es un átomo halógeno, en que el compuesto de la fórmula IX puede haber sido sintetizado de acuerdo al Esquema 4 empleando un compuesto electrofílico en el cual R₁, R₃ y R₄ son como se define arriba, L es un grupo saliente tal como yodo, Z y halo son como se define arriba y ácido fosfínico activado por O-sililación,



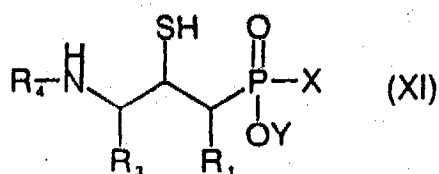
Esquema 4

se convierte mediante una reacción hidrolítica en un compuesto de la fórmula V

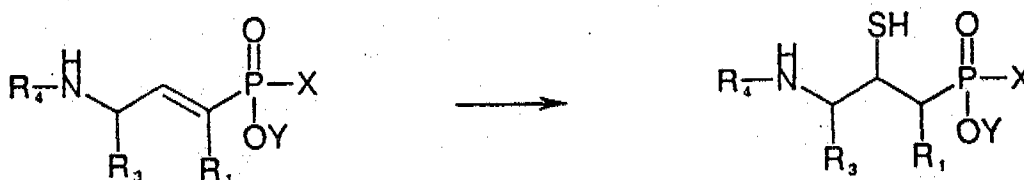


donde R₁, R₃ y R₄ son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula V, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula V o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula V se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o e) un compuesto de la fórmula XI

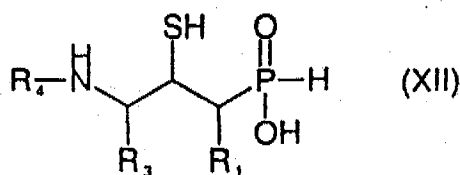


en la cual R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, X es hidrógeno o un grupo protector tal como $-C(CH_3)(OCH_2CH_3)_2$, y Y es un hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior, en que el compuesto de la fórmula XI puede haber sido sintetizado mediante una reacción de adición de acuerdo al Esquema 4 tratando un derivado de ácido fosfínico no saturado, en el cual R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, con H_2S , un ión mercaptida (HS^-) o un compuesto mercapto protegido tal como bencil tiol en cuyo caso el grupo protector se remueve posteriormente



Esquema 5

se convierte mediante una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula XII,



donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula XII, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula XII o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula XII se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior.

26. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste de etil 3-[(dietoximetil)(etoxi)fosforil]-2-floropropanoato, etil (3-amino-2-fluoro-3-oxopropil)(dietoximetil)fosfinato, etil (*R*)-(3-cloro-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato, etil (*S*)-(3-amino-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato, etil (*S*)-(3-cloro-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato, 1 (*R*)-(3-amino-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato, etil [3-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil) amin]-2-oxopropil](1,1-dietoxietil)fosfinato, (2*R*)-3-(dibencilamino)-2-fluoro-1-propanol, (2*R*)-3-amino-2-fluoro-1-propanol, *terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-hidroxipropilcarbamato, *terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato, metil (2*S*)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato, (2*S*)-3-(dibencilamino)-2-fluoro-1-propanol, (2*S*)-3-amino-2-fluoro-1-propanol, *terc*-butil (2*S*)-2-fluoro-3-hidroxipropilcarbamato, *terc*-butil (2*S*)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato, etil (fluorometil)(1,1-dietoxietil)fosfinato, etil (3-(*N*-(*terc*-butoxicarbonil) amino)-1-fluoro-2-oxopropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato, etil (3-(*N*-(*terc*-butoxicarbonil) amino)-1-fluoro-2-hidroxipropil)(1,1-dietoxietil)fosfinato, etil 3-[(dietoximetil)(etoxi)fosforil]-2-fluorobutanoato, y etil 3-amino-2-fluoro-1-metil-3-oxopropil(dietoximetil)fosfinato.