

62
39

SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
BOGOTA, D.C.
19 DE DICIEMBRE DE 2000

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S _____ D. _____

Re: P1.- **ASTRAZENECA AB**.- Solicitud de Patente de
Invención para **"NUEVOS ACIDOS**
(AMINOPROPIL)METILFOSFINICOS".- Clase A61.-
Expediente número 00-093.168.-

1. Me refiero a mi solicitud arriba mencionada de fecha 6 de Diciembre de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted:

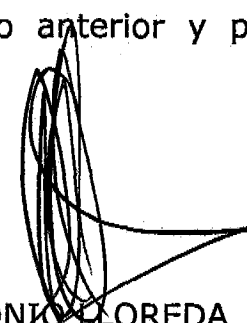
- (1) Copia autentica, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 392391 de 23 de Noviembre de 2000, de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud sueca número 9904507-2 de 9 de Diciembre de 1999, junto con su traducción, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones exteriores bajo el número 4486722 de 6 de Diciembre de 2000, correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento;
- (2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora María Luisa Brigard de Restrepo quien elaboró la traducción de las legalizaciones

y reivindicaciones de la solicitud sueca número 9904507-2 de 9 de Diciembre de 1999;

- (3) Documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi representando, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 490027 de 12 de Diciembre de 2000;
- (4) Traducción Oficial No. 0322, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 5495470 de 18 de Diciembre de 2000, correspondiente a las legalizaciones de dicho documento de traspaso;
- (5) Documento que acredita el traspaso que el autor del invento de la referencia hace a favor de mi representando, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 490028 de 12 de Diciembre de 2000; y
- (6) Traducción Oficial No. 0321, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 495476 de 18 de Diciembre de 2000, correspondiente a las legalizaciones de dicho documento de traspaso.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO FLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

64
61

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

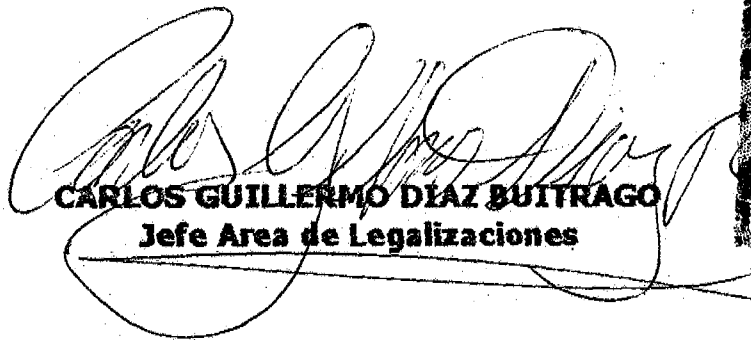
**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

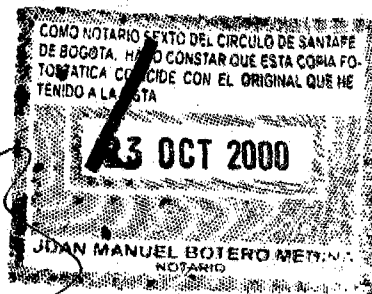
CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora **MARIA LUISA DE BRIGARD DE RESTREPO**, como traductora e intérprete oficial para los idiomas **INGLES - ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES**, según resolución 0793 del 21 de marzo de 1958

La anterior certificación se expide a solicitud de la interesada quien se identificó con cédula de ciudadanía No. 20.024.691 expedida en Santa Fe de Bogotá.

Dada en Santa Fe de Bogotá, D.C. a los veinticinco (25) días de marzo de 1999


CARLOS GUILLERMO DIAZ BUTRAGO
Jefe Area de Legalizaciones



Astra

A 22 38-00

65

62

TRADUCCION OFICIAL No. 5.788

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. -

PRV

DIRECCION NACIONAL DE PATENTES Y REGISTRO

TRADUCCION OFICIAL No. 5.788
[Signature]
María Luisa Bergard de Rostro
Intérprete Oficial
Mat. No. 0792 del Min. de Justicia

Certificado

Por el presente se certifica que la anexa es una copia fiel de los documentos registrados originalmente ante la Oficina de Patentes y Registro en relación con la siguiente solicitud de patente.

La solicitud fue registrada originalmente en inglés.

(71) Solicitante(s) Astra AB, Södertälje SE

(21) Solicitud de patente número 9904507-2

(86) Fecha de registro 9-12-1999

66
63

Estocolmo, 19-10-2000

Por la Oficina de Patentes y Registro

(Firma)

Anita Söderwall

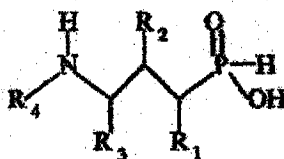
Derechos 170:-

PROBADO OFICIAL No. 5788
Maria Luisa Briones de Restrepo
Intérprete Oficial
C.C. No. 0783 del 19 de febrero de 1994

EN ESPAÑOL, las autenticaciones de la firma anterior hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 392391 de fecha 23 de noviembre del 2.000

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto acorde con la fórmula I



en donde

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
486722/18
COPIA FIRMA APTA EN EL
DOCUMENTO DESMPEKA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
Jefe de Legalización
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.
1000 DIC - 6
1000 DIC - 6

67
68

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

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

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

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

PROCESO OFICIAL No. 5.788
Marta Luisa B. G. de Restrepo
Intendente Oficial
Calle 17 de la Misión de la Justicia

R₄ representa metilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

y sales farmacéuticamente aceptables y los esteroisómeros del mismo,

con la excepción de:

- i) el racemato de ácido (3-amino-2-hidroxipropil)fosfinico,
- ii) ácido (S)-(3-amino-2-hidroxipropil)metilfosfinico,
- iii) ácido (R)-(3-amino-2-hidroxipropil)metilfosfinico,
- iv) ácido (3-amino-2-hidroxipropil)difluorometilfosfinico, y
- v) ácido (3-amino-2-oxopropil)metilfosfinico.

68
5

2. Acido (3-amino-2-fluoropropil)metilfosfinico y sales farmacéuticamente aceptables y los esteroisómeros del mismo.

3. Un compuesto acorde con la reivindicación 1 para usarlo en terapia.

4. Uso de un compuesto acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para la fabricación de un medicamento para la inhibición de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior.

5788
REGISTRO OFICIAL
Maria Luisa Brizuela de Restrepo
Intendente Oficial
Mesa de OTE del MIO de la Nación

5. Uso de un compuesto acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad de reflujo gastro-esofágico.

6. Uso de un compuesto acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de regurgitación en infantes.

7. Uso de un compuesto acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para la fabricación de un medicamento para asma relacionada o no con GORD, eructos, tos, dolor, adicción a la cocaína, hipo, IBS, dispepsia, emesis o nocicepción.

8. Un método para el tratamiento de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior que consiste en tratar a un paciente que sufre de dicho estado con una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I.

69
66

9. Un método para el tratamiento de enfermedad de reflujo gastro-esofágico que consiste en tratar a un paciente que sufre de dicho estado con una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I.

10. Un método para el tratamiento de regurgitación en infantes que consiste en tratar a un paciente que sufre de dicho estado con una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I.

11. Un método para el tratamiento de asma relacionada o no con GORD, dolor, adicción a la cocaína, hipo, IBS, dispepsia, emesis o nocicepción, que consiste en tratar a un paciente que sufre de dicho estado con una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I.

TRANSMISION OFICIAL 5.788
Marta Zúñiga de Rastro
Interpretadora
0702 del 101m 2da J. 2000

12. Una preparación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, opcionalmente en asociación con diluentes, excipientes o portadores inertes.

13. Una preparación farmacéutica acorde con la reivindicación 12 para usarla en la inhibición de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior.

14. Una preparación farmacéutica acorde con la reivindicación 12 para usarla en el tratamiento de enfermedad de reflujo gastro-esofágico.

15. Una preparación farmacéutica acorde con la reivindicación 12 para usarla en el

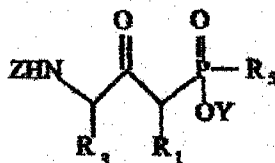
70
07

tratamiento de regurgitación en infantes.

