

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRAZENECA AB 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 46855326000

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA ✓

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

Ciudad Bogotá Teléfono 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Amin Kosrat; Elebring Thomas; Guzzo Peter; Olsson Thomas; Swanson
Marianne; Von Unge Sverker (FOLIO 113) y (123)

Identificación El primero, segundo, cuarto, quinto y sexto residen en:

Dirección AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal, Suecia y el tercer inventor en:

Albany Molecular Reserch Inc. 21 Corporate Circle Albany, New York

Ciudad 12212-5098 Estados Unidos de Norte América Teléfono 46855326000

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "NUEVOS ACIDOS (AMINOPROPIL)METILFOSFINICOS"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☒ UNIONISTA ☐
D-486

(33) País SE (32) Fecha 09-12-99 (31) No. Solicitud 9904507-2

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

09 JUN. 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

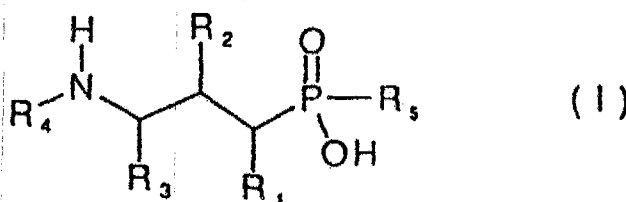
A61K 31/662; C07F 9/02.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Novedosos compuestos de la fórmula I, con la excepción de

- (i) el racemato de ácido (3-amino-2-hidroxipropil) metilfosfínico, y
- (ii) ácido (*S*)-(3-amino-2-hidroxipropil)metilfosfínico;
- (iii) ácido (*R*)-(3-amino-2-hidroxipropil)metilfosfínico;
- (iv) ácido (3-amino-2-hidroxipropil)difluorometilfosfínico; y
- (v) ácido (3-amino-2-oxopropil)metilfosfínico;

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 terapia.



RECIBO DE LA 1999 por concepto de excedentes de presupuesto

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

Tarjeta archivo temático según formato

Extracto para publicación según formato

Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms

Otros Documentos

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad.

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLORED A

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 59

NIT : 8001 Radicacion : 00093168 00000000
Fecha (AMD): 2000-12-06 16:11:06
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTROS 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 73,211
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.

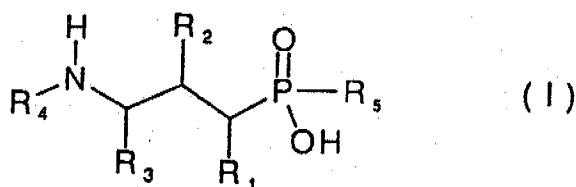
NUEVOS ÁCIDOS (AMINOPROPIL)METILFOSFÍNICOS

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)metilfosfínico, y
- (ii) ácido (S)-(3-amino-2-hidroxipropil)metilfosfínico;
- (iii) ácido (R)-(3-amino-2-hidroxipropil)metilfosfínico;
- (iv) ácido (3-amino-2-hidroxipropil)difluorometilfosfínico;
- y
- (v) ácido (3-amino-2-oxopropil)metilfosfínico;

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 terapia.



NUEVOS ÁCIDOS (AMINOPROPIL)METILFOSFÍNICOS

Campo de la Invención

La presente invención está relacionada con compuestos novedosos que tienen afinidad con uno o más receptores 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 TLOS_R, 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 TLOSR y por consiguiente prevenir el reflujo.

Se revelan composiciones farmacéuticas que contienen un anestésico local, adaptado para inhibir la relajación del esfínter esofágico inferior en WO 87/04077 y en la US 5,036,057.

Recientemente los agonistas del receptor GABA_B han mostrado que inhiben el TLOSR lo que se revela en WO 98/11885.

Agonistas del receptor GABA_B

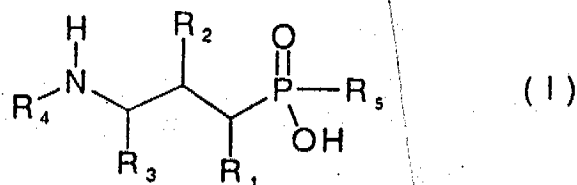
GABA (ácido 4-aminobutanóico) es un neurotransmisor endógeno en los sistemas nervioso central y periférico. Los receptores para GABA tradicionalmente han sido divididos en subtipos de receptor GABA_A y GABA_B. Los receptores de GABA_A pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados de proteína G. 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 de 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 TLOSR (WO 98/11885).

El agonista de 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.

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 substituido con hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, tioalcoxi inferior o aril);

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

R₅ representa metil, fluorometil, difluorometil o trifluorometil;

y las sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables

del mismo,

con las excepciones de:

- i) el racemato de ácido (3-amino-2-hidroxipropil)metilfosfínico,
- ii) ácido (S)-(3-amino-2-hidroxipropil)metilfosfínico,
- iii) ácido (R)-(3-amino-2-hidroxipropil)metilfosfínico,
- iv) ácido (3-amino-2-hidroxipropil)difluorometilfosfínico, y
- v) ácido (3-amino-2-oxopropil)metilfosfínico,

Preferiblemente el compuesto es uno entre ácido (3-amino-2-fluoropropil)(metil)fosfínico, ácido (2R)-(3-amino-2-fluoropropil)(metil)fosfínico, ácido (2S)-(3-amino-2-fluoropropil)(metil)fosfínico, ácido (3-Amino-2-fluoro-1-metilpropil) (metil)fosfínico o las sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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.

Más aún, 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 C_5-C_7 , 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 sales internas. 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 el diaestereómero. Los compuestos también pueden estar en forma de solvatos, p.e. hidratos

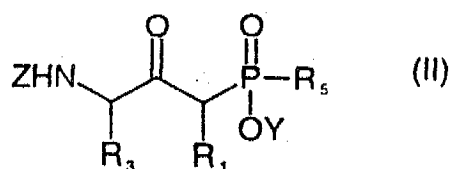
Todos los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden ser usados por la inhibición de TLOS R y así para el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastro-esofágico. Dicha inhibición de TLOS R también implica que dichos compuestos de la fórmula I pueden ser usados para el tratamiento de regurgitación 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.

La presente invención proporciona compuestos que poseen potencias y un índice terapéutico sorprendentemente altos.

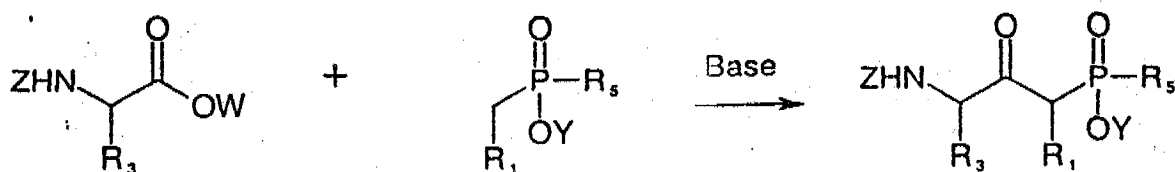
Preparación

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

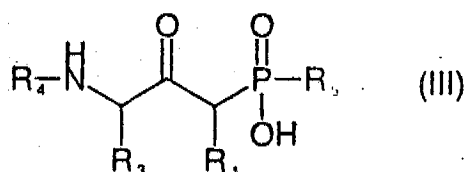


en la cual R_1 , R_3 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, Z es un grupo protector tal como t-butiloxycarbonil y Y es hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior, que el compuesto de la fórmula II puede haber sido sintetizado mediante una reacción de condensación de acuerdo al Esquema I empleando un éster de aminoácido N-prottegido adecuado en el cual 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 fosfinico protegido adecuado en el cual R_1 y R_5 es como se define arriba en la fórmula I, Y es como se definió en la fórmula II y una base tal como diisopropilamida de litio.



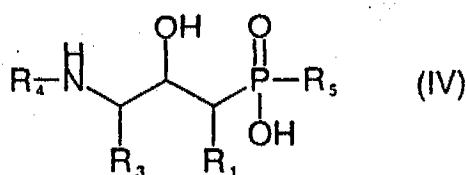
Esquema 1

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



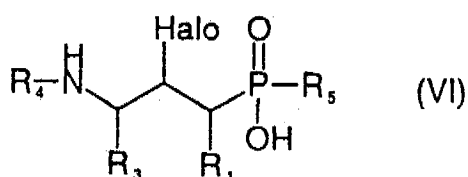
donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula III, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto 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



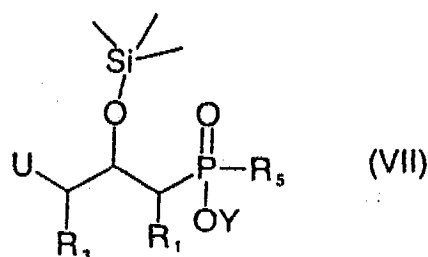
donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula IV, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto 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 VI

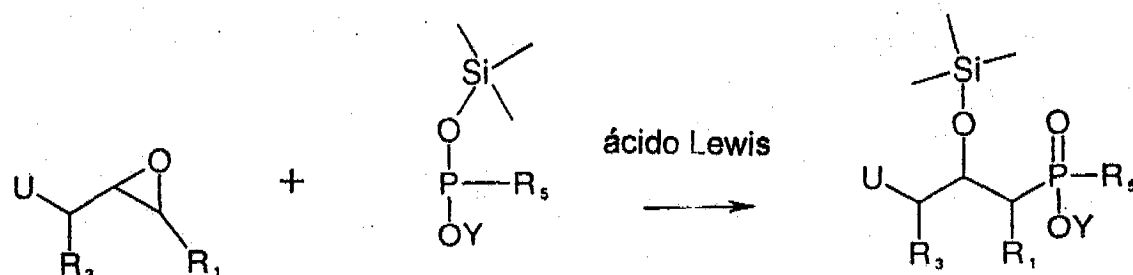


donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I y Halo es un átomo halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula VI, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso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

o b) un compuesto de la fórmula VII

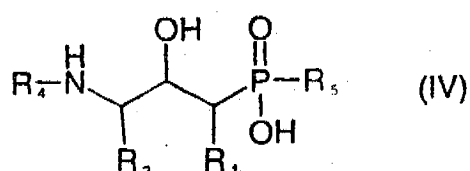


en la cual R_1 , R_3 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, U es un grupo que puede ser convertido en un grupo $-NH_2$ y Y es un hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior, que el compuesto de la fórmula VII puede haber sido sintetizado mediante una reacción de condensación 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 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 R_5 y Y son como se define en la fórmula VII y un ácido Lewis tal como $ZnCl_2$ anhidro,



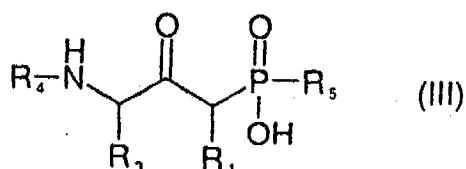
Esquema 2

se convierte mediante una reacción donde el grupo trimetilsilil se reemplaza con un átomo de hidrógeno, donde el grupo U como se define en la fórmula VII 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



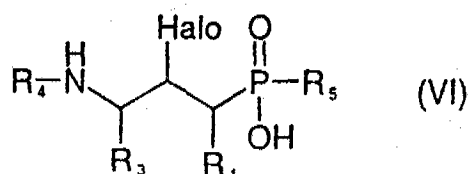
donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula IV, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto 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 VII se convierte mediante una reacción donde el grupo trimetilsilil se reemplaza con hidrógeno, una reacción de oxidación, una reacción donde el grupo U como se define en la fórmula VII 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



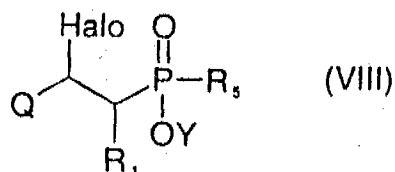
donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula III, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto 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 VII se convierte mediante una reacción donde el grupo trimetilsilil se reemplaza con hidrógeno, una reacción de deoxohalogenación, una reacción donde el grupo U como se define en la fórmula VII 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 VI

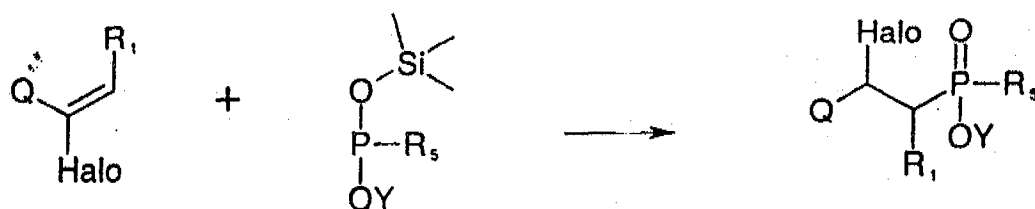


donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I y Halo es un átomo halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula VI, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso 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 fórmula VI se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o c) un compuesto de la fórmula VIII