16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I acorde con la reivindicación 1,

en el que

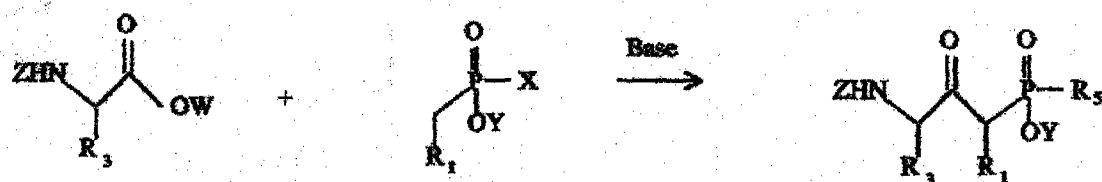
a) un compuesto de la fórmula II



(II)

PROCESO OFICIAL No. 5.788
 María Luisa Brizuela de Restrepo
 Intérprete Oficial
 No. 0788 del Min. de Justicia

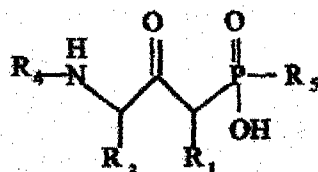
en donde R_1 , R_2 y R_3 corresponden a las definiciones dadas arriba en la fórmula I, Z es un grupo protector tal como t-butiloxicarbonilo y Y es hidrógeno o un grupo protector tal como alquilo inferior, y ese compuesto de la fórmula II puede haber sido sintetizado mediante reacción de condensación de acuerdo con el Esquema 1 empleando un éster de aminoácido N-prottegido en el que R_2 corresponde a la definición dada arriba en la fórmula I, W es un grupo protector tal como alquilo inferior y Z corresponde a la definición dada en la fórmula II, y un derivado de ácido fosfínico protegido en el que R_1 y R_3 corresponden a la definición dada arriba en la fórmula I, Y corresponde a la definición dada en la fórmula II, y una base tal como diisopropilamida de litio,



Esquema I

se convierte opcionalmente mediante una reacción de N-alquilación con el fin de introducir R_4 , si se desea que R_4 no sea igual a hidrógeno, y luego una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula III

5-798
FARMACIA ESPECIAL No. 5-798
Maria Luisa Brizard de Restrepo
Intérprete Oficial
Calle No. 1709 del barrio de San Juan

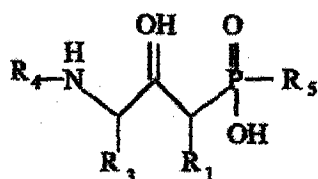


(III)

en donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 corresponden a las definiciones dadas 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 que corresponda 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

72
69

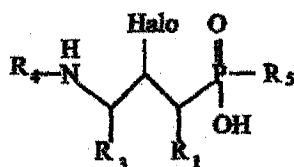


(IV)

en donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 corresponden a las definiciones dadas 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 que corresponda a la definición anterior;

5.788
 María Luisa Briceño de Restrepo
 Intérprete Oficial
 No. 0788 del Min. de Justicia

o un compuesto de la fórmula II se convierte, mediante una reacción reductora seguida por una reacción de desoxohalogenación, 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 VI



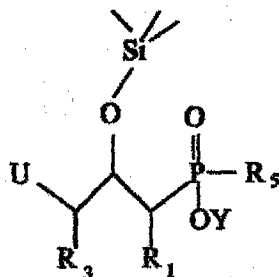
(VI)

en donde R_1 , R_3 y R_4 corresponden a las definiciones dadas arriba en la fórmula I y Halo es un átomo de halógeno, y, si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula VI, 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 VI o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la

73
70

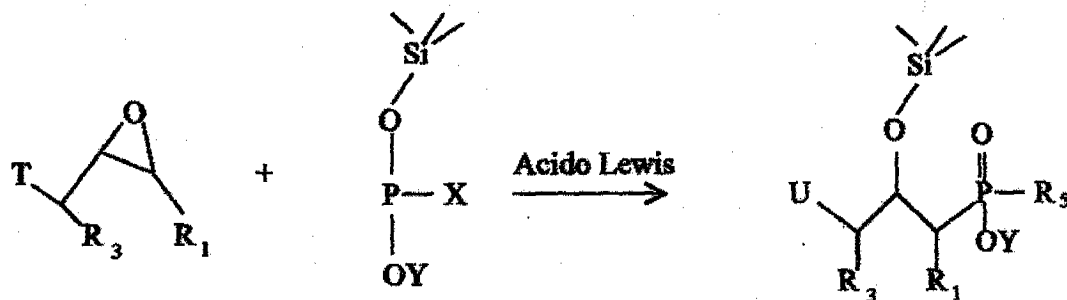
fórmula VI se convierte en una sal que corresponda a la definición anterior;

o b) un compuesto de la fórmula VII



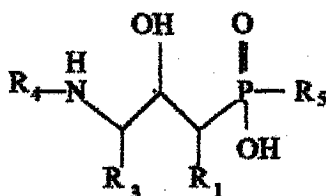
PROCESO OFICIAL No. 5.788
 María Luisa Rodríguez de Rodríguez
 Intérprete Oficial
 del Poder del Mito de Justicia

en donde R_1 , R_3 y R_5 corresponden a las definiciones dadas arriba en la fórmula I, U es un grupo que puede convertirse en un grupo $-NH_2$, y Y es hidrógeno o un grupo protector tal como alquilo inferior, y ese compuesto de la fórmula VII puede haber sido sintetizado mediante una reacción de condensación de acuerdo con el Esquema 2 empleando un derivado de 2,3-epoxipropilo, tal como un derivado de 2,3-epoxipropilamina o un derivado de epiclorohidrina N-protégido adecuado, en el que R_1 y R_3 corresponden a las definiciones dadas arriba en la fórmula I, y un derivado de ácido fosfínico protegido adecuado activado mediante O-sililación, en donde R_5 y Y corresponden a las definiciones dadas en la fórmula VII, y un ácido Lewis tal como $ZnCl_2$ anhidro,



Esquema 2

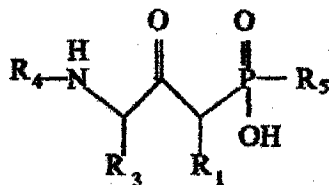
se convierte mediante una reacción en la que el grupo trimetilsililo es reemplazado por un grupo hidrógeno, una reacción en la que el grupo U definido en la fórmula VII se convierte en $-NHR_4$ en donde R_4 corresponde a la definición dada en la fórmula I, y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula VIII



(VIII) SPECIAL No. 5.788
Maria Luisa Brizuela de Rodriguez
Intérprete Oficial
MA 0709 del MIN. de Salud

en donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 corresponden a las definiciones dadas arriba en la fórmula I, 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 que corresponda a la definición anterior;

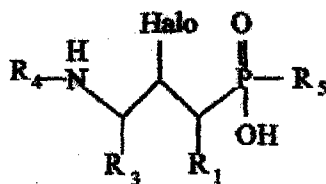
o un compuesto de la fórmula VII se convierte, mediante una reacción en la que el grupo trimetilsililo es reemplazado por hidrógeno, una reacción de oxidación, una reacción en la que el grupo U definido en la fórmula VII se convierte en $-NHR_4$ en donde R_4 corresponde a la definición dada en la fórmula I, y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula IX



(IX)

en donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 corresponden a las definiciones dadas arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula IX, 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 IX o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula IX se convierte en una sal que corresponda a la definición anterior;

o un compuesto de la fórmula VII se convierte, mediante una reacción en la que el grupo trimetilsililo es reemplazado por hidrógeno, una reacción de desoxohalogenación, una reacción en la que el grupo U definido en la fórmula VII se convierte en $-NHR_4$ en donde R_4 corresponde a la definición dada en la fórmula I, y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula X



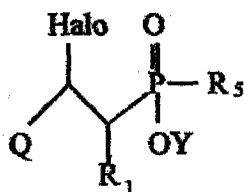
(X)

en donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 corresponden a las definiciones dadas arriba en la fórmula I, y Halo es un átomo de halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro

76
78

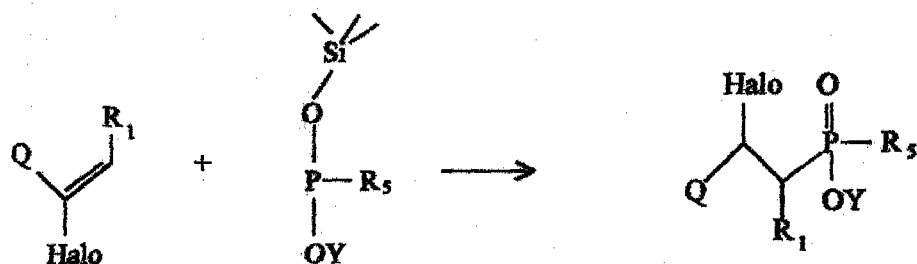
compuesto de la fórmula X, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula X o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula X se convierte en una sal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

o c) un compuesto de la fórmula XI



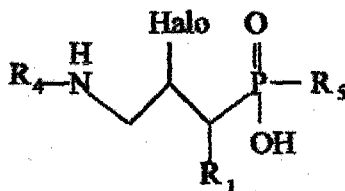
PROCESO OFICIAL No. 5.788
[Signature]
 María Luisa Espinosa de Rosendo
 Intérprete Oficial
 C. No. 0782 del M. de Justicia
 (XI)

en donde R_1 y R_5 corresponden a las definiciones dadas arriba en la fórmula I, Q es un grupo que retira electrones, tal como $-CN$ o CO_2Et que puede convertirse en un grupo $-CH_2NH_2$, y Y es hidrógeno o un grupo protector tal como alquilo inferior y Halo es un átomo de halógeno, y ese compuesto de la fórmula XI puede haber sido sintetizado mediante una reacción de adición de acuerdo con el Esquema 3 empleando un compuesto insaturado en el que R_1 corresponde a la definición dada arriba en la fórmula I, Q y halo corresponden a las definiciones dadas en la fórmula XI, y un derivado de ácido fosfínico protegido adecuado activado mediante O-sililación, en donde R_5 y Y corresponden a las definiciones dadas en la fórmula XI,