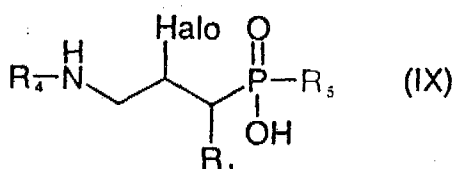


en la cual R_1 y R_5 es como se define arriba en la fórmula I, Q es un grupo de remoción de electrones, tal como: por ejemplo, $-\text{CN}$ o $-\text{CO}_2\text{Et}$ que puede ser convertido en un grupo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y Y es un hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior y Halo es un átomo halógeno, en que el compuesto de la fórmula VIII 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, Q y halo son como se define en la fórmula VIII y un derivado de ácido fosfínico protegido adecuado activado por medio de O-sililación, en el cual R_5 y Y son como se define en la fórmula VIII,



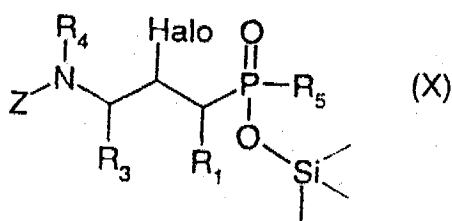
Esquema 3

se convierte mediante una reacción donde el grupo Q 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 IX

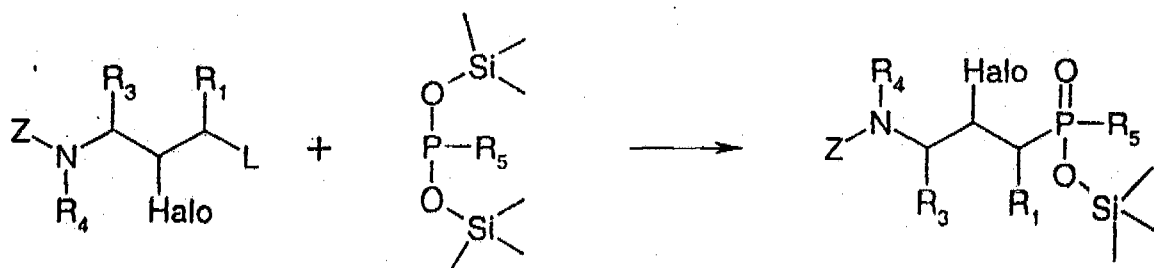


donde R_1 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I y Halo es un átomo halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula IX, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte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

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

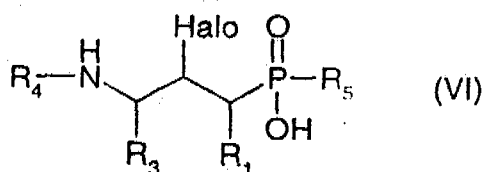


en la cual R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, Z es un grupo protector tal como t-butiloxycarbonil y Halo es un átomo halógeno, en que el compuesto de la fórmula X puede haber sido sintetizado de acuerdo al Esquema 4 empleando un compuesto electrofílico en el cual R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba, L es un grupo saliente tal como yodo, Z y halo son como se define arriba y un derivado de ácido metil fosfínico activado por O-sililación en el que R_5 es como se definió arriba,



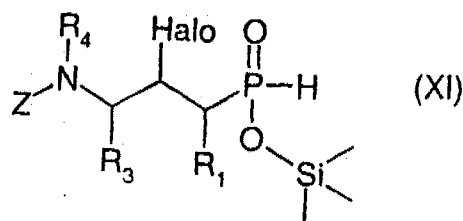
Esquema 4

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

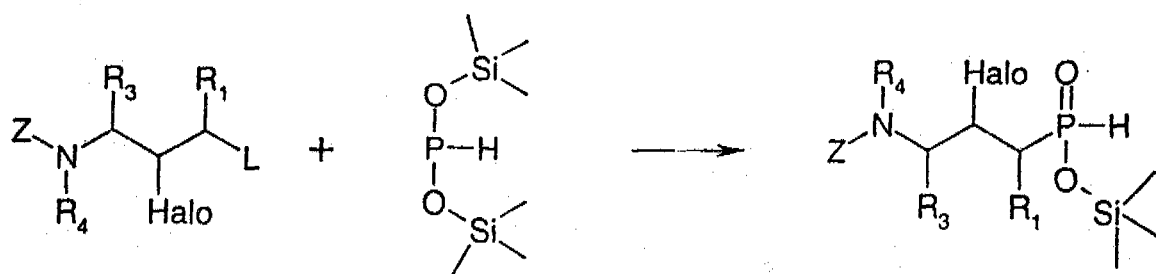


donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula VI, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto libre de la fórmula VI o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula VI se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o e) un compuesto de la fórmula XI

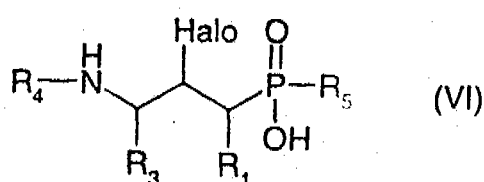


en la cual R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, Z es un grupo protector tal como t-butoxicarbonil y Halo es un átomo halógeno en que el compuesto de la fórmula XI puede haber sido sintetizado mediante una reacción de adición de acuerdo al Esquema 5 empleando un compuesto electrofílico, en el cual R_1 , R_3 y R_4 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 5

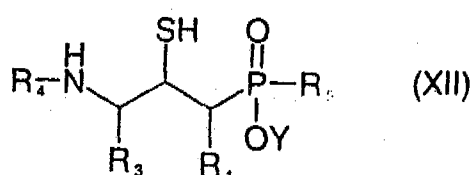
se convierte mediante una reacción hidrolítica y luego por una reacción de P-alkilación para un compuesto de la fórmula VI,



donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, 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 fórmula VI se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior.

o f) un compuesto de la fórmula XII

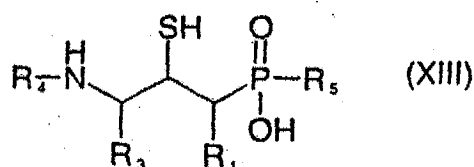


en la cual R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y Y es un hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior, en que el compuesto de la fórmula XII puede haber sido sintetizado mediante una reacción de adición de acuerdo al Esquema 6 tratando un derivado de ácido fosfínico no saturado, en el cual R_1 , R_3 , R_4 y R_5 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 6

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



donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula XIII, 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 XIII o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula XIII se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior.

La invención se describirá ahora en más detalle por los siguientes ejemplos los cuales no deben tomarse como limitantes de la invención.

Ejemplos

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

A una solución de $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1 M, 22.2 mL, 22.2 mmol) a 0 °C se agregó una solución de etil (3-amino-2-fluoro-3-oxopropil)(metil)fosfinato (2.00 g, 10.1 mmol) en THF (15 mL). La solución resultante se calentó a reflujo por 2 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregó lentamente HCl 6 N (60 mL). El THF se removió por evaporación *in vacuo* y se agregó otra porción de HCl 6 N (20 mL). La solución se calentó a reflujo por 2.5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico (DOWEX® 50WX 8-200, forma H^+ , 3.5 x 4.0 cm). La resina se prelavó con metanol/agua 1:1 (200 mL). El producto crudo se disolvió en metanol/agua 1:1 y se cargó en la columna. La columna se lavó con metanol/agua 1:1 (400 mL). El eluyente se cambió a metanol/agua/hidróxido de amonio concentrado 2:1:1. Dos fracciones (150 mL) se

combinaron y se evaporaron para dar 1.28 g de un aceite pegajoso. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de sílica gel empacada húmeda (4 x 28 cm) eluyendo con metanol/cloruro de metileno/hidróxido de amonio 50:50:1. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 730 mg (46%) de ácido (3-amino-2-fluoropropil)(metil)fosfínico como un sólido blanco.

Datos: pf 78-84 °C; R_f = 0.26 (metanol, cloruro de metileno, hidróxido de amonio concentrado 60:40:1);

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 5.01 (dm, J = 49.5 Hz, 1H), 3.09-3.32 (m, 2H), 1.76-2.18 (m, 2H), 1.28 (d, J = 14 Hz);

RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O + Dioxano) δ 91.3 (d, J = 169 Hz), 47.1 (d, J = 12 Hz), 37.2 (dd, J = 20.9, 89 Hz), 19.8 (d, J = 95 Hz); APIMS: m/z = 156 (M+H) $^+$.

Ejemplo 2. ácido (3-Amino-2-fluoro-1-metilpropil)(metil)fosfínico

A una solución enfriada en baño de hielo de etil 3-amino-2-fluoro-1-metil-3-oxopropil(metil)fosfinato (2.1 g, 10 mmol) en THF (25 mL) se agregó BH_3 -THF 1 M (23 mL, 23 mmol) bajo una atmósfera de argón. Después de 10 minutos, la solución se calentó a reflujo por 2 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregó HCl 6 N (30 mL) por gotas. El THF se removió por rotovap y se agregó otra porción de HCl 6 N (30 mL). La mezcla se sometió a reflujo por 2 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se enfrió, se evaporó, se co-evaporó con agua y luego con etanol. El residuo se disolvió en metanol (25 mL) y luego se agregó propilenóxido (4 mL) por gotas. Después de 3 horas a temperatura ambiente la solución se concentró y el producto se purificó por cromatografía en una columna de sílica gel empacada húmeda eluyendo con agua/metanol (agua 2% - 4%). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para

dar un aceite que se precipitó cuando se agregó dietil eter. El producto se aisló por filtración y ahí se obtuvo 580 mg (35%) de una mezcla diaestereomérica de ácido (3-amino-2-fluoro-1-metilpropil) (metil)fosfínico como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 4.8-5.2 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 1H), 1.0-1.3 (m, 6H); EM: $m/z = 170$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 3. ácido (2R)-(3-Amino-2-fluoropropil)(metil)fosfínico

Una suspensión de compuesto ácido (2R)-(3-amino-2-fluoropropil)metilfosfínico (1.0 g, 7.1 mmol) en HMDS (7.47 mL, 35.4 mmol) se calentó a reflujo por 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con diglima (8.0 mL) y se calentó a reflujo por 6 h. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó una base de Hünig (1.23 mL, 7.1 mmol) seguido por adición por gotas de yoduro de metilo (1.32 mL, 21.2 mmol). La reacción se agitó por 23.5 h luego se diluyó con cloruro de metileno y se extrajo con solución de HCl 2 N. La capa acuosa se lavó con cloruro de metileno y dietil eter y luego se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se pasó a través de una columna de malla Dowex 50WX8-200 forma H^+ eluyendo con metanol/agua 1:1 hasta que no se detectó material adicional por análisis TLC. El producto luego se eluyó con solución de hidróxido de amonio concentrado/metanol 1:3. Purificación adicional por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con cloruro de metileno, metanol, solución de hidróxido de amonio concentrado (6:3:1) produjo el ácido (2R)-(3-Amino-2-fluoropropil)(metil)fosfínico como un sólido blanco (720 mg, 65%).

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 5.20 (m, 0.5H), 5.03 (m, 0.5H), 3.20-3.42 (m, 2H), 1.80-2.22 (m, 2H), 1.30 (d, $J=14.0$ Hz, 3H).

Ejemplo 4. ácido (2S)-(3-Amino-2-fluoropropil)(metil)fosfínico

Una suspensión del compuesto ácido (2S)-(3-amino-2-fluoropropil)metilfosfínico (1.2 g, 8.5 mmol) en HMDS (8.96 mL, 42.4 mmol) se calentó a reflujo por 15 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con diglima (9.6 mL) y se calentó a reflujo por 7 h. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó base de Hünig (1.47 mL, 8.4 mmol) seguido por adición de yoduro de metilo por gotas (1.58 mL, 25.4 mmol). La reacción se agitó durante la noche luego se diluyó con cloruro de metileno y se extrajo con solución de HCl 2 N. La capa acuosa se lavó con cloruro de metileno y dietil eter y luego se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se pasó a través de una columna de malla Dowex 50WX8-200 forma H⁺ eluyendo con metanol/agua 1:1 hasta que no se detectó material adicional por análisis TLC. El producto luego se eluyó con solución de hidróxido de amonio concentrado/metanol 1:3. Purificación adicional por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con cloruro de metileno, metanol, solución de hidróxido de amonio concentrado (6:3:1) produjo ácido (2S)-(3-amino-2-fluoropropil)(metil) fosfínico como un sólido blanco (504 mg, 38%).

RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 5.20 (m, 0.5H), 5.03 (m, 0.5H), 3.20-3.42 (m, 2H), 1.80-2.22 (m, 2H), 1.30 (d, J=14.0 Hz, 3H).

Intermedios

Ejemplo I 1. Etil 3-fetoxi(metil)fosforil]-2-fluoropropanoato
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 1)

Etil metilfosfinato (12.8 g, 118 mmol) se sometió a reflujo con 1,1,1,3,3,3- hexametildisilazano (HMDS) (24.9 mL, 118 mmol) por 2 h

bajo una atmósfera de argón. La solución se enfrió a temperatura ambiente y luego se agregó fluoroacrilato (13.3 g, 113 mmol) a la solución. Después de agitación a temperatura ambiente por 60 h bajo una atmósfera de argón, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (200 mL) y se lavó con HCl 1 N (200 mL). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se evaporaron para dar 20.0 g de un aceite. El residuo se cromatografió en una columna de sílica gel empacada húmeda (7.5 x 40 cm) eluyendo con cloruro de metileno/metanol 95:5. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 12.6 g (50%) de etil 3-[etoxi(metil) fosforil]-2-fluoropropanoato como un aceite amarillo.