Esquema 3

se convierte, mediante una reacción en la que el grupo Q se convierte en -NHR₄, en donde R₄ corresponde a la definición dada arriba en la fórmula I, y una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula XII

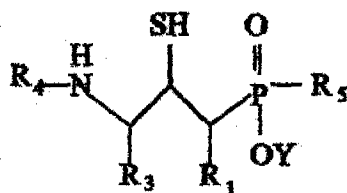


(XII)

en donde R₁ y R₄ corresponden a las definiciones dadas arriba en la fórmula I, y Halo es un átomo de halógeno, 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 que corresponda a la definición anterior;

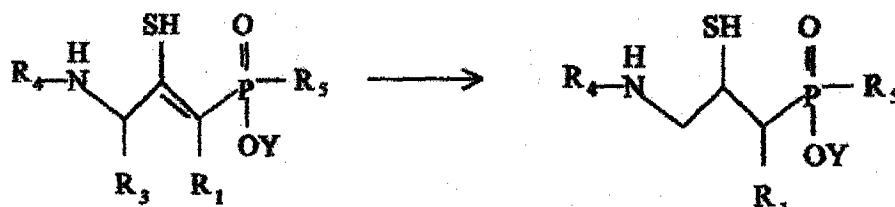
o d) un compuesto de la fórmula XIII

78
25



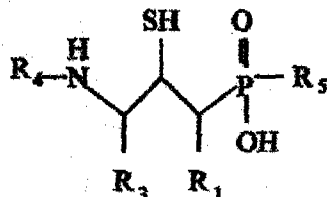
(XIII)

donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 corresponden a las definiciones dadas arriba en la fórmula I, y Y es hidrógeno o un grupo protector tal como t-butiloxicarbonilo, y ese compuesto de la fórmula XIII puede haber sido sintetizado mediante una reacción de adición de ácido con el Esquema 4 tratando un derivado de ácido fosfinico insaturado en el que R_1 , R_3 , R_4 y R_5 corresponden a las definiciones dadas arriba en la fórmula I, con H_2S , un ion de mercaptido (HS) o un compuesto de mercapto protegido tal como bencilotiol caso en el cual el grupo protector se remueve luego



Esquema 4

se convierte mediante reacción hidrolítica en un compuesto de la fórmula XIV



(XIV)

en donde R₁, R₃, R₄ y R₅ corresponden a las definiciones dadas arriba en la fórmula I y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula XIV si se desea, 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 XIV o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula XIV se convierte en una sal que corresponda a la definición anterior;

17. 2-[etoxi(metil)fosforil]-2-fluoropropanoato de etilo.
18. 3-amino-2-fluoro-3-oxopropil(metil)fosfinato de etilo.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual queda copia en los archivos de esta oficina de traducciones, para su confrontación y a la que me remito.

Derechos de Traducción: \$135.000,00

BOGOTA, 27 DE NOVIEMBRE DEL 2000.

TRADUCCION OFICIAL No. 5.788
Maria Luisa Brigard de Restrepo
 Maria Luisa Brigard de Restrepo
 Intérprete Oficial
 C.C. No. 0782 del M.D. de Justicia

Diciembre 14, 2000
Traducción Oficial No. 0322
REF: **ASTRA ZENECA**

Expediente No. 2238-1Co.
Astra Zeneca
Legalización

109
106

Certificación No. 003859, expedida por el Consulado en Estocolmo, Suecia, en la fecha 15 de Noviembre del año 2000, con firma del Funcionario Encargado de Funciones Consulares, MARIA SMITH RUEDA.

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por ANNE - MARIE BONDE, NOTARIO PUBLICO, ESTOCOLMO, SUECIA.

Sellos de Legalización: Ministerio de Relaciones Exteriores, No.490027, Firma:

Funcionario Encargado de Funciones Consulares, MARIA SMITH RUEDA.

Sellos de Legalización: Ministerio de Relaciones Exteriores, fecha Diciembre 12 del año 2000, Hora: 10:16 am, Firma Jefe de Legalizaciones de Santafé de Bogotá, D. C. Firma ilegible.

Eduardo Calado

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

495470

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

700 DIC 18 A 51

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

110
107

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

El día trece del mes de Noviembre, del año 2000, compareció
personalmente ante mí el Notario Público:

THOMAS ELEBRING ✓

ANDERS HOLMEN ✓

THOMAS OLSSON ✓

MARIANNE SWANSON y ✓

SVERKER VON UNGE ✓

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante
del documento que precede, el, declarado ante mí que otorga el mismo para
los fines y propósitos que en el expresan.

Anne- Marie Bonde

Notario Público

hay sello del Notario Público Anne-Marie Bonde, Estocolmo

Eduardo Calado

447
108

TRASPASO

El abajo firmante:

KOSRAT AMIN, THOMAS ELEBRING, THOMAS OLSSON,
MARIANNE SWANSON y SVERKER VON UNGE, siendo todos
ciudadanos Suecos

Domiciliados en:

ASTRA ZENECA R&D, S-431 83 Mølndal, Suecia
y
PETER GUZZO un ciudadano americano

domiciliado en:

Albany Molecular Research Inc.
21 Corporate Circle
Albany, Nueva York 12212-5098
Estados Unidos

declara bajo juramento ser el único y verdadero inventor de:

NUEVOS ACIDOS DE METILOFOSFINICO (AMINOPROPILO)

Declara asimismo que cede y transfiere sin reserva ni limitación a favor de
la sociedad

ASTRA ZENECA AB

organizada y existente de conformidad con las leyes de

SUECIA
Domiciliada en

S-151 85 Sødertålje, Suecia

Edvardo Calado R

Todos los derechos inherentes adicha invención y que la citada sociedad
queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia.

Firma: KOSRAT AMIN,

THOMAS ELEBRING,

THOMAS OLSSON,

MARIANNE SWANSON y

SVERKER VON UNGE.

Eduardo Calado

ASSIGNMENT

The undersigned,

Kosrat Amin, Thomas Elebring, Thomas Olsson,
Marianne Swanson and Sverker Von Unge all Swedish
citizens

domiciled in

AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Sweden
and
Peter Guzzo an American citizen
domiciled in

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

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

NEW (AMINOPROPYL)METHYLPHOSPHINIC ACIDS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

S-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Kosrat Amin
Kosrat Amin

.....
Peter Guzzo

Marianne Swanson
Marianne Swanson

TRASPASO

abajo firmado

Kosrat Amin, Thomas Elebring, Thomas Olsson,
Marianne Swanson y Sverker Von Unge todos ciudadanos
Suecos

domiciliado en

AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia
y
Peter Guzzo una ciudadana Americana
domiciliada en

Albany Molecular Research Inc.
21 Corporate Circle
Albany, New York 12212-5098
Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verda-
deros inventores de.

NUEVOS ACIDOS (AMINOPROPIL)METILFOSFINICOS

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en

S-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Thomas Elebring
Thomas Elebring

Thomas Olsson
Thomas Olsson

Sverker Von Unge
Sverker Von Unge



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)



2000 A los 13 días del mes de Noviembre
~~19~~ , compareci personalmente ante mi,
 Notario Publico,

On this 13 day of Noviembre
~~19~~ 2000 personally appeared before me, a Notary Public,

THOMAS E L E B R I N G,
 ANDERS H O L M É N,
 THOMAS O L S S O N,
 MARIANNE S W A N S O N y
 SVERKER V O N U N G E

THOMAS E L E B R I N G,
 ANDERS H O L M É N,
 THOMAS O L S S O N,
 MARIANNE S W A N S O N y
 SVERKER V O N U N G E

a quien es doy fé de conocer y me consta que
 las personas descritas y firmantes
 del documento que precede, declarado ante mí que
 otorga el mismo para los fines y propósitos que
 en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
 described in and who executed the foregoing document,
 and duly acknowledged to me that
 executed the same for the uses and purposes
 therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

Anne-Marie Bonde



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de
 19 , compareci personalmente ante mi,
 Notario Publico,

On this day of
 19 personally appeared before me, a Notary Public,

a quien doy fé de conocer y me consta que
 la persona descrita y firmante
 del documento que precede, declarado ante mí que
 otorga el mismo para los fines y propósitos que
 en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
 described in and who executed the foregoing document,
 and duly acknowledged to me that
 executed the same for the uses and purposes
 therein expressed.