Datos: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.11-5.43 (m, 1H), 4.23-4.34 (m, 2H), 4.03-4.19 (m, 2H), 2.26-2.53 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 14$ Hz, 3 H), 1.28-1.39 (m, 3H).

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

Una solución de etil 3-[etoxi(metil)fosforil]-2-fluoropropanoato (12.6 g, 55.6 mmol), etanol (15 mL), y hidróxido de amonio concentrado (14.8 N, 5.6 mL, 83 mmol) se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El solvente se evaporó y el residuo se cromatografió en una columna de sílica gel empacada húmeda (5.5 x 31 cm) eluyendo con cloruro de metileno/metanol 90:10. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 9.5 g (86%) de etil (3-amino-2-fluoro-3-oxopropil)(metil)fosfinato como un aceite transparente.

Datos: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.62 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.10-5.42 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 2H), 2.19-2.70 (m, 2H) 1.60 (d, $J = 14$ Hz, 3H), 1.34 (m, 3H).

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

Una mezcla de etil (metil)fosfinato (3.2 g, 30 mmol) y 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (4.8 g, 30 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 de etil 2-fluorobut-2-enoato (4.0 g, 30 mmol). Los reactivos se calentaron a 70 °C por tres días y luego a temperatura ambiente por 4 días bajo una atmósfera de argón. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (200 mL). La solución se lavó con HCl 1 N (200 mL) y la solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno (200 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de sílica gel empacada húmeda eluyendo con cloruro de metileno/metanol (99:1-97:3). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 2.9 g (40%) de etil 3- (etoxi(metil) fosforil]-2-fluorobutanoato como un aceite transparente.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.8-5.6 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.0-4.2 (m, 2H), 2.4-2.6 (m, 1H), 1.1- 1.5 (m, 12H).

Ejemplo I 4. Etil 3-amino-2-fluoro-1-metil-3-oxopropil(metil)
fosfinato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el el Ejemplo
2)

A una solución de etil 3-[etoxi(metil)fosforil]-2-fluorobutanoato (3.0 g, 12.4 mmol) en etanol (15 mL) se agregó hidróxido de amonio concentrado (14.8 M, 1.3 mL, 19 mmol). La solución se agitó por 24 h a temperatura ambiente y luego a 50°C por 2 horas. Se agregó otra

porción de hidróxido de amonio concentrado (14.8 M, 0.5 mL, 7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por tres días y luego se evaporó para dar 2.4 g (91 %) de una mezcla diaestereomérica de etil 3-amino-2-fluoro-1-metil-3-oxopropil(metil)fosfinato como un aceite transparente.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.9- 6.7 (m, 2H), 4.9-5.6 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 2.5-2.8 (m, 1H), 1.2-1.6 (m, 9H).

Ejemplo I 5. ácido (2R)-(3-Amino-2-fluoropropil)metilfosfínico
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 3)

Se agregó hipofosfito de amonio (73.8 g, 0.89 mol) a un balón de 3 cuellos 2-L equipado con un agitador mecánico, termómetro, 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 una solución de *tert*-butil (2R)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato (27.3 g, 0.09 mol) en cloruro de metileno (300 mL) se agregó 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 del cual la reacción se filtró y los 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. Se agregó una solución saturada de gas cloruro de hidrógeno en etil, acetato (500 mL) y la mezcla se agitó por 3 h. La mezcla de reacción se filtró y los 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® 50WX8-200 forma H⁺ (500 g, 8x15 cm) eluyendo con metanol/agua 1:1 hasta que no se detectaron materiales adicionales por análisis TLC. El producto requisito crudo 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)metilfosfínico como un sólido blanco 3.12 g, 24%).

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), 1.74-2.26 (m, 2H).

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

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. Se suspendió metil (2*R*)-3-(dibenzilamino)-2- fluoropropanoato (56.6 g, 0.19 mol) en THF (250 mL) y se agregó por gotas a la mezcla por 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 (2x 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 (2*R*)-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 7. (2*R*)-3-Amino-2-fluoro-1-propanol (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 3

(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) 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) por 6 h. Cuando se observó que no había toma adicional de hidrógeno, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite[®] (20 g). Un lote fresco de hidróxido de paladio (II) (5 g) se agregó 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, 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 8. *Terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-hidroxiopropilcarbamato
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 3)

(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 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-hidroxiopropilcarbamato (9.5 g, 100%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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 9. -*Terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-hidropropilcarbamato
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 3)

Se disolvió imidazol (26.6 g, 0.39 mol) 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. Trifenilfosfina (102.5 g, 0.39 mol) se agregó por porciones por 10 min de modo que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C. Una solución de *terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-hidroxiopropilcarbamato (60.4 g, 0.31 mol) en cloruro de metileno (100 mL) se agregó por gotas. Al completar la adición de *terc*-butil (2*R*)-2-fluoro-3-hidroxiopropilcarbamato, 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, CDCl₃) δ 4.80-5.10 (br s, 1H), 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 10. ácido (2*S*)-(3-Amino-2-fluoropropil)metilfosfínico
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 4)

Se agregó hipofosfito de amonio (58.1 g, 0.70 mol) 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 *terc*-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). 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). Se agregó una solución saturada de gas cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (600 mL) 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® 50WX8-200 forma H⁺ (450 g) eluyendo con metanol/agua 1:1 hasta que no se detectó material adicional por análisis TLC. El producto requisito crudo 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)metilfosfínico 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 I 11. Metil (2S)-3-(dibenzilamino)-2-fluoropropanoato
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 4)

Metil (2R)-2-(dibenzilamino)-3-hidroxipropanoato (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 1.5 h adicional. El análisis TLC indicó el consumo total del material de inicio. La reacción luego se enfrió a 0°C y se apagó por 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 a, 62%) como un aceite.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 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 12. (2S)-3-(Dibenzilamino)-2-fluoro-1-propanol
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 4)

Borohidruro de litio (17.7 g, 0.81 mol) se suspendió en THF (400 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ con agitación. Se suspendió metil (2S)-3-(dibenzilamino)-2- fluoropropanoato (188.3 g, 0.62 mol) 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 $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se apagó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL). Se agregó luego agua adicional (400 mL) la mezcla de reacción se extrajo 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 ($\text{pH}=10$ aprox.) con hidróxido de amonio al 80% en salmuera, se extrajo 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, 0.5H), 3.50-3.82 (m, 6H), 2.70-2.88 (m, 2H).

Ejemplo I 13. (2S)-3-Amino-2-fluoro-1-propanol (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 4)

(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) 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) durante la noche. Cuando se observó que no había entrada 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, 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 14. Terc-butil (2S)-2-fluoro-3-hidroxipropilcarbamato (intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 4)

(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-terc-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 *terc*-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 15. *Terc*-butil (2S)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato
(intermedio para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 4)

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 por 10 min de modo que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C una solución de *terc*-butil (2S)-2-fluoro-3-hidroxiopropilcarbamato (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 (2S)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato como un aceite incoloro (42.5 g, 62%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.80-5.10 (br s, 1H), 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).

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, CaCl_2 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 CaCl_2 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).

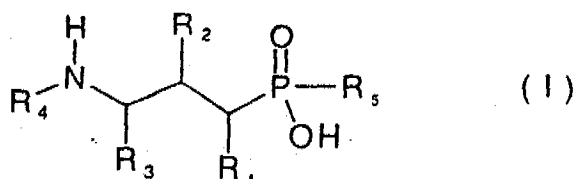
Resultados y discusión

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 IC_{50} y EC_{50} en los ensayos de enlace y de ileon, respectivamente. Las potencias con ralción a la inhibición del TLOSR

se relacionaron con la afinidad por, y la actividad en el receptor de GABA_B . Los efectos colaterales en el SNC (medidos por reducción en la temperatura corporal en el ratón) solo se vieron en dosis más altas que las dosis terapéuticas inhibiendo el TLOSR en el modelo perro. Por lo tanto, la diferencia entre la dosis terapéutica (inhibición del TLOSR) y la dosis que causa efectos colaterales fue inesperadamente alta.

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 substituido con hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, tioalcoxi inferior o aril);

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

R_5 representa metil, fluorometil, difluorometil o trifluorometil;

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

con las excepciones de:

- i) el racemato de ácido (3-amino-2-hidroxiopropil)metilfosfínico,
- ii) ácido (*S*)-(3-amino-2-hidroxiopropil)metilfosfínico,
- iii) ácido (*R*)-(3-amino-2-hidroxiopropil)metilfosfínico,
- iv) ácido (3-amino-2-hidroxiopropil)difluorometilfosfínico, y
- v) ácido (3-amino-2-oxopropil)metilfosfínico,

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es ácido (3-amino-2-fluoropropil)(metil)fosfínico y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es ácido (2*R*)-(3-amino-2-fluoropropil)(metil)fosfínico y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es ácido (2*S*)-(3-amino-2-fluoropropil)(metil)fosfínico y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es ácido (3-amino-2-fluoro-1-metilpropil)(metil)fosfínico y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 5, para uso en terapia.

7. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 5 para la manufactura de un medicamento para la inhibición de las relajaciones transientes del esfínter esofágico inferior.

8. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 5 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastro-esofágico.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 5 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la regurgitación en infantes.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 5 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.

11. 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 – 5.

12. 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 compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 5.

13. 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 – 5.

14. 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 – 5.

15. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 5 opcionalmente en asociación con diluyentes, excipientes o portadores inertes.

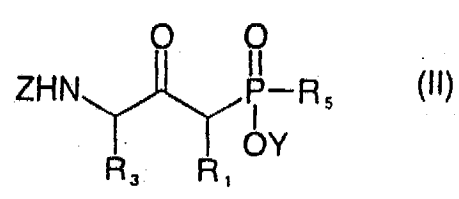
16. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 15 para uso en la inhibición de las relajaciones transientes del esfínter esofágico inferior.

17. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 15 para uso en el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastro-esofágico.

18. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 15 para uso en el tratamiento de la regurgitación en infantes.

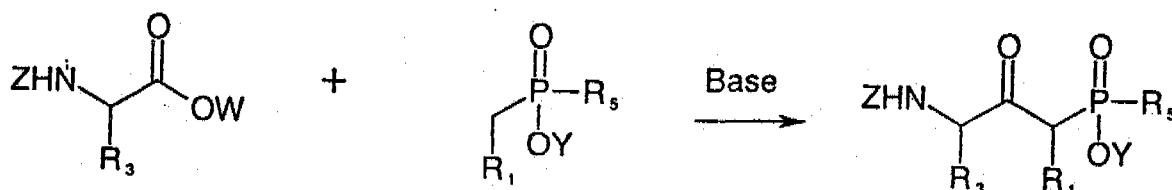
19. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 5 en donde

b) Un compuesto de fórmula II



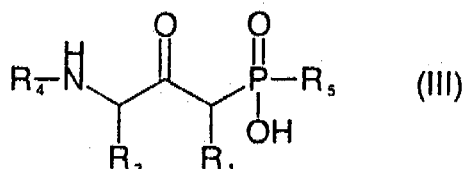
en la cual R₁, R₃ y R₅ son como se define arriba en la fórmula I, Z es un grupo protector tal como t-butiloxycarbonil y Y es hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior, que el compuesto de la fórmula II puede haber sido sintetizado mediante una reacción de condensación de acuerdo al 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 R_1 y R_5 es como se define arriba en la fórmula I, Y es como se definió en la fórmula II y una base tal como diisopropilamida de litio.



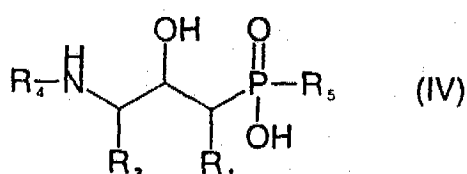
Esquema 1

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



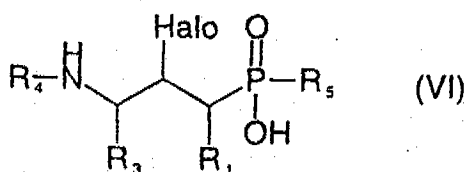
donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula III, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto 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



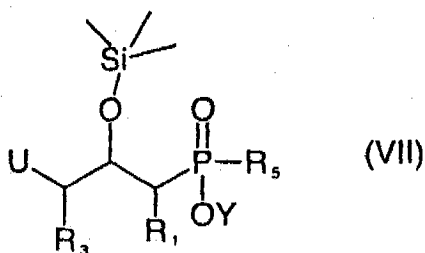
donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula IV, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto 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 VI