114

**EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA**

Fecha.....2000..11..15... No:003859

Previa la confrontación correspondiente D/
FE de que la firma que aparece en este docu
mento es similar a la REGISTRADA aquí po

Aune-Maire Bonde, Notario Público,
Estocolmo, Suecia.....

M. Smith

MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
<i>Side</i> dólares US\$	7
Derechos Consulares	
<i>Aune</i> dólares US\$	15



114

Diciembre 14, 2000
Traducción Oficial No. 0321
REF: **ASTRA ZENECA**

Expediente No. A2238-1Co.
Relaciones

445
112

Certificación expedida por el Consulado General de Colombia en Nueva York, Estados Unidos, en la fecha 29 de Noviembre del año 2000, con firma del señora Cónsul de Colombia en Nueva York, YOHANNA M. WARTICOVSCHI.

Hay sello del Consulado de Colombia en la ciudad de Nueva York, Estados Unidos.

Sellos de Legalización: Ministerio de Relaciones Exteriores, No.490028, Firma el Señor Cónsul de Colombia, Dra. YOHANNA M. WARTICOVSCHI .

Sellos de Legalización: Ministerio de Relaciones Exteriores, fecha Diciembre 12 del año 2000, Hora: 10:16 am, Firma Jefe de Legalizaciones de Santafé de Bogotá, D. C. Firma ilegible.

Eduardo Celado N

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Alonso

495476

Chao

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESAMPARA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

7000 DIC 18 A.M. 52

Mujer

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

146
113

ESTADO DE NUEVA YORK
CIUDAD DE TROY, CONDADO RENSSELAER OFICINA DEL TESORERO
CERTIFICACION No. 0844

Yo, FRANK J. MEROLA, Tesorero del Condado las Cortes Supremas Cortes del
Condado en y para el Condado de Rensselaer, siendo estos registros de las Cortes, con el
sello oficial, POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE:

KATRINA ARNOLD

cuyo nombre aparece en este certificado de reconocimiento, prueba y declaración Jurada
adjunta al documento anexo, prueba y declaración juramentada, era en la fecha de tomar
dicho reconocimiento, prueba y declaración juramentada, NOTARIO PÚBLICO, para el
Estado de Nueva York, que de acuerdo a las leyes de la comisión o en certificado de su
nombramiento y debidamente capacitada y si firma, la cual ha sido registrada en mi oficina,
que como dicho notario era un funcionario capacitado por las leyes del estado de Nueva
York para administrar juramentos y afirmaciones, para recibir y certificar reconocimientos o
Pruebas de Documentos, Hipotecas, Poderes, y otros instrumentos escritos para tierras,
inmuebles y bienes heredables para ser leídos como evidencia registrada en este Estado,
notas de protesta y tomar y certificar declaraciones juramentadas y deposiciones; y que
reconozco su caligrafía como NOTARIO PUBLICO, o he comparado su firma con el
documento adjunto el cual lleva su firma en los registros de mi oficina, I creo que la firma
es original.

Eduardo Caluso

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR, he firmado y fijado mi sello oficial, hoy día 20 de
Novienvre del año 2000.

Hay firma: FRANK J. MEROLA

TESORERO DEL CONDADO Y TESORERO DE LA CORTE SUPREMA Y DE LAS
CORTES DEL CONDADO, CONDADO DE RENSSELAER, NUEVA YORK

Hay sello del tesorero

Eduardo Calisto

117
114

118
115

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

El día treinta y uno del mes de Octubre, del año 2000, compareció personalmente ante mi el Notario Público PETER R. GUZZO , a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, el, declarado ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en el expresan.

REGINA A. LANDERS

Notario Público del estado de Nueva York

No. 01AR6037001

Condado de Rensselaer

Mi comisión Vence el 14 de Febrero, 2002

Edw. de Caluso

149
116

TRASPASO

El abajo firmante:

KOSRAT AMIN, THOMAS ELEBRING, THOMAS OLSSON,
MARIANNE SWANSON y SVERKER VON UNGE, siendo todos
ciudadanos Suecos

Domiciliados en:

ASTRA ZENECA R&D, S-431 83 Mølndal, Suecia
y
PETER GUZZO un ciudadano americano

domiciliado en:

Albany Molecular Research Inc.
21 corporate Circle
Albany, Nueva York 12212-5098
Estados Unidos

declara bajo juramento ser el único y verdadero inventor de:

NUEVOS ACIDOS DE METILOFOSFINICO (AMINOPROPILO)

Declara asimismo que cede y transfiere sin reserva ni limitación a favor de
la sociedad

ASTRA ZENECA AB

organizada y existente de conformidad con las leyes de

SUECIA
Domiciliada en

S-151 85 Sødertälje, Suecia

Eduardo Calvado

Todos los derechos inherentes adicha invención y que la citada sociedad
queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia.

120

117

Firma: PETER GUZZO

Firma: KATRINA ARNOLD

Edwards Calado



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, N.Y. 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

Astrazencio
A2238-110
421
118

LA SUSCRITA CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA

Que el (la) señor(a) **FRANK J. MEROLA**, County Clerk de la Corte del Estado de **NUEVA YORK**, Estados Unidos de América, verifica la firma y sellos de el documento certificado por el señor(a) **KATRINA ARNOLD**, Notaria Pública del estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América, quien ejercía en la fecha las funciones allí señaladas y que la firma y sello que se estampan en el documento son suyos y los que usa y acostumbra en sus actos oficiales ;

Que quien firma el documento anexo es el señor(a) **PETER R. GUZZO** en su calidad de Representante de la compañía **ALBANY MOLECULAR RESEARCH INC.**, que existe y esta legalmente organizada bajo las leyes de los Estados Unidos de América.

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por la Notaria Pública, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide la presente certificación en cumplimiento de los artículos 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio y a solicitud del interesado a los 29 días del mes de Noviembre del 2000.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES



CINCUENTA Y SEITE DOLARES US\$57.00 RECIBO No. 203555

Johanna M. Warticovschi
JOHANNA M. WARTICOVSCHI
Cónsul de Colombia



JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

2000 DEC 12 A 10 16

RESPONSABILIDAD

NO SE ASUME

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

490028

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

STATE OF NEW YORK
CITY OF TROY, RENSSELAER COUNTY CLERK'S OFFICE

} SS:

0844



FRANK J. MEROLA, County Clerk of the Supreme and County Courts in and for Rensselaer County, being Courts of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY that

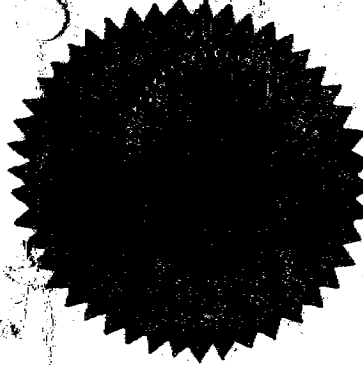
Katrina Arnold

whose name is subscribed to the deposition, certificate of acknowledgment or proof of the annexed instrument, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York, duly commissioned and sworn and qualified to act as such throughout the State of New York; that pursuant to law a commission, or a certificate of his appointment and qualifications and his autograph signature, have been filed in my office, that as such Notary he was duly qualified by the laws of the State of New York to administer oaths and affirmations, to receive and certify the acknowledgments or proof of Deeds, Mortgages, Powers of attorney and other written instrument for lands, tenements, and hereditaments to be read in evidence or recorded in this State, to protest notes and to take and certify affidavits and depositions; and that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC, or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature in my office, and believe that the signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my official seal this

20 day of Nov, 192000 *Frank J. Merola*

County Clerk and Clerk of the Supreme
and County Courts, Rensselaer County, New York





CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 31 días del mes de Octubre
2000, comparecí personalmente ante mi,
Notario Publico,
Peter R. Guzzo

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.



NOTARY PUBLIC (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
19, comparecí personalmente ante mi,
Notario Publico,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 31 day of October, 2000
personally appeared before me, a Notary Public,

Peter R. Guzzo

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and he duly acknowledged to me that
he executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

Katrina Arnold

KATRINA ARNOLD
Notary Public, State of New York
No. 01AR6037001
Qualified in Rensselaer County
Commission Expires February 14, 2002



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.



61

ASSIGNMENT

The undersigned,

Kosrat Amin, Thomas Elebring, Thomas Olsson,
Marianne Swanson and Sverker Von Unge all Swedish
citizens

domiciled in

AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Sweden
and

Peter Guzzo an American citizen
domiciled in

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

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

NEW (AMINOPROPYL)METHYLPHOSPHINIC ACIDS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

S-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Kosrat Amin

Peter Guzzo

Marianne Swanson

2238:1 CO
100

TRASPASO

abajo firmado

Kosrat Amin, Thomas Elebring, Thomas Olsson,
Marianne Swanson y Sverker Von Unge todos ciudadanos
Suecos

domiciliado en

AstraZeneca R&D Mlndal, S-431 83 Mlndal, Suecia
y

Peter Guzzo un ciudadano Americano
domiciliado en

Albany Molecular Research Inc.
21 Corporate Circle
Albany, New York, 12212-5098
Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verda-
deros inventores de.

NUEVOS ACIDOS (AMINOPROPIL)METILFOSFINICOS

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en

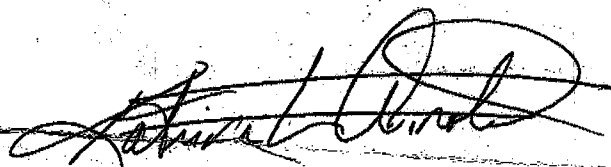
S-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Thomas Elebring

Thomas Olsson

Sverker Von Unge



PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen



Intyg Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

Ansökan ingavs ursprungligen på engelska.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

The application was originally filed in English.

(71) Sökande AstraZeneca AB, Södertälje SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 9904507-2
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 1999-12-09
Date of filing

5.788
Maria Luisa Bragado de Restrepo
Intendant Oficial
17442 del 1914 de la Ley

Stockholm, 2000-10-19

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

A. Södervall

Anita Södervall

Avgift
Fee 170.-

La infrascrita Anne-Marie Bonde, Notaria de Estocolmo, Suecia, certifica que

ANITA SÖDERVALL

autorizado para firmar en nombre del PRV, REGISTRO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL DE SUECIA, ha otorgado y firmado el presente Intyg.

Derechos 150.- - 2000-10-26
Correspondencia

[Signature]

PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Address
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17978
PATOREG S

Telefax
+46 8 666 02 86
08-666 02 86

19

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha..... 2000 -10- 30..... No: 003612

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

Aune Marie Bonde, Notario Público
Estocolmo, Suecia

M. Smith
.....
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	<i>Siete</i> dólares US\$ <i>7</i>
Derechos Consulares	<i>Quince</i> dólares US\$ <i>15</i>



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 OCT 23 A las 32
CITE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Maria Smith Rueda
89239
CUNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

5788
M. Smith Rueda
Encargada de las Funciones Consulares



NEW COMPOUNDS

Field of the invention

- 5 The present invention is related to novel compounds having affinity to one or more GABA_B receptors, as well as to their pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers. The invention is also related to processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing said therapeutically active compounds and to the use of said active compounds in therapy.

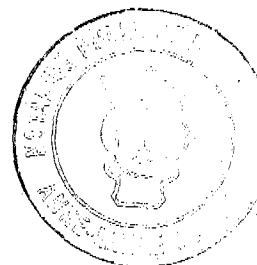
10

Background and prior artReflux

- Gastro-oesophageal reflux disease (GORD) is the most prevalent upper gastrointestinal tract disease. Current therapy has aimed at reducing gastric acid secretion, or at reducing oesophageal acid exposure by enhancing oesophageal clearance, lower oesophageal sphincter tone and gastric emptying. The major mechanism behind reflux has earlier been considered to depend on a hypotonic lower oesophageal sphincter. However recent research (e.g. *Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, 517-535*) has shown that most reflux episodes occur during transient lower oesophageal sphincter relaxations, hereinafter referred to as TLOSR, i.e. relaxations not triggered by swallows. It has also been shown that gastric acid secretion usually is normal in patients with GORD.

- Consequently, there is a need for compounds which reduce the incidence of TLOSR and thereby prevent reflux.

- A pharmaceutical composition comprising a local anaesthetic, adapted to inhibit relaxation of the lower oesophageal sphincter is disclosed in WO 87/04077 and in US 5,036,057. Recently GABA_B-receptor agonists have been shown to inhibit TLOSR, as disclosed in WO 98/11885.



PRV99-12-09

4

24
81

iii) (*R*)-(3-amino-2-hydroxypropyl)methylphosphinic acid,

iv) (3-amino-2-hydroxypropyl)difluoromethylphosphinic acid, and

5 v) (3-amino-2-oxopropyl)methylphosphinic acid.

Most preferred compound is (3-amino-2-fluoropropyl)methylphosphinic acid and pharmaceutically acceptable salts and the stereoisomers thereof.

10 Within the scope of the invention, it is to be understood that when R_3 is an oxo group the bond between R_3 and the carbon is a double bond.

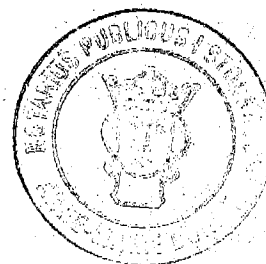
Furthermore, within the scope of the invention, it is to be understood by "lower" radicals and compounds, for example, those having up to and including 7, especially up to and
15 including 4, carbon atoms. Also the general terms have the following meanings:

Lower alkyl is, for example, C_1 - C_4 alkyl, such as methyl, ethyl, *n*-propyl or *n*-butyl, also isopropyl, isobutyl, secondary butyl or tertiary butyl, but may also be a C_5 - C_7 alkyl group such as a pentyl, hexyl or heptyl group.

20

Lower alkoxy is, for example, C_1 - C_4 alkoxy, such as methoxy, ethoxy, *n*-propoxy or *n*-butoxy, also isopropoxy, isobutoxy, secondary butoxy or tertiary butoxy, but may also be a C_5 - C_7 alkoxy group, such as a pentoxy, hexoxy or heptoxy group.

25 Lower thioalkoxy is, for example, C_1 - C_4 thioalkoxy, such as thiomethoxy, thioethoxy, *n*-thiopropoxy or *n*-thiobutoxy, also thioisopropoxy, thioisobutoxy, secondary thiobutoxy or tertiary thiobutoxy, but may also be a C_5 - C_7 thioalkoxy group, such as a thiopentoxy, thiohexoxy or thioheptoxy group.



85
82

Halogen is, for example, halogen of an atomic number up to and including 35, such as flourine or chlorine, less preferred, bromine.

The compounds according to formula I of the invention are of amphoteric nature and may be presented in the form of internal salts. They can also form acid addition salts and salts with bases. Such salts are particularly pharmaceutically acceptable acid addition salts, as well as pharmaceutically acceptable salts formed with bases. Suitable acids for the formation of such salts include, for example, mineral acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, or phosphoric acid or organic acids such as sulfonic acids and carboxylic acids. Salts with bases are, for example, alkali metal salts, e.g. sodium or potassium salts, or alkaline earth metal salts, e.g. calcium or magnesium salts as well as ammonium salts, such as those with ammonia or organic amines.

When one or more stereocentre is present in the molecule, the compounds according to formula I can be in the form of a stereoisomeric mixture, i.e. a mixture of diastereomers and/or racemates, or in the form of the single stereoisomers, i.e. the single enantiomer and/or diastereomer.

The novel compounds according to the invention can be used for the inhibition of TLOSР, and thus for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. The said inhibition of TLOSР also implies that the said compounds can be used for the treatment of regurgitation in infants. Effective management of regurgitation in infants would be an important way of managing failure to thrive due to excessive loss of ingested nutrient. Furthermore the novel compounds can be used for the treatment of GORD- or non-GORD related asthma, belching, coughing, pain, cocaine addition, hiccups, IBS, dyspepsia, emesis and nociception.

The present invention provides compounds having surprisingly high potencies and/or therapeutic index.

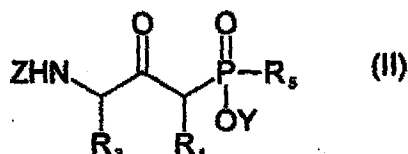


Preparation

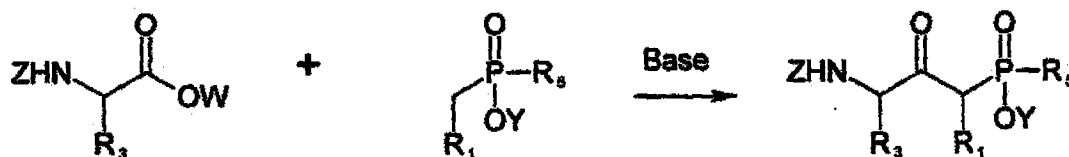
The compounds according to formula I of the present invention may be prepared by one of the following methods.

5

a) A compound of formula II



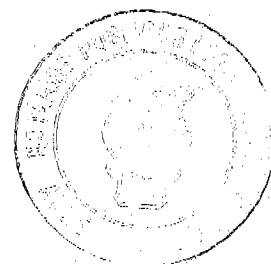
- 10 in which R_1 , R_3 and R_5 are as defined above in formula I, Z is a protecting group such as t-butyloxycarbonyl and Y is hydrogen or a protecting group such as lower alkyl, which compound of formula II may have been synthesized by a condensation reaction according to Scheme 1 employing an appropriate N-protected amino acid ester in which R_3 is as defined above in formula I, W is a protecting group such as lower alkyl and Z is as defined
- 15 in formula II, and a suitable protected phosphinic acid derivative in which R_1 and R_5 is as defined above in formula I, Y are as defined in formula II, and a base such as lithium diisopropylamide,

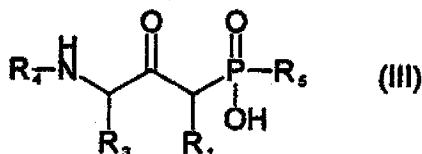


Scheme 1

20

is converted optionally by an N-alkylation reaction in order to introduce R_4 if R_4 is desired to be not equal to hydrogen, and thereafter a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula III

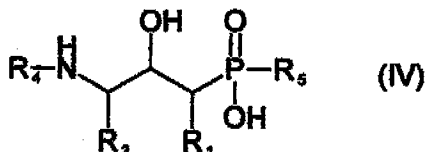


87
84

wherein R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, and if desired, a resulting
5 compound is converted into another compound of the formula III, a resulting mixture of
isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this
process is converted into the free compound of the formula III or into another salt and/or, if
desired, a resulting free compound of the formula III is converted into a salt to correspond
to the above definition;

10

or a compound of formula II is converted by a reductive reaction, optionally an N-
alkylation reaction if R_4 is desired to be not equal to hydrogen, and finally a hydrolytic
reaction to a compound of formula IV



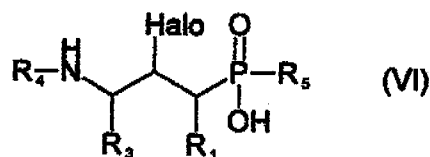
15

wherein R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, and if desired, a resulting
compound is converted into another compound of the formula IV, a resulting mixture of
isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this
20 process is converted into the free compound of the formula IV or into another salt and/or,
if desired, a resulting free compound of the formula IV is converted into a salt to
correspond to the above definition;

or a compound of formula II is converted by a reductive reaction followed by a
25 deoxohalogenation reaction, optionally an N-alkylation reaction in order to introduce R_4 if

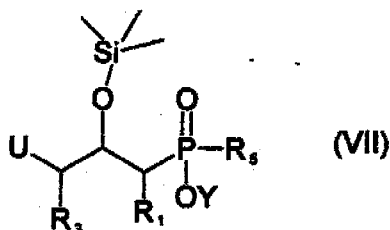


R_4 is desired to be not equal to hydrogen, and finally a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula VI



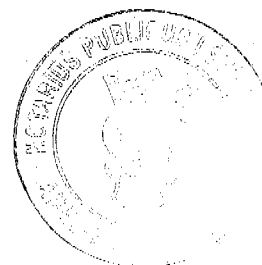
5 wherein R_1 , R_3 and R_4 are as defined above in formula I and Halo is a halogen atom, and if desired, a resulting compound is converted into another compound of the formula VI, a resulting mixture of isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this process is converted into the free compound of the formula VI or into
 10 another salt and/or, if desired, a resulting free compound of the formula VI is converted into a salt to correspond to the above definition;

or b) a compound of formula VII

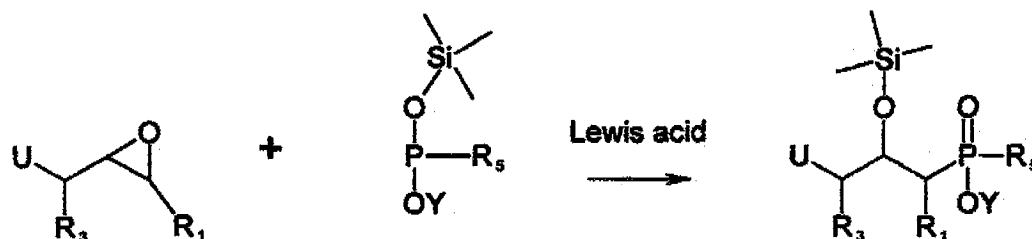


15

in which R_1 , R_3 and R_5 are as defined above in formula I, U is a group that can be converted to a $-NH_2$ group, and Y is hydrogen or a protecting group such as lower alkyl, which compound VII may have been synthesized by a condensation reaction according to
 20 Scheme 2 employing an 2,3-epoxypropyl derivative, such as an appropriate N-protected 2,3-epoxypropylamine derivative or an epichlorohydrin derivative, in which R_1 and R_3 is as defined above in formula I, and a suitable protected phosphinic acid derivative activated by O-silylation, in which R_5 and Y are as defined in formula VII, and a Lewis acid such as anhydrous $ZnCl_2$,

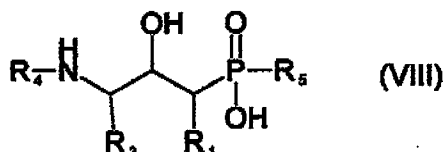


89/80



Scheme 2

- 5 is converted by a reaction where the trimethylsilyl group is replaced by a hydrogen atom, a reaction where the U group as defined in formula VII is converted to -NHR_4 wherein R_4 is as defined above in formula I, and finally a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula VIII

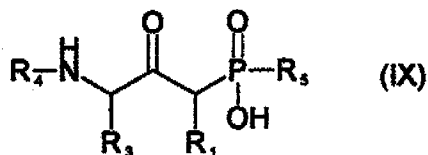


10

- wherein R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, and if desired, a resulting compound is converted into another compound of the formula VIII, a resulting mixture of isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this process is converted into the free compound of the formula VIII or into another salt and/or, if desired, a resulting free compound of the formula VIII is converted into a salt to correspond to the above definition;

- or a compound of formula VII is converted by a reaction where the trimethylsilyl group is replaced by hydrogen, an oxidative reaction, a reaction where the U group as defined in formula VII is converted to -NHR_4 wherein R_4 is as defined above in formula I, and finally a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula IX



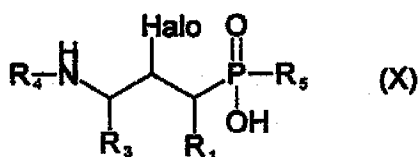


wherein R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, and if desired, a resulting
5 compound is converted into another compound of the formula IX, a resulting mixture of
isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this
process is converted into the free compound of the formula IX or into another salt and/or,
if desired, a resulting free compound of the formula IX is converted into a salt to
correspond to the above definition;

10

or a compound of formula VII is converted by a reaction where the trimethylsilyl group is
replaced by hydrogen, a deoxohalogenation reaction, a reaction where the U group as
defined in formula VII is converted to $-NHR_4$ wherein R_4 is as defined above in formula I,
and finally a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula X

15

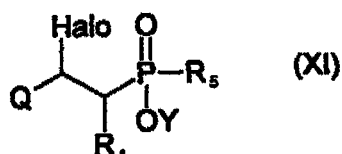


wherein R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, and Halo is a halogen atom,
and if desired, a resulting compound is converted into another compound of the formula X,
20 a resulting mixture of isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting
salt obtained in this process is converted into the free compound of the formula X or into
another salt and/or, if desired, a resulting free compound of the formula X is converted into
a salt to correspond to the above definition;

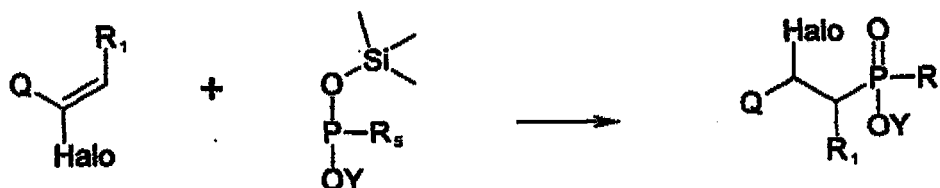
25



or c) a compound of formula XI



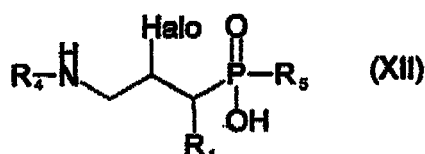
- 5 in which R_1 and R_5 are as defined above in formula I, Q is an electron-withdrawing group, such as for instance $-\text{CN}$ or $-\text{CO}_2\text{Et}$ which can be converted to a $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ group, and Y is hydrogen or a protecting group such as lower alkyl, and Halo is a halogen atom, which compound of formula XI may have been synthesized by an addition reaction according to Scheme 3 employing an unsaturated compound in which R_1 is as defined above in formula
- 10 I, Q and Halo are as defined in formula XI, and a suitable protected phosphinic acid derivative activated by O-silylation, in which R_5 and Y are as defined in formula XI,



Scheme 3

15

is converted by a reaction where the Q group is being converted to $-\text{NHR}_4$ wherein R_4 is as defined above in formula I, and a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula XII



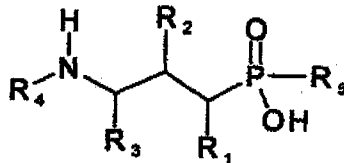
20

wherein R_1 and R_4 are as defined above in formula I and Halo is a halogen atom, and if desired, a resulting compound is converted into another compound of the formula XII, a



CLAIMS

1. A compound according to the formula I



PROSECUTOR GENERAL 5.788
Marta Luisa Brizuela de Restrepo
Integrante Oficial
Cm. No. 0703 del 01 de Junio

wherein

R₁ represents hydrogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy or halogen;

R₂ represents hydroxy, mercapto, halogen, or an oxo group;

R₃ represents hydrogen, lower alkyl (optionally substituted with hydroxy, mercapto, lower alkoxy, aryl or lower thioalkoxy);

R₄ represents hydrogen, lower alkyl (optionally substituted with aryl) or aryl;

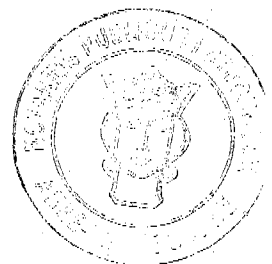
R₅ represents methyl, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl;

and pharmaceutically acceptable salts and the stereoisomers thereof,

with the exceptions of:

i) the racemate of (3-amino-2-hydroxypropyl)methylphosphinic acid,

ii) (S)-(3-amino-2-hydroxypropyl)methylphosphinic acid,



- iii) (R)-(3-amino-2-hydroxypropyl)methylphosphinic acid,
- iv) (3-amino-2-hydroxypropyl)difluoromethylphosphinic acid, and
- 5 v) (3-amino-2-oxopropyl)methylphosphinic acid.
2. (3-Amino-2-fluoropropyl)methylphosphinic acid and pharmaceutically acceptable salts and the stereoisomers thereof.
- 10 3. A compound according to claim 1 for use in therapy.
4. Use of a compound according to any one of claims 1 or 2 for the manufacture of a medicament for the inhibition of transient lower oesophageal sphincter relaxations.
- 15 5. Use of a compound according to any one of claims 1 or 2 for the manufacture of a medicament for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease.
6. Use according to any one of claims 1 or 2 for the manufacture of a medicament for the treatment of regurgitation in infants.
- 20 7. Use according to any one of claims 1 or 2 for the manufacture of a medicament for the treatment of GORD-related or non-GORD related asthma, belching, coughing, pain, cocaine addition, hiccups, IBS, dyspepsia, emesis and nociception.
- 25 8. A method for the treatment of transient lower oesophageal sphincter relaxations which method comprises treating a subject suffering from said condition with a pharmaceutical preparation comprising a compound of formula I.

TRANSACCION OFICIAL No. 5.788
Marta Luisa Brizuela Restrepo
Interprete Oficial
Calle No. 9709 del Km. de Medellin



09-09-2009

100

9

9. A method for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease which method comprises treating a subject suffering from said condition with a pharmaceutical preparation comprising a compound of formula I.
10. A method for the treatment of regurgitation in infants which method comprises treating a subject suffering from said condition with a pharmaceutical preparation comprising a compound of formula I.
11. A method for the treatment of GORD- or non-GORD related asthma, belching, coughing, pain, cocaine addition, hiccups, IBS, dyspepsia, emesis or nociception which method comprises treating a subject suffering from said condition with a pharmaceutical preparation comprising a compound of formula I.
12. A pharmaceutical formulation comprising as active ingredient a therapeutically acceptable amount of the compound of any one of claims 1 or 2 optionally in association with diluents, excipients or inert carriers.
13. A pharmaceutical formulation according to claim 12 for use in the inhibition of transient lower oesophageal sphincter relaxations.
14. A pharmaceutical formulation according to claim 12 for use in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease.
15. A pharmaceutical formulation according to claim 12 for use in the treatment of regurgitation in infants.
16. A process for the preparation of a compound of the formula I according to claim 1, wherein
- a) a compound of formula II

chemical preparation

PROSECUTOR, OFFICIAL NO. 5-788

ASTORIA, OREGON

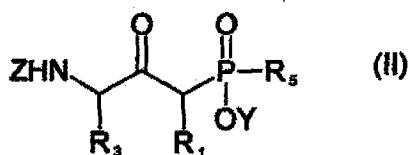
United States of America

Inspector (Official)

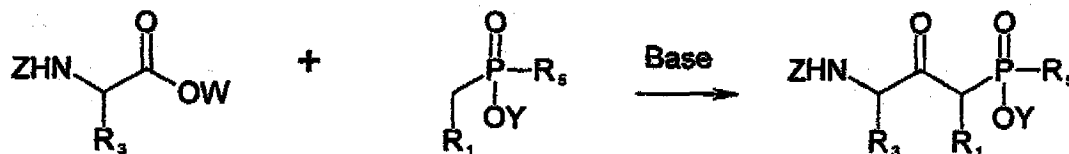
1972 del 20- de Agosto



21

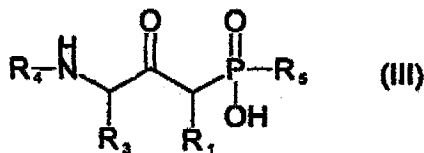


- in which R_1 , R_3 and R_5 are as defined above in formula I, Z is a protecting group such as t-butyloxycarbonyl and Y is hydrogen or a protecting group such as lower alkyl, which
- 5 compound of formula II may have been synthesized by a condensation reaction according to Scheme 1 employing an appropriate N-protected amino acid ester in which R_3 is as defined above in formula I, W is a protecting group such as lower alkyl and Z is as defined in formula II, and a suitable protected phosphinic acid derivative in which R_1 and R_5 are as defined above in formula I, Y are as defined in formula II, and a base such as lithium
- 10 diisopropylamide,



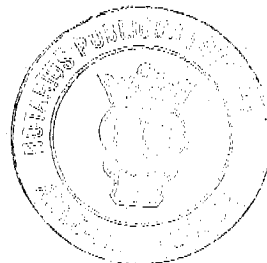
Scheme 1

- 15 is converted optionally by an N-alkylation reaction in order to introduce R_4 if R_4 is desired to be not equal to hydrogen, and thereafter a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula III



20

wherein R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, and if desired, a resulting compound is converted into another compound of the formula III, a resulting mixture of



PRV99-12-09

102
99

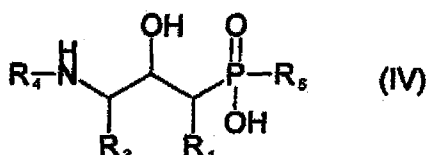
22

isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this process is converted into the free compound of the formula III or into another salt and/or, if desired, a resulting free compound of the formula III is converted into a salt to correspond to the above definition;

5

or a compound of formula II is converted by a reductive reaction, optionally an N-alkylation reaction if R_4 is desired to be not equal to hydrogen, and finally a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula IV

OFFICIAL NO. 5.788
Maria Luisa Brizuela de Rueda
 Intérprete Oficial
 C. No. 0783 del Min. de Justicia



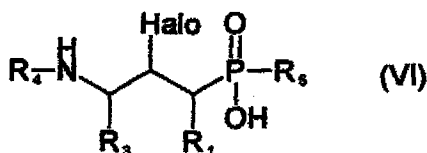
10

wherein R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, and if desired, a resulting compound is converted into another compound of the formula IV, a resulting mixture of isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this process is converted into the free compound of the formula IV or into another salt and/or, if desired, a resulting free compound of the formula IV is converted into a salt to correspond to the above definition;

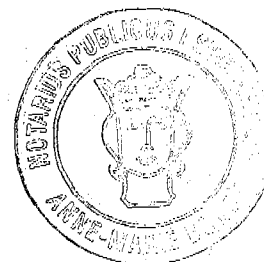
15

or a compound of formula II is converted by a reductive reaction followed by a deoxohalogenation reaction, optionally an N-alkylation reaction in order to introduce R_4 if R_4 is desired to be not equal to hydrogen, and finally a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula VI

20

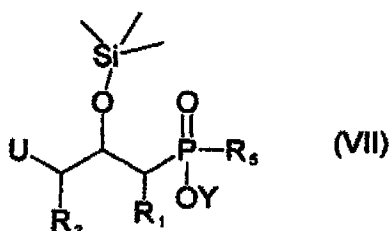


25



wherein R_1 , R_3 and R_4 are as defined above in formula I and Halo is a halogen atom, and if desired, a resulting compound is converted into another compound of the formula VI, a resulting mixture of isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this process is converted into the free compound of the formula VI or into
 5 another salt and/or, if desired, a resulting free compound of the formula VI is converted into a salt to correspond to the above definition;

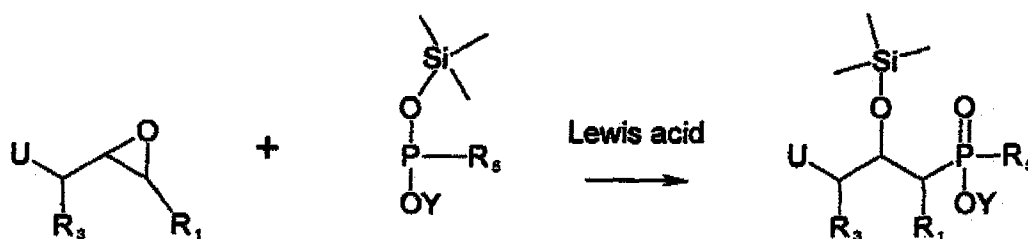
or b) a compound of formula VII



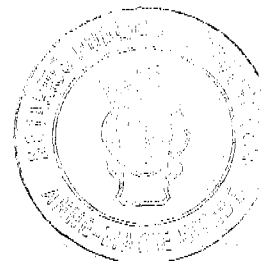
10

in which R_1 , R_3 and R_5 are as defined above in formula I, U is a group that can be converted to a $-NH_2$ group, and Y is hydrogen or a protecting group such as lower alkyl, which compound of formula VII may have been synthesized by a condensation reaction
 15 according to Scheme 2 employing an 2,3-epoxypropyl derivative, such as an appropriate N-protected 2,3-epoxypropylamine derivative or an epichlorohydrin derivative, in which R_1 and R_3 is as defined above in formula I, and a suitable protected phosphinic acid derivative activated by O-silylation, in which R_5 and Y are as defined in formula VII, and a Lewis acid such as anhydrous $ZnCl_2$,

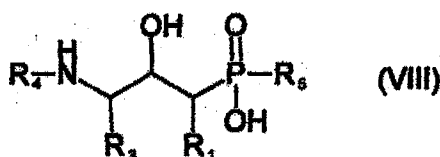
20



Scheme 2



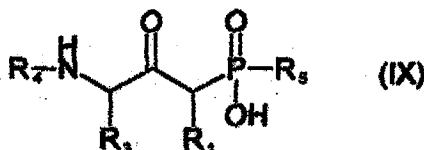
is converted by a reaction where the trimethylsilyl group is replaced by a hydrogen atom, a reaction where the U group as defined in formula VII is converted to $-NHR_4$ wherein R_4 is as defined above in formula I, and finally a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula VIII



TRANSCIEN. OFICIAL No. 5788
[Signature]
 Maria Luisa Briggs de Restrepo
 Intérprete Oficial
 Dec. No. 0792 del 16 de Junio

wherein R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, and if desired, a resulting compound is converted into another compound of the formula VIII, a resulting mixture of isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this process is converted into the free compound of the formula VIII or into another salt and/or, if desired, a resulting free compound of the formula VIII is converted into a salt to correspond to the above definition;

or a compound of formula VII is converted by a reaction where the trimethylsilyl group is replaced by hydrogen, an oxidative reaction, a reaction where the U group as defined in formula VII is converted to $-NHR_4$ wherein R_4 is as defined above in formula I, and finally a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula IX



wherein R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, and if desired, a resulting compound is converted into another compound of the formula IX, a resulting mixture of isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this



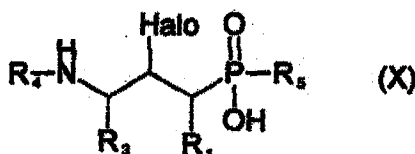
PRV 99-12-09

105
102

25

process is converted into the free compound of the formula IX or into another salt and/or, if desired, a resulting free compound of the formula IX is converted into a salt to correspond to the above definition;

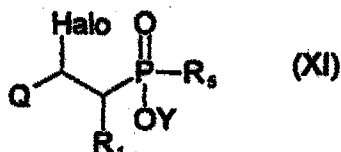
or a compound of formula VII is converted by a reaction where the trimethylsilyl group is replaced by hydrogen, a deoxohalogenation reaction, a reaction where the U group as defined in formula VII is converted to $-NHR_4$ wherein R_4 is as defined above in formula I, and finally a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula X



5.788
Maria Luisa Brizuela de Restrepo
Intérprete Oficial
No. 0792 del Min. de Justicia

wherein R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, and Halo is a halogen atom, and if desired, a resulting compound is converted into another compound of the formula X, a resulting mixture of isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this process is converted into the free compound of the formula X or into another salt and/or, if desired, a resulting free compound of the formula X is converted into a salt to correspond to the above definition;

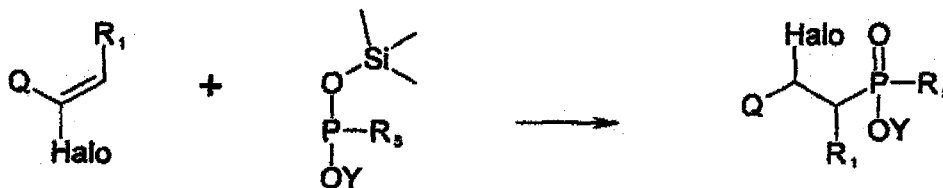
or c) a compound of formula XI



in which R_1 and R_5 are as defined above in formula I, Q is an electron-withdrawing group, such as for instance $-\text{CN}$ or $-\text{CO}_2\text{Et}$ which can be converted to a $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ group, and Y is hydrogen or a protecting group such as lower alkyl, and Halo is a halogen atom, which compound of formula XI may have been synthesized by an addition reaction according to

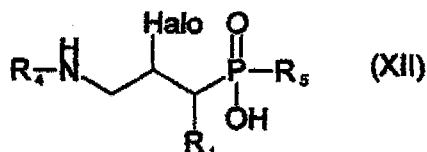


Scheme 3 employing an unsaturated compound in which R_1 is as defined above in formula I, Q and Halo are as defined in formula XI, and a suitable protected phosphinic acid derivative activated by O-silylation, in which R_5 and Y are as defined in formula XI,



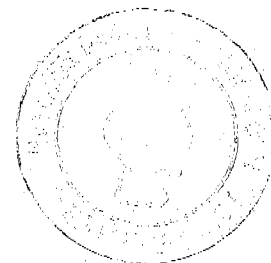
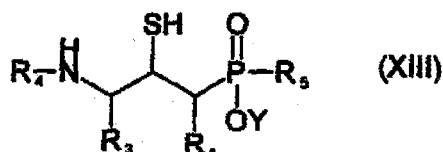
Scheme 3

is converted by a reaction where the Q group is being converted to $-NH-R_4$ wherein R_4 is as defined above in formula I, and a hydrolytic reaction to obtain a compound of formula XII



wherein R_1 and R_4 are as defined above in formula I and Halo is a halogen atom, and if desired, a resulting compound is converted into another compound of the formula XII, a resulting mixture of isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this process is converted into the free compound of the formula XII or into another salt and/or, if desired, a resulting free compound of the formula XII is converted into a salt to correspond to the above definition;

or d) a compound of formula XIII

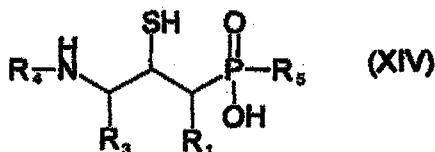


in which R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, and Y is hydrogen or a protecting group such as lower alkyl, which compound of formula XIII may have been synthesized by an addition reaction according to Scheme 4 treating an unsaturated phosphinic acid derivative, in which R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, with H_2S , a mercaptide ion (HS^-) or a protected mercapto compound such as benzyl thiol in which case the protective group thereafter is removed



Scheme 4

10 is converted by a hydrolytic reaction to a compound of formula XIV.

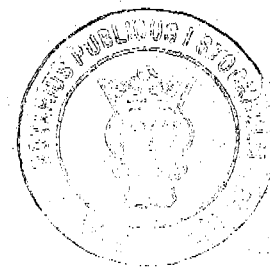


in which R_1 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above in formula I, and if desired, a resulting compound is converted into another compound of the formula XIV, a resulting mixture of isomers is separated into the individual isomers and/or a resulting salt obtained in this process is converted into the free compound of the formula XIV or into another salt and/or, if desired, a resulting free compound of the formula XIV is converted into a salt to correspond to the above definition.

17. Ethyl 3-[ethoxy(methyl)phosphoryl]-2-fluoropropanoate.

18. Ethyl 3-amino-2-fluoro-3-oxopropyl(methyl)phosphinate.

PROCESO OFICIAL No. 5.788
 María Luisa Brizola de Restrepo
 Intérprete Oficial
 No. 0702 del 20 de Junio



108
105ABSTRACT

Novel compounds of formula I having affinity to one or more GABA_B receptors, their pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers, as well as a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing said therapeutically active compounds and the use of said active compounds in therapy.