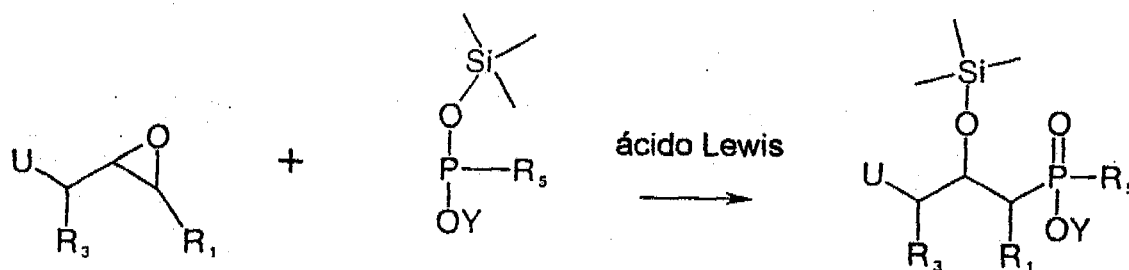


donde R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I y Halo es un átomo halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula VI, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso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

o b) un compuesto de la fórmula VII

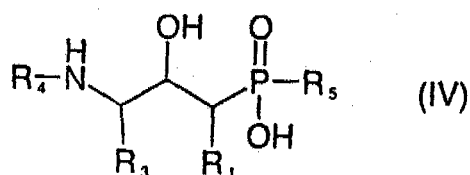


en la cual R_1 , R_3 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, U es un grupo que puede ser convertido en un grupo $-NH_2$ y Y es un hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior, que el compuesto de la fórmula VII puede haber sido sintetizado mediante una reacción de condensación 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 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 R_5 y Y son como se define en la fórmula VII y un ácido Lewis tal como $ZnCl_2$ anhidro,



Esquema 2

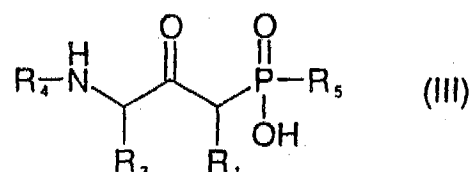
se convierte mediante una reacción donde el grupo trimetilsilil se reemplaza con un átomo de hidrógeno, donde el grupo U como se define en la fórmula VII se convierte en -NHR₄ donde R₄ es como se define arriba en la fórmula I y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula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



donde R₁, R₃, R₄ y R₅ 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;

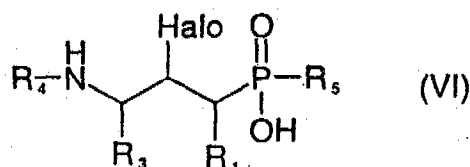
o el compuesto de la fórmula VII se convierte mediante una reacción donde el grupo trimetilsilil se reemplaza con hidrógeno, una reacción de oxidación, una reacción donde el grupo U como se define en la fórmula VII se convierte en -NHR₄ donde R₄ es como se define

arriba en la fórmula I y finalmente una reacción hidrolítica para obtener un compuesto de la fórmula III



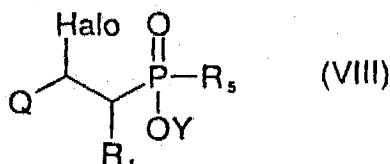
donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula III, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte en el compuesto 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 VII se convierte mediante una reacción donde el grupo trimetilsilil se reemplaza con hidrógeno, una reacción de deoxohalogenación, una reacción donde el grupo U como se define en la fórmula VII 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 VI

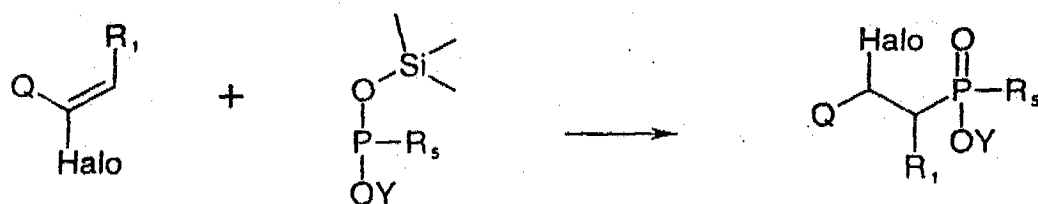


donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I y Halo es un átomo halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula VI, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso 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 fórmula VI se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o c) un compuesto de la fórmula VIII



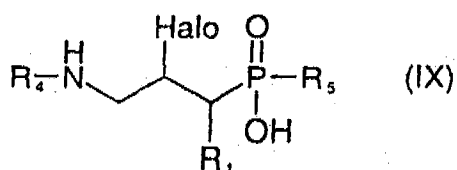
en la cual R_1 y R_5 es como se define arriba en la fórmula I, Q es un grupo extractor de electrones, tal como, por ejemplo, $-\text{CN}$ o $-\text{CO}_2\text{Et}$ que puede ser convertido en un grupo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y Y es un hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior y Halo es un átomo halógeno, en que el compuesto de la fórmula VIII 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, Q y halo son como se define en la fórmula VIII y un derivado de ácido fosfínico protegido adecuado activado por medio de O-sililación, en el cual R_5 y Y son como se define en la fórmula VIII,



Esquema 3

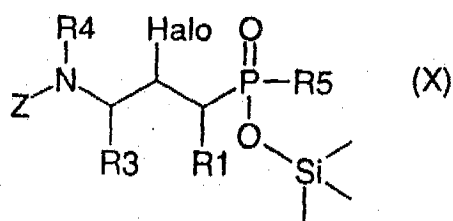
se convierte mediante una reacción donde el grupo Q se convierte en

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

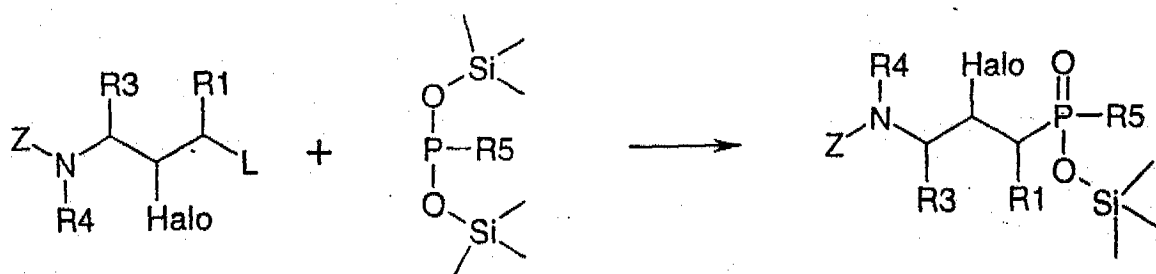


donde R₁ y R₄ son como se define arriba en la fórmula I y Halo es un átomo halógeno, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula IX, una mezcla resultante de isómeros se separa en los isómeros individuales y/o una sal resultante obtenida en este proceso se convierte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

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

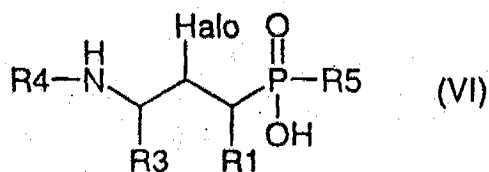


en la cual R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, Z es un grupo protector tal como t-butiloxicarbonil y Halo es un átomo halógeno, en que el compuesto de la fórmula X puede haber sido sintetizado de acuerdo al Esquema 4 empleando un compuesto electrofílico en el cual R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba, L es un grupo saliente tal como yodo, Z y halo son como se define arriba y un derivado de ácido metil fosfínico activado por O-sililación en el que R_5 es como se definió arriba,



Esquema 4

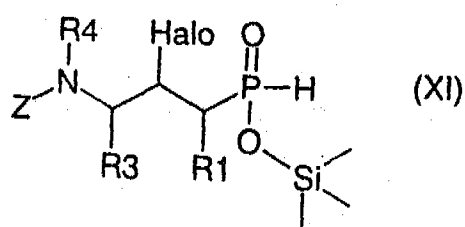
se convierte mediante una reacción hidrolítica en un compuesto de la fórmula VI



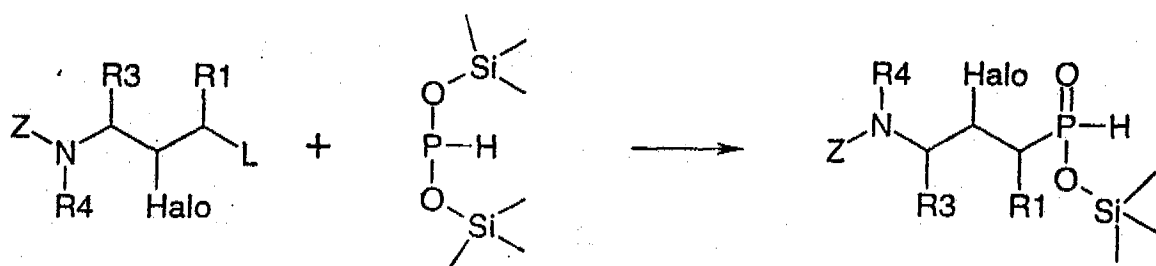
donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula VI, una mezcla resultante de isómeros se separa en los

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 fórmula VI se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior;

o e) un compuesto de la fórmula XI

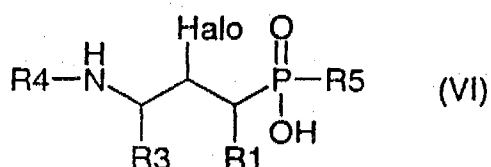


en la cual R_1 , R_3 y R_4 son como se define arriba en la fórmula I, Z es un grupo protector tal como t-butoxicarbonil y Halo es un átomo halógeno en que el compuesto de la fórmula XI puede haber sido sintetizado mediante una reacción de adición de acuerdo al Esquema 5 empleando un compuesto electrofílico, en el cual R_1 , R_3 y R_4 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



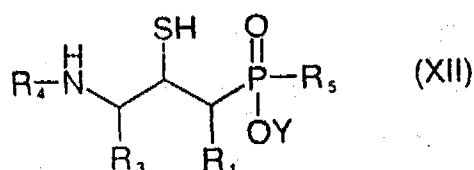
Esquema 5

se convierte mediante una reacción hidrolítica y luego por una reacción de P-alkilación para un compuesto de la fórmula VI,



donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, 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 fórmula VI se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior.

o f) un compuesto de la fórmula XII

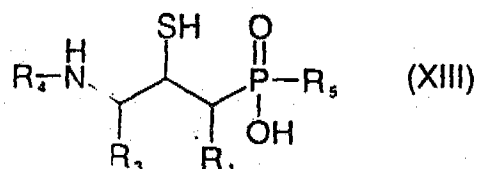


en la cual R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y Y es un hidrógeno o un grupo protector tal como un alquilo inferior, en que el compuesto de la fórmula XII puede haber sido sintetizado mediante una reacción de adición de acuerdo al Esquema 6 tratando un derivado de ácido fosfínico no saturado, en el cual R_1 , R_3 , R_4 y R_5 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 6

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



donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba en la fórmula I, y si se desea, un compuesto resultante se convierte en otro compuesto de la fórmula XIII, 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 XIII o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto libre resultante de la fórmula XIII se convierte en una sal para corresponder a la definición anterior.

20. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste de

Etil 3-[etoxi(metil)fosforil]-2-fluoropropanoato, etil (3-amino-2-fluoro-3-oxopropil)(metil)fosfinato, etil 3-[etoxi(metil)fosforil]-2-fluorobutanoato, etil 3-amino-2-fluoro-1-metil-3-oxopropil(etil)fosfinato, ácido (2R)-(3-Amino-2-fluoropropil)fosfínico, (2R)-2-fluoro-3-hidroxipropilcarbamato, *terc*-butil (2R)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato, ácido (2S)-(3-Amino-2-fluoropropil)fosfínico, metil (2S)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato, (2S)-3-Dibencilamino)-2-fluoro-1-propanol, (2S)-3-Amino-2-fluoro-1-propanol, *Terc*-butil (2S)-2-fluoro-3-hidroxipropilcarbamato y *Terc*-butil (2S)-2-fluoro-3-yodopropilcarbamato.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente (1) []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Descripción de la invención (2) []
- Dibujos de ser estos pertinentes (3) []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas (4) []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

1273
Firma Responsable

Fecha: _____

2020
Bogotá, DC

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA

REFERENCIA:	Radicación No.	00-93168
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0633
	Folios	001

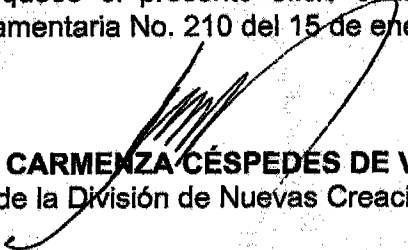
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar el documento que acredita la representación, debidamente otorgado, a quien adelanta la actuación administrativa. Adicionalmente, deberá presentar el certificado de existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el Inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

15 MAR. 2001

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia