

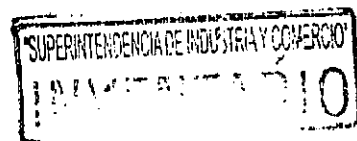


NO. 11-052262-00000-0000

Fecha: 2011-04-28 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA**PCT**

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

11-5226254. TÍTULO: **β-HIDROXI-γ-AMINOFOSFONATOS Y MÉTODOS
PARA LA PREPARACIÓN Y USO DE LOS
MISMOS**51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A01N 57/18**71. SOLICITANTE: **NUCITEC S.A. DE C.V.**DOMICILIO: **QUERÉTARO, MÉXICO**74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.21522. BOGOTÁ, D.C. **28 2011**

(FORMA P 10).

08-05-2011
W. C.

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052262- -00000-0000

Fecha: 2011-04-28 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
1ra 11 PATENTEIYII Lvs: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: NUCITEC S.A. DE C.V.

Dirección: Comerciantes No. 15 Nave 3,
Col., Penueles, Querétaro, C.P. 76148,
México.

Nacionalidad o Domicilio: Querétaro,
México.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: VASQUEZ, Miguel, Angel Duarte; CORDERO, Ricardo, Abraham De
La Cruz y LORIA, Jorge, Luis Rosado.

Dirección: Pirul #145 Localidad El Copal, Irapuato, Guanajuato, C.P. 36821; C.
Francisco I Madero, Oriente 35, Huixtla Chis, C.P. 30640 y Comerciantes #15-3,
Penueles, Querétaro, Querétaro, C.P. 76148.

Nacionalidad o Domicilio: México.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/007234

Fecha: 08/10/09

Publicación Internacional No. WO 2010/041144 A4

Fecha: 15/04/10

⑥

Título (54)

"β-HIDROXI-γ-AMINOFOSFONATOS Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN Y USO DE LOS
MISMOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) A01N 57/18

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

08/10/08

(31) Número de Solicitud

61/136,845

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0021247

Fecha: 08-03-2011

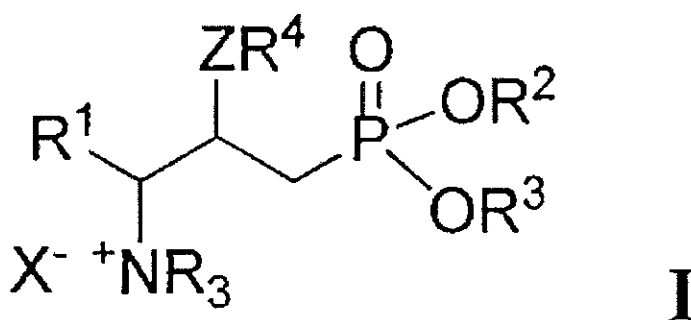
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación, opinión escrita, traducción modificaciones bajo Artículo 19/PCT, anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones presentadas en Fase Internacional y traducción capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0021247

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Marzo 08 de 2011 - 06:32:01

RECIBIDO DE : LLORED A & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414995081	07/03/2011	26.246.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>
				=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



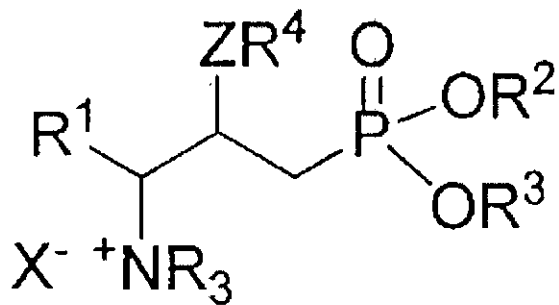
No. 11-052262- -00000-0000

Fecha: 2011-04-28 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCH
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 237

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 0513240

Marzo 8 de 2011 - 06:32:06



I

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-04-11 (30) Prioridad (31) <i>No. Prioridad</i> (32) <i>Fecha</i> (33) <i>País</i> 61/136,845 08-10-08 US		(51) Int Cl: A01N 57/18 (71) Solicitante(s): NUCITEC S.A. DE C.V. (72) Inventor(es): VASQUEZ, Miguel, Angel Duarte; CORDERO, Ricardo, Abraham De La Cruz y LORIA, Jorge, Luis Rosado. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-05-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 08-10-09 No. de solicitud: PCT/IB2009/007234		(87) Publicación internacional Fecha: 15-04-10 No. publicación: WO 2010/041144 A4	
(54) Título: "β-HIDROXI-γ-AMINOFOSFONATOS Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN Y USO DE LOS MISMOS"			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Compuestos químicos análogos de carnitina para el tratamiento de desórdenes relacionados con el metabolismo de ácidos grasos.

Resumen: La presente invención provee β-hidroxi-γ-aminofosfonatos, β-amino-γ-aminofosfonatos, y análogos de los mismos para inhibir carnitina aciltransferasas. La invención también provee composiciones que comprenden estos β-hidroxi-γ-aminofosfonatos, β-amino-γ-aminofosfonatos, y análogos, y métodos de uso de tales compuestos y composiciones en el tratamiento, mejora o prevención de condiciones patológicas, enfermedades o trastornos que están ligados con el metabolismo de ácido graso, tales como disbetes no insulino dependiente u obesidad. La invención también provee procesos para la preparación de tales compuestos y composiciones.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 28-04-11

(51) Clasificación Internacional: A01N 57/18

(71) Solicitante(s): NUCITEC S.A. DE C.V.

(72) Inventor(es): VASQUEZ, Miguel, Angel Duarte; CORDERO, Ricardo, Abraham De La Cruz y LORIA, Jorge, Luis Rosado.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/136,845

08-10-08

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08-05-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 08-10-09

No. de solicitud: **PCT/IB2009/007234**

(87) Publicación internacional

Fecha: **15-04-10**

No. publicación: **WO 2010/041144 A4**

(54) Título: **β -HIDROXI- γ -AMINOFOSFONATOS Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN Y USO DE LOS MISMOS**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

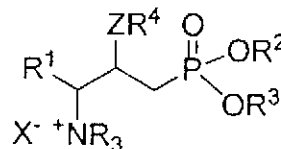
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 28-04-11	
(51) Clasificación Internacional: A01N 57/18			
(71) Solicitante(s): NUCITEC S.A. DE C.V.			
(72) Inventor(es): VASQUEZ, Miguel, Angel Duarte; CORDERO, Ricardo, Abraham De La Cruz y LORIA, Jorge, Luis Rosado.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/136,845	08-10-08	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-05-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la sol. PCT		Fecha: 15-04-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 08-10-09		No. Publicación: WO 2010/041144 A4	
No. de solicitud: PCT/IB2009/007234			



(54) **Título:** β -HIDROXI- γ -AMINOFOSFONATOS Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN Y USO DE LOS MISMOS

(57) **Resumen - Reivindicación(es):**

Sector: Compuestos químicos análogos de carnitina para el tratamiento de desórdenes relacionados con el metabolismo de ácidos grasos.

Resumen:

La presente invención provee β -hidroxi- γ -aminofosfonatos, β -amino- γ -aminofosfonatos, y análogos de los mismos para inhibir carnitina aciltransferasas. La invención también provee composiciones que comprenden estos β -hidroxi- γ -aminofosfonatos, β -amino- γ -aminofosfonatos, y análogos, y métodos de uso de tales compuestos y composiciones en el tratamiento, mejora o prevención de condiciones patológicas, enfermedades o trastornos que están ligados con el metabolismo de ácido graso, tales como diabetes no insulino dependiente u obesidad. La invención también provee procesos para la preparación de tales compuestos y composiciones.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2625003PC01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB 09/07234	International filing date (day/month/year) 08 October 2009 (08.10.2009)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08 October 2008 (08.10.2008)
Applicant NUCITEC S.A. DE C.V.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 09/07234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 57/18 (2010.01)

USPC - 558/166

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC: 558/166Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 558/168, 169; 546/25 (Text search) Find search terms below.Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB), Google Scholar, DialogWEB, Patentscope (worldwide)
camitino acyltransferase, inhibit\$, phosphocamitino, phosphostatino, (3S,4S)-4-amino-3-hydroxy-6-methylheptanoic acid, \$phosphonate

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	MIKOLAJCZYK et al. in the article, 'Chemoenzymatic Synthesis of Phosphocamitino Enantiomers', J. Org. Chem. 2002, 67, 7872-7875. Pg 7872, para 2; pg 7873, Scheme 1.	1-3, 12-14, 18, 28 ----- 4-11, 15-17, 19-27, 29-127
Y	DE LA CRUZ-CORDERO et al., 'Preparation of phosphostatino and phosphoeplatino from L-leucino via high diastereoselective reduction of 3-amino-2-ketophosphonates', ARKIVOC 2005 (vi) 277-286. Pg 277, para 2 to pg 279, para 2; Scheme 1; Table 1; Pg 281, Scheme 4; pg 284, para 2 to pg 285, para 1.	4-6, 15-17, 19, 24-27, 29-109, 111, 112, 116, 117, 119, 120, 124-127
Y	US 2007/0207983 A1 (NIEUWENHUIZEN et al.) 06 September 2007 (06.09.2007) para [0017]	7-11, 20-23
Y	US 6,444,701 B1 (GIANNESI et al.) 03 September 2002 (03.09.2002) col 2, ln 19 to col 3, ln 4; col 3, ln 5-15; col 6, ln 28-30; col 34, ln 45 to col 35, ln 10; col 37, ln 66 to col 38, ln 9.	110-127
Y	ORDONEZ et al. in the article, 'Stereoselective synthesis of gamma-amino acids', Tetrahedron: Asymmetry 18 (2007) 3799. Pg 5, para 2; pg 39, Scheme 119; pg 40, Scheme 121.	40-109
Y	US 2003/0162754 A1 (LIGON) 28 August 2003 (28.08.2003) para [0017]-[0018], [0032], [0053]	126

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 March 2010 (09.03.2010)

Date of mailing of the international search report

19 MAR 2010

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774



(43) International Publication Date
15 April 2010 (15.04.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/041144 A4

- (51) International Patent Classification:
A01N 57/18 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/IB2009/007234
- (22) International Filing Date:
8 October 2009 (08.10.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/136,845 8 October 2008 (08.10.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
NUCITEC S.A. DE C.V. [MX/MX]; Comerciantes No.
15 Nave 3, Col., Penueclas, Queretaro, C.P. 76148 (MX).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): VASQUEZ,
Miguel, Angel Duarte [MX/MX]; Pirul #145 Localidad
El Copal, Irapuato, Guanajuato, C.P. 36821 (MX).
CORDERO, Ricardo, Abraham De La Cruz
[MX/MX]; C. Francisco I Madero, Oriente 35, Huixtla
Chis, C.P. 30640 (MX). LORIA, Jorge, Luis Rosado
[MX/MX]; Comerciantes #15-3, Penueclas, Queretaro,
Queretaro, C.P. 76148 (MX).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
— with amended claims (Art. 19(1))

- (88) Date of publication of the international search report:
3 June 2010

Date of publication of the amended claims: 15 July 2010



WO 2010/041144 A4

(54) Title: BETA-HYDROXY-GAMMA-AMINOPHOSPHONATES AND METHODS FOR THE PREPARATION AND USE THEREOF

(57) Abstract: The present invention provides β -hydroxy- γ -aminophosphonates, β -amino- γ -aminophosphonates, and analogs thereof that inhibit carnitine acyltransferases. The invention also provides compositions comprising these β -hydroxy- γ -aminophosphonates, β -amino- γ -aminophosphonates, and analogs, and methods of the use of such compounds and compositions in the treatment, amelioration or prevention of pathological conditions, diseases or disorders that are linked with fatty acid metabolism, such as non-insulin dependent diabetes or obesity. The invention also provides processes for the preparation of such compounds and compositions.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: BRIAN J. DEL BUONO
STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX
1100 NEW YORK AVENUE, N.W.
WASHINGTON, DC 20005

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

19 MAR 2010

Applicant's or agent's file reference
2625003PC01

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/IB 09/07234

International filing date (day/month/year)

08 October 2009 (08.10.2009)

Priority date (day/month/year)

08 October 2008 (08.10.2008)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC(8) - A01N 57/18 (2010.01)

USPC - 558/166

Applicant NUCITEC S.A. DE C.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

09 March 2010 (09.03.2010)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB 09/07234

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/IB 09/07234

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

I. Statement

Novelty (N)	Claims	4-11, 15-17, 19-27, 29-127	YES
	Claims	1-3, 12-14, 18, 28	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-127	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-127	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-3, 12-14, 18 and 28 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by the article, "Chemoenzymatic Synthesis of Phosphocarnitine Enantiomers", J. Org. Chem. 2002, 67, 7872-7875 by Mikolajczyk et al. (hereinafter "Mikolajczyk").

Regarding claim 1, Mikolajczyk teaches a stereoisomer of a compound of Formula I, wherein R is selected from the group consisting of lower alkyl; R1 is selected from the group consisting of hydrogen; R3 is selected from the group consisting of hydrogen; Z is selected from the group consisting of O and R4 is selected from the group consisting of hydrogen; X and R2 are absent and the compound is a zwitterion (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH").

Regarding claim 2, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 1, wherein R is lower alkyl (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH").

Regarding claim 3, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 2, wherein R is methyl (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH").

Regarding claim 12, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 1, wherein Z is O (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH").

Regarding claim 13, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 12, wherein R4 is selected from the group consisting of hydrogen (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH").

Regarding claim 14, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 13, wherein R4 is hydrogen (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH").

Regarding claim 18, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 1, wherein X- is selected from the group consisting of chloride (pg 7873, Scheme 1, "compound 7").

Regarding claim 28, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 1, wherein said compound has the structure of Formula II (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH").

Claims 4-6, 15-17, 19, 24-27 and 29-39 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Mikolajczyk in view of the article, "Preparation of phosphostatine and phosphoeplstatine from L-leucine via high diastereoselective reduction of 3-amino-2-ketophosphonates", ARKIVOC 2005 (vi) 277-286, by De la Cruz-Cordero et al. (hereinafter "Cordero").

Regarding claim 4, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) teaches the compound of claim 1, but does not teach R1 of Formula I being selected from the group consisting of optionally substituted lower alkyl, aralkyl and optionally substituted aryl. However, Cordero teaches a phosphonic acid derivative wherein R1 of Formula I is a lower alkyl (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to introduce an alkyl substituent disclosed in Cordero on the compound disclosed in Mikolajczyk, in order to produce a phosphostatine derivative of enhanced bioavailability for pharmacological use, without undue experimentation, as the trimethyl ammonium derivative of phosphostatine disclosed in Cordero, would be likely to exhibit enhanced solubility in an aqueous medium, and thereby enhanced pharmacological utility.

Regarding claim 5, Cordero further teaches the compound of claim 4, wherein R1 is selected from the group consisting of isobutyl (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12").

Regarding claim 6, Cordero further teaches the compound of claim 5, wherein R1 is selected from the group consisting of isobutyl (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12").

=====Continued in Supplemental Box=====

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/IB 09/07234

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box V.2. Citations and Explanations:

Regarding claim 15, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) teaches the compound of claim 1, but does not teach R2 and R3 being independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aralkyl and aryl. However, Cordero teaches a phosphonic acid derivative wherein R1 of Formula I is a lower alkyl and R2 and R3 are independently selected from the group consisting of hydrogen (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to modify the compound disclosed in Mikolajczyk with substituents disclosed in Cordero, in order to produce a phosphostatine of enhanced bioavailability for pharmacological use disclosed in Cordero (pg 277, para 2 to pg 278, para 2), without undue experimentation, as the resulting trimethyl ammonium derivative of phosphostatine, would be likely to exhibit enhanced solubility in an aqueous medium, and thereby enhanced pharmacological utility disclosed in Cordero.

Regarding claim 16, Cordero further teaches the compound of claim 15, wherein R2 and R3 are independently selected from the group consisting of hydrogen (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12").

Regarding claim 17, Cordero further teaches the compound of claim 16, wherein R2 and R3 are independently selected from the group consisting of hydrogen (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12").

Regarding claim 19, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 1, wherein R is lower alkyl and R4 is hydrogen (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O: R1 is H and R2 is OH"). Mikolajczyk does not teach R1 being selected from the group consisting of optionally substituted lower alkyl, aralkyl and optionally substituted aryl or R2 and R3 being independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aralkyl and aryl. However, Cordero teaches a phosphonic acid derivative wherein R1 of Formula I is a lower alkyl and R2 and R3 are independently selected from the group consisting of hydrogen (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to modify the compound disclosed in Mikolajczyk with substituents disclosed in Cordero, in order to produce a phosphostatine of enhanced bioavailability for pharmacological use disclosed in Cordero (pg 277, para 2 to pg 278, para 2), without undue experimentation, as the resulting trimethyl ammonium derivative of phosphostatine, would be likely to exhibit enhanced solubility in an aqueous medium, and thereby enhanced pharmacological utility disclosed in Cordero.

Regarding claim 24, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) teaches the compound of claim 1, but does not teach said compound of Formula I being in the 2R,3S-isomeric form. However, Cordero teaches a 2R,3S diastereomer of a compound of Formula I (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to introduce a 3S-alkyl substituent disclosed in Cordero on the phosphocarnitine disclosed in Mikolajczyk, in order to produce an optically pure diastereomer of Formula (I) in good yields, and thereby achieve enhanced pharmacological activity toward treating diseases disclosed in Cordero (pg 277, para 2 to pg 278, para 2), without undue experimentation, as the application of the synthetic methodology disclosed in Cordero, would be likely to produce the optically pure 2R,3S diastereomer, phosphostatine, of enhanced pharmacological activity, in good yields.

Regarding claim 25, Cordero further teaches the compound of claim 1, wherein said compound of Formula I is in the 2S, 3S-isomeric form (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4, "Phosphoepistatine 13").

Regarding claims 26-27, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) teaches the compound of claim 1, but does not teach said compound of Formula I being in the 2R,3R-isomeric form or 2S,3R-isomeric form. However, Cordero teaches a method of producing pure diastereomers of the compound of Formula I from L-leucine (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12, Phosphoepistatine 13"). A skilled artisan would have been motivated to apply the method disclosed in Cordero to D-Leucine, in order to produce the 2S,3R and 2R,3R diastereomers of 3-amino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonic acid with enhanced pharmacological activity in good yields, without undue experimentation, as the application of the synthetic method disclosed in Cordero to D-Leucine, would be likely to produce the 2S,3R and 2R,3R diastereomers of 3-amino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonic acid in good yields.

Regarding claim 29, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) teaches the compound of claim 28, but does not teach said compound of Formula II being in the 2R,3S-isomeric form. However, Cordero teaches a method of producing a 2R,3S diastereomer of 3-amino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonic acid (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to include the method disclosed in Cordero in the synthetic methodology disclosed in Mikolajczyk, in order to produce an optically pure diastereomer and thereby achieve enhanced pharmacological activity toward treating diseases disclosed in Cordero (pg 277, para 2 to pg 278, para 2), without undue experimentation, as a combination of the synthetic methodologies disclosed in Mikolajczyk and Cordero, would be likely to produce the optically pure 2R,3S diastereomer of the compound of Formula II, of enhanced pharmacological activity in good yields.

Regarding claim 30, Cordero further teaches the compound of claim 28, wherein said compound of Formula II is in the 2S,3S-isomeric form (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4, "Phosphoepistatine 13").

Regarding claims 31-32, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) teaches the compound of claim 28, but does not teach said compound of Formula II being in the 2R,3R-isomeric form or 2S,3R-isomeric form. However, Cordero teaches a method of producing pure diastereomers of 3-amino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonic acid from L-leucine (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12, Phosphoepistatine 13"). A skilled artisan would have been motivated to apply the method disclosed in Cordero to D-Leucine and combine it with the method of producing trimethylammonium phosphonate disclosed in Mikolajczyk, in order to produce the 2S,3R and 2R,3R diastereomers of 3-trimethylamino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonate with enhanced pharmacological activity in good yields, without undue experimentation, as the application of the synthetic method disclosed in Cordero to D-Leucine and a combination of the synthetic methodologies disclosed in Mikolajczyk and Cordero, would be likely to produce the 2S,3R and 2R,3R diastereomers of 3-trimethylamino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonate in good yields.

=====Continued in Next Supplemental Box=====

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYInternational application No.
PCT/IB 09/07234

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 33, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 28, wherein R is lower alkyl and R3, R4 are each hydrogen (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH"). Mikolajczyk does not teach R1 being selected from the group consisting of optionally substituted lower alkyl, aralkyl and optionally substituted aryl or R2 and R3 being independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aralkyl and aryl. However, Cordero teaches a phosphonic acid derivative wherein R1 of Formula II is a lower alkyl and R2 and R3 are independently selected from the group consisting of hydrogen (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to use the method disclosed in Mikolajczyk to synthesize a phosphostatine disclosed in Cordero, in order to produce a quaternary ammonium derivative of phosphostatine of enhanced bioavailability for pharmacological use, without undue experimentation, as the trimethyl ammonium derivative of phosphostatine produced by a process similar to that disclosed for the structurally analogous phosphocarnitine in Mikolajczyk, would be likely to exhibit enhanced solubility in an aqueous medium, thereby enhancing the pharmacological utility of phosphostatine disclosed in Cruz-Cordero.

Regarding claim 34, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) teaches the compound of claim 33, but does not teach R1 being selected from methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, benzyl, and R3 being independently selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, isopentyl, benzyl, and phenyl, or R4 and R10 being hydrogen. However, Cordero teaches the compound of claim 33, wherein R1 is selected from the group consisting of isobutyl (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to use the method disclosed in Mikolajczyk to synthesize a phosphostatine disclosed in Cordero, in order to produce a quaternary ammonium derivative of phosphostatine of enhanced bioavailability for pharmacological use, without undue experimentation, as the trimethyl ammonium derivative of phosphostatine produced by a process similar to that disclosed for the structurally analogous phosphocarnitine in Mikolajczyk, would be likely to exhibit enhanced solubility in an aqueous medium, thereby enhancing the pharmacological utility of phosphostatine disclosed in Cordero.

Regarding claim 35, Cordero further teaches the compound of claim 34, wherein R1 is selected from the group consisting of isobutyl (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12").

Regarding claim 36, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 35, wherein Z is O (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH").

Regarding claim 37, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) teaches the compound of claim 1, but does not teach said compound being selected from the group consisting of structures shown. However, Mikolajczyk does teach a phosphocarnitine derivative comprising the 3-trimethylammonium-2-hydroxypropyl phosphonate moiety of structure 2 (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH"). Cordero further teaches a phosphonate derivative further comprising a 3-isobutyl group (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to use the method disclosed in Mikolajczyk to produce a compound of structure 2 shown comprising a 3-isobutyl group disclosed in Cordero, in order to achieve enhanced pharmacological activity toward treating diseases disclosed in Cordero (pg 277, para 2 to pg 278, para 2), without undue experimentation, as the trimethyl ammonium derivative of phosphostatine produced by a process similar to that disclosed for the structurally analogous phosphocarnitine in Mikolajczyk, would be likely to exhibit enhanced solubility in an aqueous medium, thereby enhancing the pharmacological utility of phosphostatine disclosed in Cordero.

Regarding claim 38, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 37, wherein X- is selected from the group consisting of chloride (pg 7873, Scheme 1, "compound 7").

Regarding claim 39, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) teaches the compound of claim 1, but does not teach said compound being of the structure shown. However, Mikolajczyk does teach a phosphocarnitine derivative comprising the 3-trimethylammonium-2-hydroxypropyl phosphonate moiety of structure 2 (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH"; pg 7873, Scheme 1, "compound 7"). Cordero further teaches a phosphonate derivative further comprising a 3-isobutyl group (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to use the method disclosed in Mikolajczyk to produce a compound of structure 2 shown comprising a 3-isobutyl group disclosed in Cordero, in order to achieve enhanced pharmacological activity toward treating diseases disclosed in Cruz-Cordero (pg 277, para 2 to pg 278, para 2), without undue experimentation, as the trimethyl ammonium derivative of phosphostatine produced by a process similar to that disclosed for the structurally analogous phosphocarnitine in Mikolajczyk, would be likely to exhibit enhanced solubility in an aqueous medium, thereby enhancing the pharmacological utility of phosphostatine disclosed in Cordero.

Claims 7-11 and 20-23 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Mikolajczyk in view of US 2007/0207983 A1 to Nieuwenhuizen et al. (hereinafter "Nieuwenhuizen").

Regarding claim 7, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) teaches the compound of claim 1, but does not teach Z of Formula I being NR10. However, Nieuwenhuizen teaches a phosphonate wherein Z of Formula I is NR10, wherein R10 is H (para [0017], "formula I, wherein Z is R3, where R3 is saturated C1-C30 alkyl; I is 1 and A is phosphonate; R1, R2 are each H and Q is NH"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to design the compound of Formula I wherein Z is NH2, in order to produce pharmacological activity toward treating type 2 diabetes disclosed in Nieuwenhuizen (para [0017]), without undue experimentation, as the introduction of an electronically similar beta-amino substituent disclosed in the structurally similar pharmacologically active phosphonate disclosed in Nieuwenhuizen, in place of the beta-hydroxy disclosed in Mikolajczyk, would be likely to produce similar activity toward treating type 2 diabetes in the phosphocarnitine disclosed in Mikolajczyk.

Regarding claim 8, Nieuwenhuizen further teaches the compound of claim 7, wherein R10 is selected from the group consisting of hydrogen (para [0017], "formula I, wherein Z is R3, where R3 is saturated C1-C30 alkyl; I is 1 and A is phosphonate; R1, R2 are each H and Q is NH").

=====Continued in Next Supplemental Box=====

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB 09/07234

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 9, Nieuwenhuizen further teaches the compound of claim 8, wherein R10 is hydrogen (para [0017], "formula I, wherein Z is R3, where R3 is saturated C1-C30 alkyl; t is 1 and A is phosphonate; R1, R2 are each H and Q is NH").

Regarding claim 10, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 9, wherein R4 is selected from the group consisting of hydrogen (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH").

Regarding claim 11, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 10, wherein R4 is hydrogen (pg 7872, para 2, "phosphocarnitine 3, wherein X is P(O)(OH)O; R1 is H and R2 is OH").

Regarding claim 20, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) teaches the compound of claim 3, but does not teach R1 being selected from methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, benzyl, and R3 being independently selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, isopenyl, benzyl, and phenyl, or R4 and R10 being hydrogen. However, Nieuwenhuizen teaches a phosphonate derivative wherein R1 is selected from the group consisting of methyl, R2, R3 are each H and R4 and R10 are each hydrogen (para [0017], "formula I, wherein Z is R3, where R3 is saturated C1-C30 alkyl; t is 1 and A is phosphonate; R1, R2 are each H and Q is NH"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to design the compound of Formula I wherein R1 is methyl, Z is NR10 and R2, R3, R4 and R10 are each hydrogen, in order to produce pharmacological activity toward treating type 2 diabetes disclosed in Nieuwenhuizen (para [0017]), without undue experimentation, as the introduction of substituents disclosed in the structurally similar pharmacologically active phosphonate disclosed in Nieuwenhuizen, would be likely to produce similar activity toward treating type 2 diabetes in the phosphocarnitine disclosed in Mikolajczyk.

Regarding claim 21, Nieuwenhuizen further teaches the compound of claim 20, wherein R1 is isobutyl, and R2 and R3 are selected from the group consisting of hydrogen (para [0017], "formula I, wherein Z is R3, where R3 is saturated C1-C30 alkyl; t is 1 and A is phosphonate; R1, R2 are each H and Q is NH").

Regarding claim 22, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 21, wherein X- is selected from the group consisting of chloride (pg 7873, Scheme 1, "compound 7").

Regarding claim 23, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 21, wherein Z is O (pg 7873, Scheme 1, "compound 7").

Claims 110, 113-115, 118 and 121-123 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Mikolajczyk in view of US 6,444,701 B1 to Giannessi et al. (hereinafter "Giannessi").

Regarding claim 110, Mikolajczyk teaches the compound of claim 1 (pg 7872, para 2), but does not teach a pharmaceutical composition comprising the compound and a pharmaceutically acceptable carrier. However, Giannessi teaches a pharmaceutical composition comprising a derivative of 3-trimethylamino-2-hydroxypropyl phosphonate (col 2, ln 19 to col 3, ln 4, "formula (I), wherein X+ is N+(R1,R2,R3), where R1, R2, R3 are each C1 alkyl group; Z is OR4, where R4 is C alkyl and Y- is PO3H-"; col 3, ln 12-15). A skilled artisan would have been motivated to produce a pharmaceutical composition comprising the trimethylammonium derivative of 3-amino-2-hydroxypropyl phosphonate disclosed in Mikolajczyk, in order to treat pathologies associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject by the method disclosed in Giannessi (col 3, ln 5-11), without undue experimentation, as the compound disclosed in Mikolajczyk being structurally analogous to the carnitine palmitoyltransferase inhibitor disclosed in Giannessi, would be likely to exhibit similar pharmacological activity, and thereby efficacy toward treating diseases associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject.

Regarding claim 113, Giannessi further teaches the pharmaceutical composition of claim 110, wherein said composition further comprises one or more additional therapeutic agents (col 6, ln 64-65).

Regarding claim 114, Giannessi further teaches the pharmaceutical composition of claim 113, wherein said one or more additional therapeutic agents is selected from the group consisting of anti-diabetic drugs (col 37, ln 47-59).

Regarding claim 115, Mikolajczyk teaches the compound of claim 1 (pg 7872, para 2), but does not teach a method for inhibiting carnitine acyltransferase in a cell comprising contacting said cell with the compound of claim 1. However, Giannessi teaches a method of inhibiting carnitine acyltransferase in a cell comprising contacting said cell with 3-trimethylamino-2-hydroxypropyl phosphonate (col 6, ln 28-30; col 34, ln 45 to col 35, ln 10). A skilled artisan would have been motivated to use the trimethyl ammonium derivative of 3-amino-2-hydroxypropyl phosphonate disclosed in Mikolajczyk, in order to bring about inhibition of carnitine palmitoyltransferase at the cellular level as disclosed in Giannessi (col 35, Table 2), without undue experimentation, as the compound disclosed in Mikolajczyk being structurally analogous to the carnitine palmitoyltransferase inhibitor disclosed in Giannessi, would be likely to exhibit similar inhibitory activity, and thereby efficacy toward treating diseases associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject.

Regarding claim 118, Mikolajczyk teaches the compound of claim 1 (pg 7872, para 2), but does not teach a method of treating a disorder responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of the compound of claim 1. However, Giannessi teaches a method of treating a disorder responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a 3-trimethylamino-2-hydroxypropyl phosphonate (col 2, ln 19 to col 3, ln 4, "formula (I), wherein X+ is N+(R1,R2,R3), where R1, R2, R3 are each C1 alkyl group; Z is OR4, where R4 is C alkyl and Y- is PO3H-"; col 3, ln 5-12). A skilled artisan would have been motivated to use the trimethyl ammonium derivative of 3-amino-2-hydroxypropyl phosphonate disclosed in Mikolajczyk, in order to bring about inhibition of carnitine palmitoyltransferase, thereby treating associated disorders in a subject as disclosed in Giannessi (col 3, ln 5-11), without undue experimentation, as the compound disclosed in Mikolajczyk being structurally analogous to the carnitine palmitoyltransferase inhibitor disclosed in Giannessi, would be likely to exhibit similar pharmacological activity, and thereby efficacy toward treating diseases associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject.

=====Continued in Next Supplemental Box=====

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB 09/07234

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 121, Mikolajczyk teaches the compound of claim 1 (pg 7872, para 2), but does not teach a method of treating a disorder responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of the compound of claim 1. However, Giannessi teaches a method of treating a disorder responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising 3-trimethylamino-2-hydroxypropyl phosphonate (col 2, ln 19 to col 3, ln 4, "formula (I), wherein X⁺ is N⁺(R1,R2,R3), where R1, R2, R3 are each C1 alkyl group; Z is OR4, where R4 is C alkyl and Y- is PO3H-"; col 3, ln 5-15) and an additional therapeutic agent (col 6, ln 64-65). A skilled artisan would have been motivated to use the trimethyl ammonium derivative of 3-amino-2-hydroxypropyl phosphonate disclosed in Mikolajczyk, in order to bring about inhibition of carnitine palmitoyltransferase, thereby treating associated disorders in a subject as disclosed in Giannessi (col 3, ln 5-11), without undue experimentation, as the compound disclosed in Mikolajczyk being structurally analogous to the carnitine palmitoyltransferase inhibitor disclosed in Giannessi, would be likely to exhibit similar pharmacological activity, and thereby efficacy toward treating diseases associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject.

Regarding claim 122, Mikolajczyk teaches the compound of claim 1 (pg 7872, para 2), but does not teach a method of treating a disorder responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of the compound of claim 1. However, Giannessi teaches a method of treating a disorder responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a 3-trimethylamino-2-hydroxypropyl phosphonate (col 2, ln 19 to col 3, ln 4, "formula (I), wherein X⁺ is N⁺(R1,R2,R3), where R1, R2, R3 are each C1 alkyl group; Z is OR4, where R4 is C alkyl and Y- is PO3H-"; col 3, ln 5-12) and an additional therapeutic agent (col 6, ln 64-65). A skilled artisan would have been motivated to use the trimethyl ammonium derivative of 3-amino-2-hydroxypropyl phosphonate disclosed in Mikolajczyk, in order to bring about inhibition of carnitine palmitoyltransferase, thereby treating associated disorders in a subject as disclosed in Giannessi (col 3, ln 5-11), without undue experimentation, as the compound disclosed in Mikolajczyk being structurally analogous to the carnitine palmitoyltransferase inhibitor disclosed in Giannessi, would be likely to exhibit similar pharmacological activity, and thereby efficacy toward treating diseases associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject.

Regarding claim 123, Giannessi further teaches the method of claim 121, wherein said one or more additional therapeutic agents is selected from the group consisting of anti-diabetic drugs (col 37, ln 47-59).

Claims 40-109 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Mikolajczyk in view of Cordero and further in view of the article, 'Stereoselective synthesis of gamma-amino acids', Tetrahedron: Asymmetry 18 (2007) 3.99, by Ordenez et al. (hereinafter "Ordenez").

Regarding claim 40, Mikolajczyk teaches a process for preparing a compound of Formula III, wherein R is selected from the group consisting of lower alkyl; R1 is selected from the group consisting of hydrogen and X is a pharmaceutically acceptable anion (pg 7873, Scheme 1, "compound 7"). Mikolajczyk does not teach a compound wherein R2a and R3a of Formula III are independently selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, aralkyl or aryl. However, Cordero teaches a phosphonate wherein R2a and R3a of Formula III are methyl (pg 281, Scheme 4, "syn-6"). Neither Mikolajczyk nor Cordero teaches reacting a compound of Formula IV with RX, to give said compound of Formula III. However, Ordenez teaches a method of producing carnitine by methylating 4-amino-3-hydroxy butanoate (pg 5, para 2; pg 39, Scheme 119, "compound 21 to 22"). A skilled artisan would have been motivated to apply the methylation step disclosed in Ordenez to the compound of Formula IV produced by amine-deprotection of the phosphonate disclosed in Cordero, in order to produce the trimethylammonium derivative shown in Formula III in good yields and high purity, without undue experimentation, as the application of the methylation step disclosed in Ordenez to the phosphonate of Formula IV, produced by deprotection without hydrolysis of the phosphonate disclosed in Cordero, would be likely to convert the amine to the corresponding trimethylammonium with enhanced ease of purification, in high yields.

Regarding claim 41, Mikolajczyk (pg 7873, Scheme 1), Cordero (pg 281, Scheme 4) and Ordenez (pg 39, Scheme 119) teach the process of claim 40, but do not teach said compound of Formula III or Formula IV being the 3S-isomer. However, Cordero does teach a method of producing 3S-amino-2R-hydroxy-6-methylhexyl phosphonic acid, the hydrolyzed form of the phosphonate of Formula IV (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12"). A skilled artisan would have been motivated to apply the methylation disclosed in Ordenez to the phosphonate ester of the 3S-isomer disclosed in Cordero, in order to produce a pure 3S-isomer of the trimethyl ammonium derivative shown in Formula III in good yields and high purity, without undue experimentation, as the application of the methylation step disclosed in Ordenez to an optically pure isomer of the phosphonate of Formula III, would be likely to convert the amine to the corresponding trimethyl ammonium with enhanced ease of purification, in high yields and optical purity.

Regarding claim 42, Ordenez further teaches the process of claim 40, wherein R is lower alkyl (pg 39, Scheme 119, "compound 21 to 22").

Regarding claim 43, Ordenez further teaches the process of claim 42, wherein R is methyl (pg 39, Scheme 119, "compound 21 to 22").

Regarding claim 44, Cordero further teaches the process of claim 40, wherein R1 is selected from the group consisting of lower alkyl (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12").

Regarding claim 45, Cordero further teaches the compound of claim 44, wherein R1 is selected from the group consisting of isobutyl (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12").

Regarding claim 46, Cordero further teaches the compound of claim 45, wherein R1 is selected from the group consisting of isobutyl (pg 281, Scheme 4, "Phosphostatine 12").

=====Continued in Next Supplemental Box=====

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/IB 09/07234

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 47, Cordero (pg 281, Scheme 4) further teaches the process of claim 40, wherein R2a and R3a are selected from the group consisting of lower alkyl (pg 281, Scheme 4, "syn-6").

Regarding claim 48, Mikolajczyk (pg 7873, Scheme 1), Cordero (pg 281, Scheme 4) and Ordonez (pg 39, Scheme 119) teach the process of claim 40, but do not teach X- being selected from the group consisting of bromide and iodide. However, a skilled artisan would have been motivated to produce the trimethyl ammonium salt disclosed in Mikolajczyk, comprising bromide or iodide as the counterion, in order to enhance the pharmacokinetic parameters of the salt, by use of an appropriate acid, as replacement of chloride disclosed in Mikolajczyk by a bromide or iodide, would be likely to alter the pharmacokinetic parameters of the trimethyl ammonium salt disclosed in Mikolajczyk.

Regarding claims 49-52, Ordonez further teaches the process of claim 40, wherein said reacting is carried out in a solvent (pg 40, Scheme 121, "compound 21 to 22, CH₃/DMF"). Ordonez, Cordero or Mikolajczyk does not teach the solvent being methanol or said reacting is carried out at a temperature of from about 20 degrees C to about 50 degrees C or from about 37 degrees C to about 42 degrees C. However, a skilled artisan would have been motivated to determine the solvent and temperature suitable for the alkylation process disclosed in Ordonez, in order to produce the trimethyl ammonium derivative shown in Formula III in good yields and high purity, without undue experimentation, as application of the methylation step disclosed in Ordonez to the phosphonate of Formula IV under suitable solvent and temperature conditions, would be likely to convert the amine to the corresponding trimethyl ammonium with enhanced ease of purification, in high yields.

Regarding claims 53-54, Ordonez further teaches the process of claim 40, where said reacting is carried out in the presence of a base (pg 39, Scheme 119, "compound 21 to 22"). Neither Ordonez, Cordero or Mikolajczyk does not teach the base being potassium carbonate. However, Cordero does teach the use of potassium carbonate as the base in a benzylalton process (pg 278, para 3, Scheme 1). A skilled artisan would have been motivated to use potassium carbonate disclosed in Cordero in the alkylation step disclosed in Ordonez, in order to produce the trimethyl ammonium derivative shown in Formula III in good yields and high purity, without undue experimentation, as application of the methylation step disclosed in Ordonez to the phosphonate of Formula IV in the presence of a suitable base such as potassium carbonate, would be likely to convert the amine to the corresponding trimethyl ammonium with enhanced ease of purification, in high yields.

Regarding claim 55, Cordero further teaches the process of claim 41 further comprising isolating the 2S,3S-isomer substantially free from the 2R,3S-isomer (pg 284, para 3 to pg 285, para 1).

Regarding claims 56-63, Mikolajczyk (pg 7873, Scheme 1), Cordero (pg 284, para 3 to pg 285, para 1) and Ordonez (pg 39, Scheme 119) teach the process of claim 55, but do not teach said isolating being accomplished by crystallization. However, Ordonez does teach isolating a pure diastereomer of statine, wherein isolating is accomplished by crystallization (pg 62, Scheme 198, "statine 3"). Ordonez, Mikolajczyk or Cordero does not expressly teach dissolving the 3S isomer of Formula III in a solvent system selected from those specified, heating the solution, adding an anti-solvent selected from those specified or cooling the solution during the crystallization. However, a skilled artisan would have been motivated to determine the solvent system and anti-solvent to be used and the necessity for heating the solution for complete dissolution or cooling to precipitate the solid 3S-isomer, in order to produce the optically pure 3S-isomer of Formula III in high yields and optical purity for pharmacological use, by routine experimentation, as the dissolution of the 3S-isomer of Formula III in a suitable solvent system with heating to produce a solution, followed by addition of a suitable anti-solvent and cooling, would be likely to isolate the 3S-isomer in the form of a precipitate that can be filtered to separate the pure 3S-isomer of Formula III.

Regarding claim 64, Mikolajczyk (pg 7873, Scheme 1), Cordero (pg 284, para 3 to pg 285, para 1) and Ordonez (pg 39, Scheme 119) teach the process of claim 55, but do not teach removing R2a and R3a from said 2S,3S-isomer or said 2R,3S-isomer, to give a compound of Formula 2S,3S-X, wherein R2b and R3b are selected from the group consisting of hydrogen and monovalent pharmaceutically acceptable cation, or taken together R2b and R3b represent a divalent pharmaceutically acceptable cation, or X- and R2b are absent. However, Mikolajczyk does teach the step of removing ethyl groups from a phosphonate to produce the corresponding phosphonic acid, wherein R2b and R3b represent hydrogen (pg 7873, Scheme 1, "compound 5 to 6"). A skilled artisan would have been motivated to apply the de-alkylation step disclosed in Mikolajczyk, to the 2S,3S-diastereomer of Formula III, in order to produce the phosphonic acid form 2S,3S-X of the diastereomer for pharmacological use in high yields, without undue experimentation, as the de-alkylation of the pure diastereomer of Formula III, under conditions disclosed in Mikolajczyk, would be likely to produce the corresponding phosphonic acid of high optical purity and yields.

Regarding claim 65, Mikolajczyk (pg 7873, Scheme 1), Cordero (pg 281, Scheme 4) and Ordonez (pg 39, Scheme 119) teach the process of claim 40, but do not teach said process comprising removing R6, or R6 and R7, from a compound of Formula V to give said compound of Formula IV. However, Cordero teaches the step of removing R6 and R7, from a compound of Formula V, wherein R6 and R7 are each an amine protecting group (pg 281, Scheme 4). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to apply the deprotection step disclosed in Cordero to the compound of Formula V, in order to produce the free amine form of Formula IV in high yields, without undue experimentation, as the deprotection step disclosed for a phosphonate of similar structure in Cordero, would be likely to remove the amine-protecting groups R6 and R7 from the compound of Formula V, thereby producing the free amine of formula IV in good yields.

Regarding claim 66, Cordero further teaches the process of claim 65, wherein said compound of Formula V is in the 3S-isomeric form (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4).

Regarding claim 67, Cordero further teaches the process of claim 65, wherein R6 and R7 are benzyl and said removing is carried out under a hydrogen gas atmosphere and palladium on carbon is used as a catalyst (pg 281, Scheme 4).

Regarding claim 68, Cordero further teaches the process of claim 65, wherein said process comprises reduction of a compound of Formula VI to give said compound of Formula V (pg 279, para 1, Table 1, "Reduction of 2-ketophosphonate 5").

=====Continued in Next Supplemental Box=====

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB 09/07234

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Prior Supplemental Box:

Regarding claim 69, Cordero further teaches the process of claim 68, wherein said compound of Formula VI is in the 3S-isomeric form (pg 278, para 2; pg 279, para 1, Table 1, "Reduction of 2-ketophosphonate 5").

Regarding claim 70, Cordero further teaches the process of claim 68, wherein said reduction is carried out using a borohydride reducing agent (pg 279, para 1, Table 1, "NaBH₄").

Regarding claim 71, Cordero further teaches the process of claim 70, wherein said borohydride reducing agent is sodium borohydride (pg 279, Table 1, "NaBH₄").

Regarding claim 72-75, Cordero further teaches the process of claim 68, wherein said reduction is carried out in a solvent system comprising tetrahydrofuran or a C1-C4-alcohol, wherein the C1-C4 alcohol is methanol (pg 279, Table 1). Cordero, Mikolajczyk or Ordonez does not teach using a solvent system comprising about 5% to about 15% methanol in tetrahydrofuran or about about 10% methanol and about 90% tetrahydrofuran (v/v). A skilled artisan would have been motivated to determine the ratio of the solvent system comprising methanol and tetrahydrofuran, in order to reduce the ketophosphonate in a diastereoselective manner as disclosed in Cordero (pg 279, Table 1), by routine experimentation, as the use of a suitable solvent system comprising a mixture of methanol and tetrahydrofuran for reduction of the 2-ketophosphonate with borohydride, would be likely to produce the corresponding 2-hydroxyphosphonate diastereoselectivity, as disclosed in analogous reductions involving those solvents singly, in Cordero.

Regarding claims 76-77, Cordero further teaches the process of claim 68, wherein said reduction is carried out at a temperature from of about -30 degrees C to about 20 degrees C (pg 279, Table, "-20 degrees C"). Cordero, Mikolajczyk or Ordonez does not teach said temperature being from about -10 degrees C to about 5 degrees C. However, a skilled artisan would have been motivated to determine the optimum temperature for reduction of 2-ketophosphonates disclosed in Cordero, in order to produce the 2-hydroxyphosphonates in high yields and diastereomeric selectivity, by routine experimentation, as reduction of the 2-ketophosphonate with borohydride as disclosed in Cordero at a suitable temperature, would be likely to produce the corresponding 2-hydroxyphosphonate, in high yields.

Regarding claim 78, Cordero further teaches the process of claim 68, wherein said process comprises condensing a compound of Formula VII with an alkyl phosphonate to give said compound of Formula VI, wherein R8 is selected from the group consisting of aralkyl (pg 278, Scheme 1, "compound 4 to 5"). Cordero, Mikolajczyk or Ordonez does not expressly teach condensing with a compound of Formula VIII. However, a skilled artisan would have been motivated to use a compound of Formula VIII in the condensation process, in order to produce the 2-ketophosphonate of Formula VI in high yields, as the compound of Formula VIII, formed in situ in the condensation process disclosed in Cordero, upon condensation with the compound of Formula VII, would be likely to produce the ketophosphonate of Formula VI, in good yields.

Regarding claim 79, Cordero further teaches the process of claim 78, wherein said compound of Formula VII is in the S-isomeric form (pg 278, para 3, Scheme 1, "(S)-N,N-dibenzylleucine benzyl ester 4").

Regarding claim 80, Cordero further teaches the process of claim 78, wherein R8 is benzyl (pg 278, para 3, Scheme 1, "(S)-N,N-dibenzylleucine benzyl ester 4").

Regarding claim 81, Cordero further teaches the process of claim 78, wherein R2a and R3a are methyl (pg 278, para 3, Scheme 1, "compound 4 to 5").

Regarding claim 82, Cordero further teaches the process of claim 78, wherein said condensing is carried out in tetrahydrofuran (pg 278, Scheme 1, "compound 4 to 5; THF").

Regarding claims 83-84, Cordero further teaches the process of claim 78, wherein said condensing is carried out at a temperature range of from about -78 degrees C to about -20 degrees C (pg 278, Scheme 1, "compound 4 to 5; -78 degrees C"). Cordero, Mikolajczyk or Ordonez does not teach said temperature being about -50 degrees C. However, a skilled artisan would have been motivated to determine the optimum temperature for the condensation disclosed in Cordero, in order to produce the 2-ketophosphonate of Formula VI in high yields, by routine experimentation, as condensation of (S)-N,N-dibenzylleucine benzyl ester with lithium salt of methyl dimethylphosphonate at a suitable temperature would be likely to produce the 2-ketophosphonate of Formula VI as disclosed in Cordero, in high yields.

Regarding claim 85, Cordero further teaches the process of claim 78, wherein said process comprises condensing a compound of Formula IX, with Li-, to give said compound of Formula VIII, wherein R9 is selected from the group consisting of lower alkyl (pg 278, Scheme 1, "compound 4 to 5; n-BuLi").

Regarding claim 86, Cordero further teaches the process of claim 85, wherein R9 is n-butyl (pg 278, Scheme 1, "compound 4 to 5; n-BuLi").

Regarding claim 87, Cordero further teaches the process of claim 85, wherein said condensing is carried out in tetrahydrofuran (pg 278, Scheme 1, "compound 4 to 5; THF").

Regarding claims 88-89, Cordero further teaches the process of claim 88, wherein said condensing is carried out at a temperature range of from about -78 degrees C to about -20 degrees C (pg 278, Scheme 1, "compound 4 to 5; -78 degrees C"). Cordero, Mikolajczyk or Ordonez does not teach said temperature being about -50 degrees C. However, a skilled artisan would have been motivated to determine the optimum temperature for the condensation disclosed in Cordero, in order to produce the 2-ketophosphonate of Formula VI in high yields, by routine experimentation, as condensation of (S)-N,N-dibenzylleucine benzyl ester with lithium salt of methyl dimethylphosphonate at a suitable temperature would be likely to produce the 2-ketophosphonate of Formula VI as disclosed in Cordero, in high yields.

=====Continued in Next Supplemental Box=====

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB 09/07234

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 90, Cordero further teaches the process of claim 78, wherein said process comprises protecting the amine; esterifying the carboxylic acid of an amino acid of Formula XI to give said compound of Formula VII (pg 278, para 3, Scheme 1, "L-leucine to (S)-N,N-dibenzylleucine benzyl ester 4").

Regarding claim 91, Cordero further teaches the process of claim 90, wherein said compound of Formula XI is in the S-isomeric form (pg 278, para 3, "L-leucine").

Regarding claim 92, Cordero further teaches the process of claim 90, wherein R1 is selected from the group consisting of isobutyl (pg 278, para 3, "L-leucine"; Scheme 1).

Regarding claim 93, Cordero further teaches the process of claim 82, wherein R1 is isobutyl (pg 278, para 3; Scheme 1).

Regarding claim 94, Cordero further teaches the process of claim 90, wherein said protecting and said esterifying are accomplished simultaneously by reaction of a compound of Formula XI with a benzyl halide (pg 278, para 3; Scheme 1, "BnBr").

Regarding claim 95, Cordero further teaches the process of claim 94, wherein said benzyl halide is benzyl bromide (pg 278, para 3; Scheme 1, "BnBr").

Regarding claim 96, Cordero further teaches the process of claim 94, wherein said reaction is carried out in a solvent system selected from the group consisting of a C1-C4-alcohol/water mix (pg 278, para 3; Scheme 1, "MeOH:H2O").

Regarding claim 97, Cordero further teaches the process of claim 96, wherein said C1-C4-alcohol is methanol (pg 278, para 3; Scheme 1, "MeOH:H2O").

Regarding claim 98, Cordero further teaches the process of claim 97, wherein said reaction is carried out in the presence of a base (pg 278, para 3; Scheme 1, "K2CO3").

Regarding claim 99, Cordero further teaches the process of claim 98, wherein said base is potassium carbonate (pg 278, para 3; Scheme 1, "K2CO3").

Regarding claim 100, Mikolajczyk (pg 7873, Scheme 1), Cordero (pg 281, Scheme 4) and Ordonez (pg 39, Scheme 119) teach the process of claim 40, but do not teach said compound of Formula III being obtained via a one pot process from a compound of Formula XI. However, Cordero teaches a two-step process of converting a compound of Formula IX to a compound of Formula III (pg 278, para 3, Scheme 1). A skilled artisan would have been motivated to effect the conversion of a compound of Formula IX to Formula III in a one-pot process, in order to minimize isolation and purification, thereby enhancing the yield of the process, by routine experimentation, as the conversion of L-leucine to the phosphonate of Formula III in a one-pot process, would be likely to eliminate purification of the intermediate and thereby enhance the yield of the phosphonate disclosed in Cordero.

Regarding claim 101, Cordero further teaches the process of claim 100, wherein said compound of Formula XI is the S-isomer and said compound of Formula III is the 3S-isomer (pg 278, para 3; Scheme 1, "L-leucine, (3S)-N,N-dibenzylamino-2-ketophosphonate 5").

Regarding claim 102, Mikolajczyk teaches a compound of Formula III, wherein R is selected from the group consisting of lower alkyl; R1 is selected from the group consisting of hydrogen and X is a pharmaceutically acceptable anion (pg 7873, Scheme 1, "compound 7"). Mikolajczyk does not teach a compound wherein R2a and R3a of Formula III are independently selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, aralkyl or aryl. However, Cordero teaches a phosphonate wherein R2a and R3a of Formula III are methyl (pg 281, Scheme 4, "syn-6"). Neither Mikolajczyk nor Cordero teaches reacting a compound of Formula IV with RX, to give said compound of Formula III. However, Ordonez teaches a method of producing carnitine by methylating 4-amino-3-hydroxybutanoate (pg 5, para 2; pg 39, Scheme 119, "compound 21 to 22"). A skilled artisan would have been motivated to apply the methylation step disclosed in Ordonez to the compound of Formula IV produced by amine-deprotection of the phosphonate disclosed in Cordero, in order to produce the trimethyl ammonium derivative shown in Formula III in good yields and high purity, without undue experimentation, as the application of the methylation step disclosed in Ordonez to the phosphonate of Formula IV, produced by deprotection without hydrolysis of the phosphonate disclosed in Cordero, would be likely to convert the amine to the corresponding trimethyl ammonium with enhanced ease of purification, that can be isolated in high yields.

Regarding claim 103, Mikolajczyk further teaches the compound of claim 102, wherein said compound has the structure of Formula III, wherein R is selected from the group consisting of lower alkyl; R1 is selected from the group consisting of hydrogen and X is a pharmaceutically acceptable anion (pg 7873, Scheme 1, "compound 7"). Mikolajczyk does not teach a compound wherein R2a and R3a of Formula III are independently selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, aralkyl or aryl. However, Cordero teaches a phosphonate wherein R2a and R3a of Formula III are methyl (pg 281, Scheme 4, "syn-6"). A skilled artisan would have been motivated to produce the phosphonate of Formula III by methylation of the compound of Formula IV produced by amine-deprotection of the phosphonate disclosed in Cordero, in order to enhance the yield and purity of the trimethyl ammonium derivative for pharmacological use, without undue experimentation, as the application of the methylation step disclosed in Ordonez to the phosphonate of Formula IV, produced by deprotection without hydrolysis of the phosphonate disclosed in Cordero, would be likely to convert the amine to the corresponding trimethyl ammonium with enhanced ease of purification, in high yields.

=====Continued in Next Supplemental Box=====

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB 09/07234

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 104, Mikolajczyk teaches a compound of Formula III, wherein R is selected from the group consisting of lower alkyl; R1 is selected from the group consisting of hydrogen and X is a pharmaceutically acceptable anion (pg 7873, Scheme 1, "compound 7"). Mikolajczyk does not teach a compound wherein R2a and R3a of Formula III are independently selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, aralkyl or aryl or a method of isolating an optically pure 2R,3S or a 2S,3S diastereomer of Formula III. However, Cordero teaches a (2R,3S) diastereomer of a dimethylphosphonate wherein R2a and R3a of Formula III are methyl (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4, "syn-6"). Neither Mikolajczyk nor Cordero teaches methylating a free amine to the trimethylammonium moiety of Formula III. However, Ordonez teaches a method of producing carnitine by methylating 4-amino-3-hydroxybutanoate (pg 5, para 2; pg 39, Scheme 119, "compound 21 to 22"). A skilled artisan would have been motivated to produce the 2R,3S diastereomer of Formula III by methylation of the compound of Formula IV produced by amine-deprotection of the 2R,3S-phosphonate disclosed in Cordero. In order to enhance the yield and optical purity of the trimethyl ammonium derivative for pharmacological use, without undue experimentation, as application of the methylation step disclosed in Ordonez to the 2R,3S-phosphonate of Formula IV, produced by deprotection without hydrolysis of the 2R,3S-phosphonate disclosed in Cordero, would be likely to convert the amine to the corresponding trimethyl ammonium with enhanced ease of purification, in high yield and optical purity.

Regarding claim 105, Mikolajczyk (pg 7873, Scheme 1), Cruz-Cordero (pg 281, Scheme 4) and Ordonez (pg 39, Scheme 119) teach the compound of claim 104, but do not expressly teach said compound having the structure of Formula 2S,3S-III. However, Cordero does teach a (2S,3S) diastereomer of a dimethylphosphonate wherein R2a and R3a of Formula III are methyl (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4, "anti-6"). A skilled artisan would have been motivated to produce the compound 2S,3S-III by methylation of the 3S-amino-2S-hydroxyphosphonate produced by amine-deprotection of the 2S,3S-phosphonate disclosed in Cordero, in order to enhance the yield and optical purity of the trimethylammonium derivative for pharmacological use, without undue experimentation, as application of the methylation step disclosed in Ordonez to the 2S,3S-phosphonate of Formula IV, produced by deprotection without hydrolysis of the 2S,3S-phosphonate disclosed in Cordero, would be likely to convert the amine to the corresponding trimethylammonium, thereby producing the compound of Formula 2S,3S-III, in high yield and optical purity.

Regarding claim 106, Mikolajczyk (pg 7873, Scheme 1), Cruz-Cordero (pg 281, Scheme 4) and Ordonez (pg 39, Scheme 119) teach the compound of claim 104, but do not expressly teach said compound having the structure of Formula 2R,3S-III. However, Cordero does teach a (2R,3S) diastereomer of a dimethylphosphonate wherein R2a and R3a of Formula III are methyl (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4, "syn-6"). A skilled artisan would have been motivated to produce the compound 2R,3S-III by methylation of the 3S-amino-2R-hydroxyphosphonate produced by amine-deprotection of the 2R,3S-phosphonate disclosed in Cordero, in order to enhance the yield and optical purity of the trimethyl ammonium derivative for pharmacological use, without undue experimentation, as application of the methylation step disclosed in Ordonez to the 2R,3S-phosphonate of Formula IV, produced by deprotection without hydrolysis of the 2R,3S-phosphonate disclosed in Cordero, would be likely to convert the amine to the corresponding trimethyl ammonium with enhanced ease of purification, in high yield and optical purity.

Regarding claim 107, Mikolajczyk teaches a compound of Formula III, wherein R is selected from the group consisting of lower alkyl; R1 is selected from the group consisting of hydrogen and X is a pharmaceutically acceptable anion (pg 7873, Scheme 1, "compound 7"). Mikolajczyk does not teach the process of removing R2a and R3a of Formula III or a method of isolating optically pure 2R,3S-X or 2S,3S-X diastereomers. However, Cordero teaches a method of demethylating and deprotecting a (2R,3S) diastereomer of a dimethylphosphonate wherein R2a and R3a of Formula III are methyl (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4, "syn-6 to phosphostatine 12"). Neither Mikolajczyk nor Cordero teaches methylating the free amine to the trimethylammonium moiety of Formula III. However, Ordonez teaches a method of producing carnitine by methylating 4-amino-3-hydroxybutanoate (pg 5, para 2; pg 39, Scheme 119, "compound 21 to 22"). A skilled artisan would have been motivated to produce 2R,3S-X by methylation of the compound of 3S-amino-2R-hydroxy-6-methylhexyl phosphonic acid produced by hydrolysis followed by amine-deprotection of the 2R,3S-phosphonate disclosed in Cordero, in order to enhance the yield and optical purity of the trimethyl ammonium derivative for pharmacological use, without undue experimentation, as application of the methylation step disclosed in Ordonez to the 2R,3S-phosphonate of Formula IV, produced by deprotection and hydrolysis of the 2R,3S-phosphonate disclosed in Cordero, would be likely to convert the amine to the corresponding trimethyl ammonium with enhanced ease of purification, in high yield and optical purity.

Regarding claim 108, Mikolajczyk (pg 7873, Scheme 1), Cordero (pg 281, Scheme 4) and Ordonez (pg 39, Scheme 119) teach the compound of claim 107, but do not expressly teach said compound having the structure of Formula 2S,3S-X. However, Cordero does teach a method of producing a 3S-amino-2S-hydroxy-6-methylhexyl phosphonic acid by demethylating and deprotecting a (2S,3S) diastereomer of a dimethylphosphonate wherein R2a and R3a of Formula III are methyl (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4, "anti-6 to phosphoepistatine 13"). A skilled artisan would have been motivated to produce 2S,3S-X by methylation of the compound of 3S-amino-2S-hydroxy-6-methylhexyl phosphonic acid produced by hydrolysis followed by amine-deprotection of the 2S,3S-phosphonate disclosed in Cordero, in order to enhance the yield and optical purity of the trimethyl ammonium derivative for pharmacological use, without undue experimentation, as application of the methylation step disclosed in Ordonez to 3S-amino-2S-hydroxy-6-methylhexyl phosphonic acid, produced by deprotection and hydrolysis of the 2S,3S-phosphonate disclosed in Cordero, would be likely to convert the amine to the corresponding trimethyl ammonium with enhanced ease of purification, in high yield and optical purity.

=====Continued in Next Supplemental Box=====

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/IB 09/07234

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Box V.2. Citations and Explanations:

Regarding claim 109, Mikolajczyk (pg 7873, Scheme 1), Cordero (pg 281, Scheme 4) and Ordonez (pg 39, Scheme 119) teach the compound of claim 107, but do not expressly teach said compound having the structure of Formula 2R,3S-X. However, Cordero does teach a method of producing a 3S-amino-2R-hydroxy-6-methylhexyl phosphonic acid by demethylating and deprotecting a (2R,3S) diastereomer of a dimethylphosphonate wherein R2a and R3a of Formula III are methyl (pg 278, para 2; pg 281, Scheme 4, "syn-6 to phosphostatine 12"). A skilled artisan would have been motivated to produce 2R,3S-X by methylation of the compound of 3S-amino-2R-hydroxy-6-methylhexyl phosphonic acid produced by hydrolysis followed by amine-deprotection of the 2R,3S-phosphonate disclosed in Cordero, in order to enhance the yield and optical purity of the trimethyl ammonium derivative for pharmacological use, without undue experimentation, as application of the methylation step disclosed in Ordonez to 3S-amino-2R-hydroxy-6-methylhexyl phosphonic acid, produced by deprotection and hydrolysis of the 2R,3S-phosphonate disclosed in Cordero, would be likely to convert the amine to the corresponding trimethyl ammonium derivative of Formula 2R,3S-X, in high yield and optical purity.

Claims 111, 112, 116, 117, 119, 120, 124, 125 and 127 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Mikolajczyk in view of Cordero and further in view of Giannessi.

Regarding claim 111, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) and Cordero (pg 281, Scheme 4) teach the compound of claim 37, but do not teach a pharmaceutical composition comprising the compound and a pharmaceutically acceptable carrier. However, Giannessi teaches a pharmaceutical composition comprising a derivative of 3-trimethylamino-2-hydroxypropyl phosphonate (col 2, in 19 to col 3, in 4, "formula (I), wherein X+ is N+(R1,R2,R3), where R1, R2, R3 are each C1 alkyl group; Z is OR4, where R4 is C alkyl and Y- is PO3H-"; col 3, in 12-15). A skilled artisan would have been motivated to produce a pharmaceutical composition comprising the trimethyl ammonium derivative of 3-amino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonate disclosed by a combination of Mikolajczyk and Cordero, in order to treat pathologies associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject by the method disclosed in Giannessi (col 3, in 5-11), without undue experimentation, as the compound disclosed in Mikolajczyk and Cordero being structurally analogous to the carnitine palmitoyltransferase inhibitor disclosed in Giannessi, would be likely to exhibit similar pharmacological activity, and thereby efficacy toward treating diseases associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject.

Regarding claim 112, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) and Cordero (pg 281, Scheme 4) teach the compound of claim 39, but do not teach a pharmaceutical composition comprising the compound and a pharmaceutically acceptable carrier. However, Giannessi teaches a pharmaceutical composition comprising a derivative of 3-trimethylamino-2-hydroxypropyl phosphonate (col 2, in 19 to col 3, in 4, "formula (I), wherein X+ is N+(R1,R2,R3), where R1, R2, R3 are each C1 alkyl group; Z is OR4, where R4 is C alkyl and Y- is PO3H-"; col 3, in 12-15). A skilled artisan would have been motivated to produce a pharmaceutical composition comprising the trimethylammonium derivative of 3-amino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonate disclosed by a combination of Mikolajczyk and Cordero, in order to treat pathologies associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject by the method disclosed in Giannessi (col 3, in 5-11), without undue experimentation, as the compound disclosed in Mikolajczyk and Cordero being structurally analogous to the carnitine palmitoyltransferase inhibitor disclosed in Giannessi, would be likely to exhibit similar pharmacological activity, and thereby efficacy toward treating diseases associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject.

Regarding claim 116, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) and Cordero (pg 281, Scheme 4) teach the compound of claim 37, but do not teach a method for inhibiting carnitine acyltransferase in a cell comprising contacting said cell with the compound of claim 37. However, Giannessi teaches a method of inhibiting carnitine acyltransferase in a cell comprising contacting said cell with 3-trimethylamino-2-hydroxypropyl phosphonate (col 6, in 28-30; col 34, in 45 to col 35, in 10). A skilled artisan would have been motivated to use the trimethylammonium derivative of 3-amino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonate disclosed by a combination of Mikolajczyk and Cordero, in order to bring about inhibition of carnitine palmitoyltransferase at the cellular level as disclosed in Giannessi (col 35, Table 2), without undue experimentation, as the compound disclosed in Mikolajczyk and Cordero being structurally analogous to the carnitine palmitoyltransferase inhibitor disclosed in Giannessi, would be likely to exhibit similar inhibitory activity, and thereby efficacy toward treating diseases associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject.

Regarding claim 117, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) and Cordero (pg 281, Scheme 4) teach the compound of claim 39, but do not teach a method for inhibiting carnitine acyltransferase in a cell comprising contacting said cell with the compound of claim 39. However, Giannessi teaches a method of inhibiting carnitine acyltransferase in a cell comprising contacting said cell with 3-trimethylamino-2-hydroxypropyl phosphonate (col 6, in 28-30; col 34, in 45 to col 35, in 10). A skilled artisan would have been motivated to use the trimethylammonium derivative of 3-amino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonate disclosed by a combination of Mikolajczyk and Cordero, in order to bring about inhibition of carnitine palmitoyltransferase at the cellular level as disclosed in Giannessi (col 35, Table 2), without undue experimentation, as the compound disclosed in Mikolajczyk and Cordero being structurally analogous to the carnitine palmitoyltransferase inhibitor disclosed in Giannessi, would be likely to exhibit similar inhibitory activity, and thereby efficacy toward treating diseases associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject.

=====Continued in Supplemental Box=====

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/IB 09/07234

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Box V.2. Citations and Explanations:

Regarding claim 119, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) and Cordero (pg 281, Scheme 4) teach the compound of claim 37, but do not teach a method of treating, ameliorating, or preventing a disorder or condition responsive to the treating a disorder responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of the compound of claim 37. However, Giannessi teaches a method of treating a disorder responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a 3-trimethylamino-2-hydroxypropyl phosphonate (col 2, In 19 to col 3, In 4, "formula (I), wherein X+ is N+(R1,R2,R3), where R1, R2, R3 are each C1 alkyl group; Z is OR4, where R4 is C alkyl and Y- is PO3H-"; col 3, In 5-12). A skilled artisan would have been motivated to produce a pharmaceutical composition comprising the trimethyl ammonium derivative of 3-amino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonate disclosed by a combination of Mikolajczyk and Cordero, in order to treat pathologies associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject by the method disclosed in Giannessi (col 3, In 5-11), without undue experimentation, as the compound disclosed in Mikolajczyk and Cordero being structurally analogous to the carnitine palmitoyltransferase inhibitor disclosed in Giannessi, would be likely to exhibit similar pharmacological activity, and thereby efficacy toward treating diseases associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject.

Regarding claim 120, Mikolajczyk (pg 7872, para 2) and Cordero (pg 281, Scheme 4) teach the compound of claim 39, but do not teach a method of treating, ameliorating, or preventing a disorder or condition responsive to the treating a disorder responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of the compound of claim 39. However, Giannessi teaches a method of treating a disorder responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a 3-trimethylamino-2-hydroxypropyl phosphonate (col 2, In 19 to col 3, In 4, "formula (I), wherein X+ is N+(R1,R2,R3), where R1, R2, R3 are each C1 alkyl group; Z is OR4, where R4 is C alkyl and Y- is PO3H-"; col 3, In 5-12). A skilled artisan would have been motivated to produce a pharmaceutical composition comprising the trimethyl ammonium derivative of 3-amino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonate disclosed by a combination of Mikolajczyk and Cordero, in order to treat pathologies associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject by the method disclosed in Giannessi (col 3, In 5-11), without undue experimentation, as the compound disclosed in Mikolajczyk and Cordero being structurally analogous to the carnitine palmitoyltransferase inhibitor disclosed in Giannessi, would be likely to exhibit similar pharmacological activity, and thereby efficacy toward treating diseases associated with hyperactivity of carnitine palmitoyltransferase in a subject.

Regarding claim 124, Giannessi further teaches the method of claim 120, wherein said disorder or condition is associated with disorders in fatty acid metabolism (col 37, In 66 to col 38, In 2, "triglyceridemia").

Regarding claim 125, Giannessi further teaches the method of claim 124, wherein said disorder is selected from the group consisting of obesity (col 38, In 3-9).

Regarding claim 127, Giannessi further teaches the method of claim 125, wherein said disorder or condition is obesity (col 38, In 3-9).

Claim 126 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Mikolajczyk in view of Cordero and Giannessi and further in view of US 2003/0162754 A1 to Ligon (hereinafter "Ligon").

Regarding claim 126, Giannessi further teaches the method of claim 125, wherein said disorder or condition is diabetes (col 3, In 5-12). Mikolajczyk, Cordero or Giannessi does not specifically teaches the condition being non-insulin dependent diabetes. However, Legon teaches a method of treating non-insulin dependent diabetes mellitus in a subject by administration of 3-amino-2-hydroxypropyl phosphonous acid (para [0017]-[0018], [0032], [0053]). A skilled artisan would have been motivated to use the trimethyl ammonium derivative of 3-amino-2-hydroxy-6-methylhexyl phosphonate disclosed by a combination of Mikolajczyk and Cordero, in order to treat non-insulin dependent diabetes in a subject by the method disclosed in Legon (para [0017]-[0018]), without undue experimentation, as the compound disclosed in Mikolajczyk and Cordero being structurally analogous to the GABA receptor agonist with efficacy toward treating non-insulin dependent diabetes disclosed in Legon, would be likely to exhibit similar pharmacological activity, and thereby efficacy toward treating non-insulin dependent diabetes in a subject.

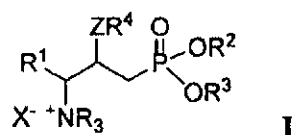
Claims 1-127 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4), because the subject matter can be made and used in industry.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS
(RECIBIDAS POR LA OFICINA
INTERNACIONAL EL 19 DE MAYO DE 2010)
BAJO EL ARTÍCULO 19/PCT CON SU
TRADUCCIÓN

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

[Recibidas Por la Oficina Internacional el 19 de Mayo de 2010 (19.05.2010)]

1. Un compuesto de Formula I



en donde:

R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, arilo opcionalmente sustituido, y catión monovalente farmacéuticamente aceptable, o tomados juntos R² y R³ representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, y COR⁵;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo

HOJA MODIFICADA (ARTÍCULO 19)

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

X^- es un anión farmacéuticamente aceptable, o X^- y R^2 están ausentes y el compuesto de Fórmula I es un zwitterión;

Z se selecciona del grupo que consiste de O y NR^{10} ; y

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

o un hidrato farmacéuticamente aceptable, forma cristalina o forma amarga del mismo, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es metilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es isobutilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z es O.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R^4 es hidrógeno.

HOJA MODIFICADA (ARTÍCULO 19)

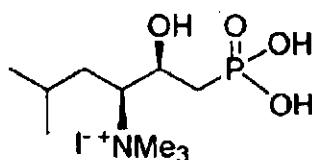
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 y R^3 son hidrógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X^- se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato.

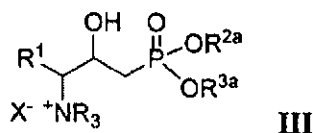
9. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, y R^4 y R^{10} son hidrógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de Formula I está en la forma isomérica 2R,3S.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



12. Un proceso para preparar un compuesto de Formula III:



en donde:

HOJA MODIFICADA (ARTÍCULO 19)

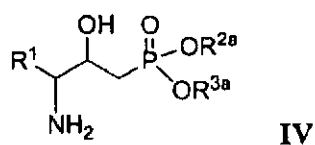
R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido; y

X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable;
dicho método comprende:

(a) la reacción de un compuesto de Formula IV:



con RX, para dar dicho compuesto de Formula III, y

(b) aislar dicho compuesto de Formula III.

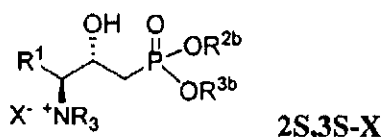
13. El proceso de la reivindicación 12, en donde dicho compuesto de Formula III es el isómero 3S y dicho compuesto de Formula IV es el isómero 3S.

14. El proceso de la reivindicación 13 que comprende además:

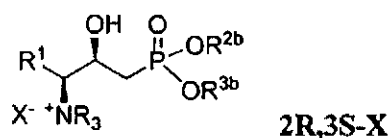
- (c) aislar el isómero 2S,3S sustancialmente libre del isómero 2R,3S,
o
- (d) aislar el isómero 2R,3S sustancialmente libre del isómero 2S,3S.

HOJA MODIFICADA (ARTÍCULO 19)

15. El proceso de la reivindicación 14 que comprende además:
 (e) remover R^{2a} y R^{3a} de dicho isómero 2S,3S, para dar un compuesto de Formula 2S,3S-X:

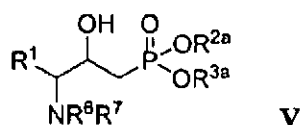


- o, (f) remover R^{2a} y R^{3a} de dicho isómero 2R,3S, para dar un compuesto de Formula 2R,3S-X:



en donde R^{2b} y R^{3b} son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y catión monovalente farmacéuticamente aceptable, o tomados juntos R^{2b} y R^{3b} representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable, o X^- y R^{2b} están ausentes.

16. El proceso de la reivindicación 12, en donde dicho proceso comprende remover R^6 , o R^6 y R^7 , de un compuesto de Formula V:



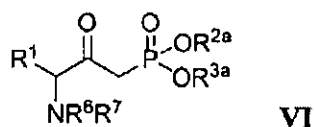
en donde:

R^6 es un grupo protector de amina; y

R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y grupo protector de amina, o R^6 y R^7 tomados juntos representan un grupo protector de amina, para dar dicho compuesto de Formula IV.

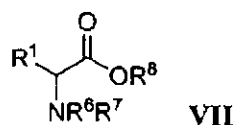
HOJA MODIFICADA (ARTÍCULO 19)

17. El proceso de la reivindicación 16, en donde dicho proceso comprende la reducción de un compuesto de Formula VI:

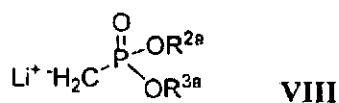


para dar dicho compuesto de Formula V.

18. El proceso de la reivindicación 17, en donde dicho proceso comprende condensar un compuesto de Formula VII:



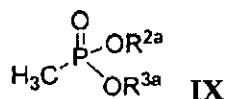
con un compuesto de Formula VIII:



para dar dicho compuesto de Formula VI, en donde:

R^8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido.

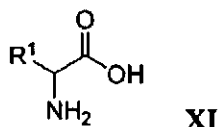
19. El proceso de la reivindicación 18, en donde dicho proceso comprende condensar un compuesto de Formula IX:



con LiR^9 , para dar dicho compuesto de Formula VIII, en donde R^9 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior y arilo.

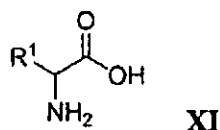
HOJA MODIFICADA (ARTÍCULO 19)

20. El proceso de la reivindicación 18, en donde dicho proceso comprende:
- (a) proteger la amina; y
 - (b) esterificar el ácido carboxílico de un amino ácido de Formula XI:



para dar dicho compuesto de Formula VII.

21. El proceso de la reivindicación 12, en donde dicho compuesto de Formula III se obtiene mediante un proceso de un recipiente único a partir de un compuesto de Formula XI:



22. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
23. Un método para inhibir carnitina aciltrasnferasa en una célula que comprende contactar dicha célula con el compuesto de la reivindicación 1.
24. Un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltrasnferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.
25. Un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltrasnferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente, una cantidad

HOJA MODIFICADA (ARTÍCULO 19)

terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

26. Un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltransferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

27. El método de la reivindicación 25 o 26, en donde dicho uno o más agentes terapéuticos adicionales se selecciona del grupo que consiste de anticolesterolémicos, anticoagulantes, fármacos anti-obesidad o antidiabéticos, y combinaciones de los mismos.

28. El método de la reivindicación 24, en donde dicho trastorno o condición está asociado con trastornos en el metabolismo de ácido graso.

29. El método de la reivindicación 28, en donde dicho trastorno o condición se selecciona del grupo que consiste de diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, disfunción miocárdica, anemia renal y enfermedad de Alzheimer.

30. El método de la reivindicación 29, en donde dicho trastorno o condición es diabetes no insulino dependiente.

31. El método de la reivindicación 29, en donde dicho trastorno o condición es obesidad.

HOJA MODIFICADA (ARTÍCULO 19)

AMENDED CLAIMS

[Received by the International Bureau on 19 May 2010 (19.05.10)]

1. A compound of Formula I



wherein:

R is selected from the group consisting of hydrogen and lower alkyl;

R¹ is selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, aralkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted heterocyclo;

R^2 and R^3 are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, aralkyl, optionally substituted aryl, and monovalent pharmaceutically acceptable cation, or taken together R^2 and R^3 represent a divalent pharmaceutically acceptable cation;

R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, and COR⁵;

R⁵ is selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, aralkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted heterocyclo;

X⁻ is a pharmaceutically acceptable anion, or X⁻ and R² are absent and the compound of Formula I is a zwitterion;

Z is selected from the group consisting of O and NR¹⁰; and

R¹⁰ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, aralkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted heterocyclo;

or a pharmaceutically acceptable hydrate, crystalline form or amorphous form thereof, or a stereoisomer or mixture of stereoisomers thereof.

2. The compound of claim 1, wherein R is methyl.
3. The compound of claim 1, wherein R¹ is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, benzyl, and phenyl.
4. The compound of claim 1, wherein R¹ is isobutyl.
5. The compound of claim 1, wherein Z is O.
6. The compound of claim 5, wherein R⁴ is hydrogen.
7. The compound of claim 1, wherein R² and R³ are hydrogen.
8. The compound of claim 1, wherein X⁻ is selected from the group consisting of hydroxide, chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, phosphate, formate, acetate,

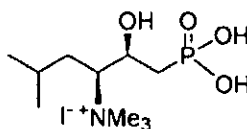
AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

maleate, fumarate, citrate, oxalate, succinate, tartrate, malate, mandelate, lactate, gluconate, trifluoroacetate, methanesulphonate, besylate and p-toluenesulphonate.

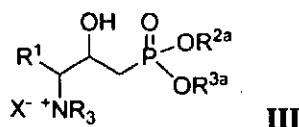
9. The compound of claim 2, wherein R^1 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, benzyl, and phenyl, R^2 and R^3 are independently selected from the group consisting hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, isopenyl, benzyl, and phenyl, and R^4 and R^{10} are hydrogen.

10. The compound of claim 1, wherein said compound of Formula I is in the 2R, 3S-isomeric form.

11. The compound of claim 1, wherein said compound is:



12. A process for preparing a compound of Formula III:



wherein:

R is selected from the group consisting of hydrogen and lower alkyl;

R^1 is selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, aralkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted

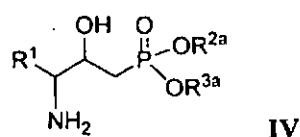
alkynyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl and optionally substituted heterocyclo;

R^{2a} and R^{3a} are independently selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, aralkyl and optionally substituted aryl; and

X^- is a pharmaceutically acceptable anion;

said method comprising:

(a) reacting a compound of Formula IV:



with RX , to give said compound of Formula III, and

(b) isolating said compound of Formula III.

13. The process of claim 12, wherein said compound of Formula III is the 3S-isomer and said compound of Formula IV is the 3S-isomer.

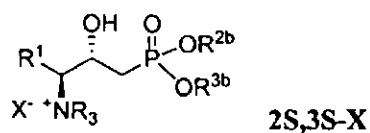
14. The process of claim 13 further comprising:

(c) isolating the 2S,3S-isomer substantially free from the 2R,3S-isomer, or

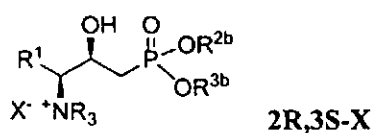
(d) isolating the 2R,3S-isomer substantially free from the 2S,3S-isomer.

15. The process of claim 14 further comprising:

(c) removing R^{2a} and R^{3a} from said 2S,3S-isomer, to give a compound of Formula 2S,3S-X:

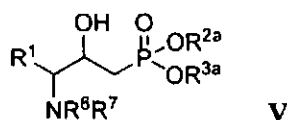


or, (f) removing R^{2a} and R^{3a} from said 2R,3S-isomer, to give a compound of Formula 2R,3S-X:



wherein R^{2b} and R^{3b} are selected from the group consisting of hydrogen and monovalent pharmaceutically acceptable cation, or taken together R^{2b} and R^{3b} represent a divalent pharmaceutically acceptable cation, or X^- and R^{2b} are absent.

16. The process of claim 12, wherein said process comprises removing R^6 , or R^6 and R^7 , from a compound of Formula V:



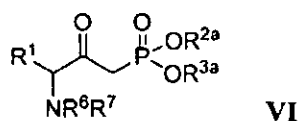
wherein:

R^6 is an amine protecting group; and

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

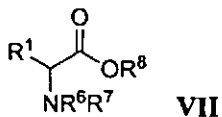
R^7 is selected from the group consisting of hydrogen and amine protecting group, or R^6 and R^7 taken together represent an amine protecting group, to give said compound of Formula IV.

17. The process of claim 16, wherein said process comprises reduction of a compound of Formula VI:

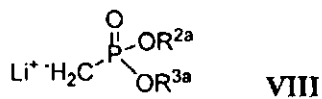


to give said compound of Formula V.

18. The process of claim 17, wherein said process comprises condensing a compound of Formula VII:



with a compound of Formula VIII:

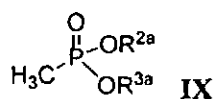


to give said compound of Formula VI, wherein:

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

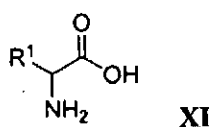
R^8 is selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, aralkyl, and optionally substituted aryl.

19. The process of claim 18, wherein said process comprises condensing a compound of Formula IX:



with LiR^9 , to give said compound of Formula VIII, wherein R^9 is selected from the group consisting of lower alkyl and aryl.

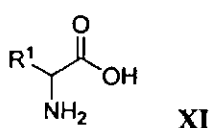
20. The process of claim 18, wherein said process comprises:
 (a) protecting the amine; and
 (b) esterifying the carboxylic acid of an amino acid of Formula XI:



to give said compound of Formula VII.

21. The process of claim 12, wherein said compound of Formula III is obtained via a one pot process from a compound of Formula XI:

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)



22. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
23. A method for inhibiting carnitine acyltransferase in a cell comprising contacting said cell with the compound of claim 1.
24. A method of treating, ameliorating, or preventing a disorder or condition responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of the compound of claim 1.
25. A method of treating, ameliorating, or preventing a disorder or condition responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 and one or more additional therapeutic agents.
26. A method of treating, ameliorating, or preventing a disorder or condition responsive to the inhibition of carnitine acyltransferase in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of the compound of claim 1 and one or more additional therapeutic agents.
27. The method of claim 25 or 26, wherein said one or more additional therapeutic agents is selected from the group consisting of anticholesterolemics, anticoagulants, anti-obesity or anti-diabetic drugs, and combinations thereof.

28. The method of claim 24, wherein said disorder or condition is associated with disorders in fatty acid metabolism.

29. The method of claim 28, wherein said disorder or condition is selected from the group consisting of non-insulin dependent diabetes mellitus, obesity, hyperlipoproteinemia, hyperlipidemia, myocardial dysfunction, renal anemia and Alzheimer's disease.

30. The method of claim 29, wherein said disorder or condition is non-insulin dependent diabetes.

31. The method of claim 29, wherein said disorder or condition is obesity.

MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL
(ART. 19/ PCT)

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Artículo 19 del PCT.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

β -HIDROXI- γ -AMINOFOSFONATOS Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN Y USO DE LOS MISMOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee β -hidroxi- γ -aminofosfonatos, β -amino- γ -aminofosfonatos, y análogos de los mismos para inhibir carnitina aciltransferasas. La invención también provee composiciones que comprenden estos β -hidroxi- γ -aminofosfonatos, β -amino- γ -aminofosfonatos, y análogos, y métodos de uso de tales compuestos y composiciones en el tratamiento, mejora o prevención de condiciones patológicas, enfermedades o trastornos que están ligados con el metabolismo de ácido graso, tales como diabetes no insulino dependiente u obesidad. La invención también provee procesos para la preparación de tales compuestos y composiciones.

Sector: Compuestos químicos análogos de carnitina para el tratamiento de desórdenes relacionados con el metabolismo de ácidos grasos.

β -HIDROXI- γ -AMINOFOSFONATOS Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN Y USO DE LOS MISMOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

[0001] Esta invención se encuentra en el campo de la química medicinal. En particular, la invención se relaciona con análogos de carnitina tales como β -hidroxi- γ -aminofosfonatos y β -amino- γ -aminofosfonatos que inhiben las carnitina aciltransferasas, y con intermediarios, precursores y derivados de los mismos. En otra realización, la invención se relaciona con el uso de β -hidroxi- γ -aminofosfonatos y β -amino- γ -aminofosfonatos, y análogos y derivados de los mismos, para el tratamiento, mejoría o prevención de condiciones patológicas, enfermedades o trastornos que están ligados con el metabolismo de ácido graso, tal como diabetes no insulino independiente u obesidad. En otra realización, la invención se relaciona con métodos para la preparación de β -hidroxi- γ -aminofosfonatos, e intermediarios, precursores, derivados y análogos de los mismos.

Técnica Relacionada

[0002] La L-carnitina, también conocida como levocarnitina o vitamin B₇, es un cofactor que está presente en tejidos de animales, incluyendo humanos, y sirve en varios roles fisiológicos vitales. En particular, la L-carnitina reacciona con ácidos grasos de cadena larga los cuales no pueden pasar a través de la membrana mitocondrial. Después de tal reacción, los ácidos grasos son convertidos en derivados permeables a la membrana. En esta ruta, la L-carnitina juega un rol vital para la utilización de ácidos grasos en la mitocondria, mediante oxidación para la producción de energía en los organismos

eucarióticos. Este cofactor funciona uniéndose a ácidos grasos activados en la forma de acil carnitina (puente de carnitina).

[0003] El uso de la L-carnitina en el tratamiento de hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, y disfunción miocárdica ha sido sujeto de investigación intensa (ver, por ejemplo, Carazza, Patente U.S. No. 4,255,449; Ramacci, Patente U.S. No. 4,315,944; Siliprandi, *Hypolipidemic Drugs*, G. Ricci (Ed.), New York; Raven, 1982; Pauly et al., *Am. J. Kidney Dis.* 47:S35-S43 (2003); Calvani et al., *Basic Res. Cardiol.* 95:75-83 (2000)). También se ha reportado que la L-carnitina es útil como una terapia adyuvante en el manejo de la anemia renal (Cianciaruso, et al., *Contrib. Nephrol.* 757:426-430 (2002)). También se ha mostrado que ciertos análogos o derivados de carnitina tienen valor terapéutico potencial. Por ejemplo, se ha mostrado que la propionil carnitina (el éster propiónico de carnitina) mejora la función cardíaca (ver, por ejemplo, Wiseman et al., *Drugs Aging* 72:243-248 (1998); Ferrari et al., *Developments in Cardiovascular Medicine* 162:323 (1995)). La acetil carnitina ha sido propuesta como un posible agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer (Pettegrew et al., *Expert Review of Neurotherapeutics* 2:647-654 (2002)). Se ha mostrado que la bromoacetil-L-carnitina in vitro tiene un efecto potencial contra *T. Bruceli*, un agente causante de la tripanosomiasis Africana (Gilbert et al., *Biochem. Pharmacol.* 52:3447-3451 (1983)). Sin embargo, el beneficio terapéutico potencial de la bromoacetil-L-carnitina está limitado por su toxicidad debido a la liberación metabólica de bromo y/o bromoacetoacetato.

[0004] La CPS 124, un derivado de carnitina monotiofosfato que es un inhibidor reversible y competitivo de la carnitina palmitoil transferasa I, es según se informa, sometida a desarrollo clínico para el tratamiento de diabetes mellitas no insulino dependiente (NIDDM) (Anderson, *Curr. Pharm. Des.* 4:1-16 (1998)). Los derivados de nicotinil carnitina han sido estudiados como antiolesterémicos-- e hipolipémicos (Chibata et al., Patente U.S. No.

4,032,641). Las aminocarnitinas aciladas (Griffith, Patente U.S. No. 4,781,863 y Giannessi et al., WO 2008/15081) han sido estudiadas como antiolesterolémicos e hipolipémicos.

[0005] Las carnitina aciltransferasas son un grupo de enzimas estructuralmente relacionadas involucradas en el catabolismo de lípido. Más específicamente, estas enzimas participan en la oxidación de ácido graso, catalizando el intercambio de grupos acilo entre la carnitina y la Coenzima A (CoA) (Bieber, *Ann. Rev. Biochem.* 57:261-283 (1988); Kerner et al., *Biochem. Biophys. Acta* 1486:1-11 (2000); McGarry et al., *Eur. J. Biochem.* 244:1-14 (1997); Ramsay et al., *Biochem. Biophys. Acta* 1546:21-43 (2001)). Entre las carnitina aciltransferasas son carnitina acetiltransferasa (CRAT, también conocida como CAT), carnitina octanoiltransferasa (COT) y carnitina palmitoiltransferasa (CPT), con preferencias de sustrato por ácidos grasos de cadena corta, cadena media, y cadena larga, respectivamente. Estas enzimas contienen generalmente aproximadamente 600 residuos de amino ácido y tienen pesos moleculares de aproximadamente 70 kD. Estos son los productos de una familia de genes múltiples que pueden estar involucrados por duplicación de un solo gen ancestral (van der Leij et al., *Mol. Genet. Metab.* 77:139-153 (2000)).

[0006] La relevancia fisiológica de las carnitina aciltransferasas es no solo una fuente de patología cuando estas enzimas *go awry*, sino que también provee oportunidades para el tratamiento de enfermedades ligadas con trastornos del metabolismo de ácido graso. La hiperglicemia encontrada en la diabetes resulta de la disposición de glucosa disminuida concomitante con producción de fglucosa aumentada, la cual está a menudo asociada con oxidación de ácido graso aumentada e incontrolada (Bebernitz et al., *Curr. Pharm. Des.* 5:1199-1227 (2002)). Por consiguiente, la inhibición de la oxidación de ácido- graso ha surgido como una nueva estrategia para el

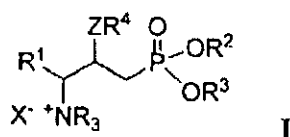
tratamiento de la diabetes (Bebernitz et al., *Curr. Pharm. Des.* 5:1199-1227 (2002); Wagman et al., *Curr. Pharm. Des.* 7:417-450 (2001)), en particular diabetes mellitus no insulino dependiente ("NIDDM"; también conocida como "diabetes de aparición madura").

[0007] Así, existe una necesidad de inhibidores de carnitina aciltransferasa para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y otras enfermedades que están asociadas con trastornos del metabolismo de ácido graso. También existe una necesidad de composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de carnitina aciltransferasa. También existe una necesidad de un método para preparar inhibidores de carnitina aciltransferasa.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] La presente invención se relaciona con β -hidroxi- γ -aminofosfonatos y β -amino- γ -aminofosfonatos de Formula I y II, o estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de los mismos. Los compuestos de la invención inhiben carnitina aciltransferasas. Los inhibidores de carnitina aciltransferasa han mostrado ser prometedores en el tratamiento, mejoría o prevención de condiciones patológicas, enfermedades o trastornos que están ligados con el metabolismo de ácido graso, incluyendo, pero sin limitarse a diabetes mellitas no insulino dependiente, obesidad, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, trastornos cardíacos, p.e., disfunción miocárdica, anemia renal, y enfermedad de Alzheimer.

[0009] Así, en un aspecto, la presente invención se relaciona con β -hidroxi- γ -aminofosfonatos y β -amino- γ -aminofosfonatos de Formula I:



particularmente, en donde:

R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, arilo opcionalmente sustituido, y catión monovalente farmacéuticamente aceptable, o tomados juntos R² y R³ representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, y COR⁵;

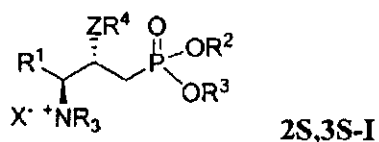
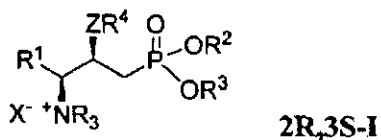
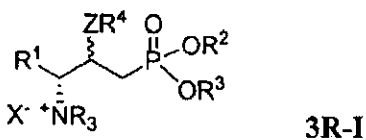
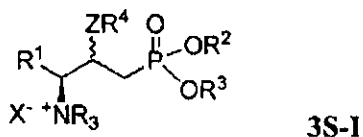
R⁵ se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

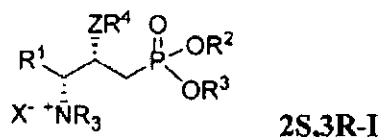
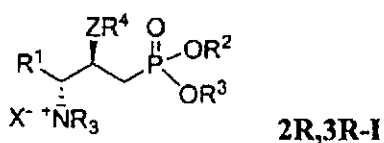
X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable, o X⁻ y R² están ausentes y el compuesto de Formula I es un zwitterion;

Z se selecciona del grupo que consiste de O y NR¹⁰; y

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido; o hidratos farmacéuticamente aceptables, formas cristalinas o formas amorfas de los mismos, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo.

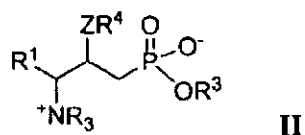
[0010] En realizaciones adicionales, los β -hidroxi- γ -aminofosfonatos y β -amino- γ -aminofosfonatos de la presente invención son compuestos seleccionados del grupo que consiste de las Formulas 3S-I; 3R-I; 2R, 3S-I; 2S, 3S-I; 2R, 3R-I; y 2S, 3R-I:





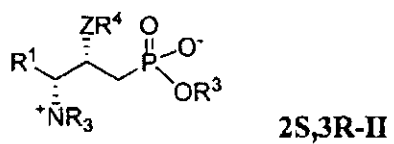
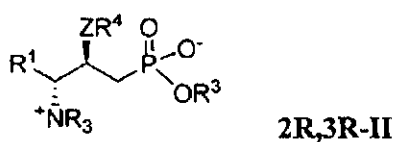
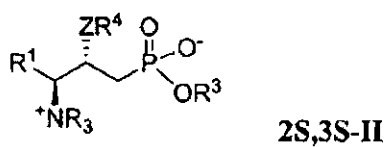
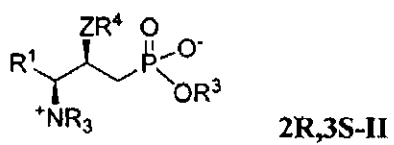
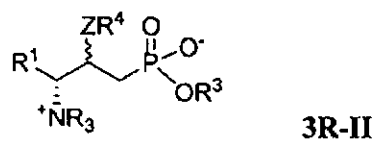
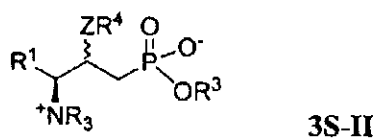
o hidratos farmacéuticamente aceptables, formas cristalinas o formas amorfas de uno cualquiera de los mismos, en donde R, R¹, R², R³, R⁴, X⁻ y Z tiene los significados descritos anteriormente para la Formula I.

[0011] En realizaciones adicionales, los β-hidroxi-γ-aminofosfonatos y β-amino-γ-aminofosfonatos de la presente invención son compuestos zwitteriónicos de Formula II:



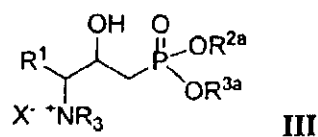
o hidratos farmacéuticamente aceptables, formas cristalinas o formas amorfas de los mismos, en donde R, R¹, R³, R⁴ y Z tienen los significados descritos anteriormente para la Formula I.

[0012] En realizaciones adicionales, los β-hidroxi-γ-aminofosfonatos y β-amino-γ-aminofosfonatos de la presente invención son compuestos zwitteriónicos seleccionados del grupo que consiste de las Formulas 3S-II; 3R-II; 2R,3S-II; 2S,3S-II; 3R,3R-II; y 2S,3R-II:



o hidratos farmacéuticamente aceptables, formas cristalinas o formas amorfas de cualquiera de los mismos, en donde R, R¹, R³, R⁴, y Z tienen los significados descritos anteriormente para la Formula I.

[0013] La presente invención también provee métodos para la preparación de un β-hidroxi-γ-aminofosfonato de Formula III:



particularmente, en donde:

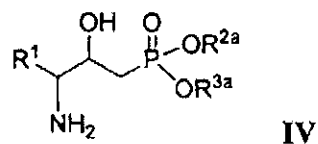
R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido; y

X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable; los métodos comprenden:

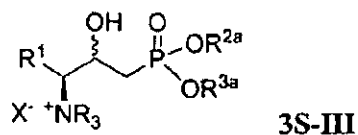
(a) la reacción de un compuesto de Formula IV



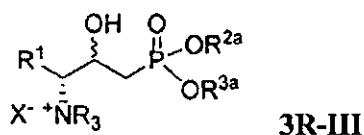
con RX, para dar un compuesto de Formula III, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo; y

(b) aislar dicho compuesto de Formula III.

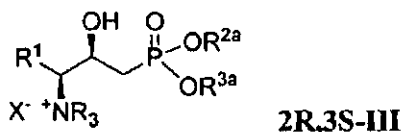
[0014] En una realización, un compuesto de Formula III es una mezcla diastereomérica que tiene estereoquímica S en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3S-III:



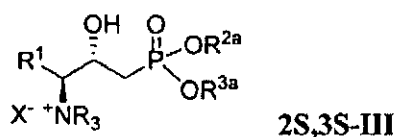
[0015] En otra realización, un compuesto de Formula III es una mezcla diastereomérica que tiene la estereoquímica R en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3R-III:



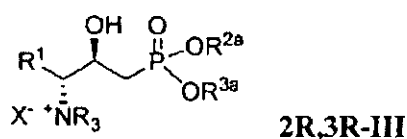
[0016] En aún otra realización, un compuesto de Formula III está en la forma isomérica 2R,3S, p.e., un compuesto de Formula 2R,3S-III:



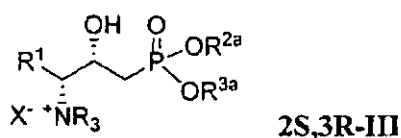
[0017] En aún otra realización, un compuesto de Formula III está en la forma isomérica 2S,3S, p.e., un compuesto de Formula 2S,3S-III:



[0018] En aún otra realización, un compuesto de Formula III está en la forma isomérica 2R,3R, p.e., un compuesto de Formula 2R,3R-III:



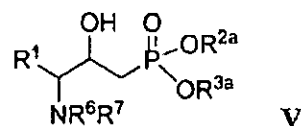
[0019] En aún otra realización, un compuesto de Formula III es el isómero 2S,3R, p.e., un compuesto de Formula 2R,3R-III:



[0020] La presente invención también provee métodos para separar los estereoisómeros, p.e., diastereómeros, de un compuesto de Formula III. Así, en una realización, la presente invención provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula 2S,3S-III a partir de un compuesto de Formula 3S-III, que comprende aislar un compuesto de Formula 2S,3S-III, p.e., el isómero 2S,3S, sustancialmente libre de un un compuesto de Formula 2R,3S-III, p.e., el isómero 2R,3S. En otra realización, la invención provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula 2R,3 S-III a partir de un compuesto de Formula 3S-III, que comprende aislar un compuesto de Formula 2R,3S-III sustancialmente libre de un compuesto de Formula 2S,3S-III. En otra realización, la invención provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula 2R,3R-III a partir de un compuesto de Formula 3R-III, que comprende aislar un compuesto de Formula 2R,3R-III, p.e., el isómero 2R,3R, sustancialmente libre de un compuesto de Formula 2S,3R-III, p.e., el isómero 2S,3R. En otra realización, la invención provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula 2S,3R-III a partir de un compuesto de Formula 3R-III, que comprende aislar un compuesto de Formula 2S,3R-III sustancialmente libre de un compuesto de Formula 2R,3R-III.

[0021] La presente invención también provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula IV, los métodos comprenden:

- (a) remover R^6 , o remover R^6 y R^7 , de un compuesto de Formula V:



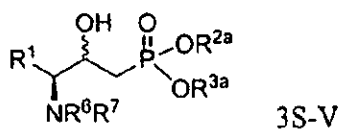
particularmente en donde:

R^6 es un grupo protector de amina; y

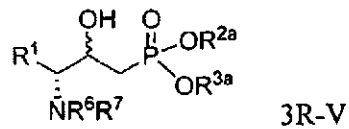
R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un grupo protector de amina, o R^6 y R^7 tomados juntos representan un grupo protector de amina; y R^1 , R^{2a} y R^{3a} tienen los significados descritos anteriormente para la Formula III, para dar un compuesto de Formula IV, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo; y

- (b) aislar dicho compuesto de Formula IV; o
- (c) usar dicho compuesto de Formula IV en la siguiente reacción sin aislamiento.

[0022] En una realización, un compuesto de Formula V es una mezcla diastereomérica que tiene la estereoquímica S en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3S-V:

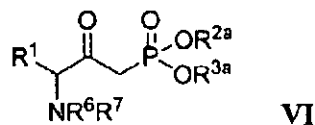


[0023] En otra realización, un compuesto de Formula V es una mezcla diastereomérica que tiene la estereoquímica R en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3R-V:



[0024] La presente invención también provee métodos para la preparación de un β -hidroxi- γ -aminofosfonato de Formula V; los métodos comprenden:

(a) reducir un β -ceto- γ -aminofosfonato de Formula VI:

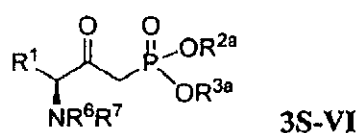


particularmente en donde R^1 , R^{2a} y R^{3a} tienen los significados descritos anteriormente para la Formula III, y R^6 y R^7 tienen los significados descritos anteriormente para la Formula V, para dar un compuesto de Formula VI, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo; y

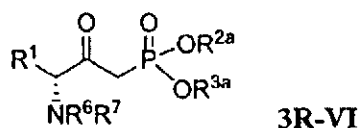
(b) aislar dicho compuesto de Formula V; o

(c) usar dicho compuesto de Formula V en la siguiente reacción sin aislamiento.

[0025] En una realización, un compuesto de Formula VI tiene la estereoquímica S en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3S-VI:

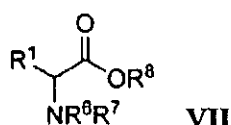


[0026] En otra realización, un compuesto de Formula VI tiene la estereoquímica R en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3R-VI:

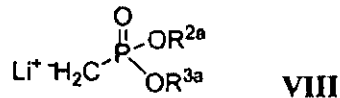


[0027] La presente invención también provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula VI, los métodos comprenden:

(a) condensar un compuesto de Formula VII:



con un compuesto de Formula VIII:

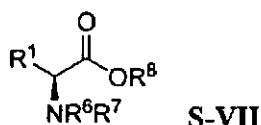


particularmente en donde R^1 , R^{2a} y R^{3a} tienen los significados descritos anteriormente para la Formula III, R^6 y R^7 tienen los significados descritos anteriormente para la Formula V, y R^8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, para dar un compuesto de Formula VI, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo; y

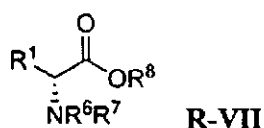
(b) aislar dicho compuesto de Formula VI; o

(c) usar dicho compuesto de Formula VI en la siguiente reacción sin aislamiento.

[0028] En una realización, un compuesto de Formula VII es el isómero S, p.e., un compuesto de Formula S-VII:

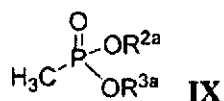


[0029] En otra realización, un compuesto de Formula VII es el isómero R, p.e., un compuesto de Formula R-VII:



[0030] La presente invención también provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula VIII, los métodos comprenden:

(a) condensar un compuesto de Formula IX:

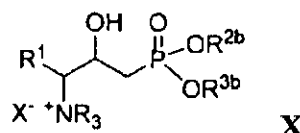


con LiR^9 , particularmente en donde R^{2a} y R^{3a} tienen los significados descritos anteriormente para la Formula III, y R^9 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, y arilo, para dar un compuesto de Formula VIII; y

(b) aislar dicho compuesto de Formula VIII; o

(c) usar dicho compuesto de Formula VIII en la siguiente reacción sin aislamiento.

[0031] La presente invención también provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula X:

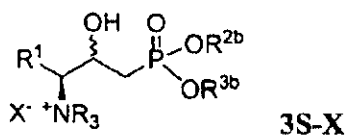


particularmente en donde R y R¹ tienen los significados descritos anteriormente para la Formula III, R^{2b} y R^{3b} son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y catión monovalente farmacéuticamente aceptable, o tomados juntos R^{2b} y R^{3b} representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable, o X⁻ y R^{2b} están ausentes (p.e., un compuesto de Formula X es un zwitterión), los métodos comprenden:

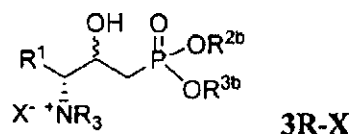
(a) remover R^{2a} y R^{3a} de un compuesto de Formula III, para dar un compuesto de Formula X, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo; y

(b) aislar dicho compuesto de Formula X.

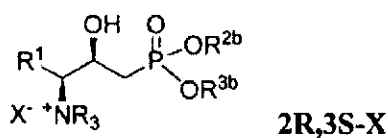
[0032] En una realización, un compuesto de Formula X es una mezcla diastereomérica que tiene estereoquímica S en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3S-X:



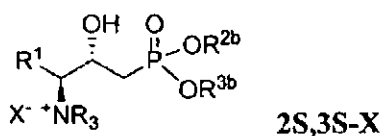
[0033] En otra realización, un compuesto de Formula X es una mezcla diastereomérica que tiene estereoquímica R en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3R-X.



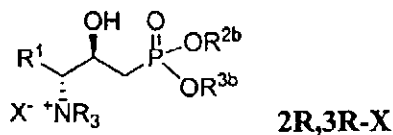
[0034] En aún otra realización, un compuesto de Formula X está en la forma isomérica 2R,3S, p.e., un compuesto de Formula 2R,3S-X:



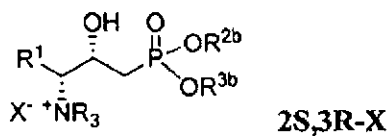
[0035] En aún otra realización, un compuesto de Formula X está en la forma isomérica 2S,3S, p.e., un compuesto de Formula 2S,3S-X:



[0036] En aún otra realización, un compuesto de Formula X está en la forma isomérica 2R,3R, p.e., un compuesto de Formula 2R,3R-X:

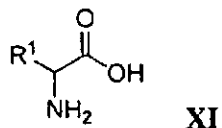


[0037] En aún otra realización, un compuesto de Formula X está en la forma isomérica 2S,3R, p.e., un compuesto de Formula 2S,3R-X:



[0038] La invención también provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula VII, el método comprende:

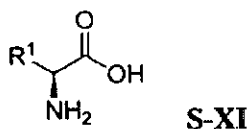
- (a) proteger la amina de un amino ácido de Formula XI;
- (b) esterificar el ácido carboxílico de un amino ácido de Formula XI:



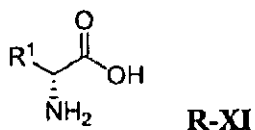
particularmente en donde R^1 tiene el significado descrito anteriormente para la Formula III, para dar un compuesto de Formula VII; y

- (c) aislar dicho compuesto de Formula VII; o
- (d) usar dicho compuesto de Formula VII en la siguiente reacción sin aislamiento.

[0039] En una realización, el compuesto de Formula XI es el isómero S que tiene la Formula S-XI:



[0040] En otra realización, el compuesto de Formula XI es el isómero R que tiene la Formula R-XI:



[0041] La invención también provee compuestos preparados de acuerdo con los métodos de la invención.

[0042] La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0043] La invención también provee métodos para inhibir la carnitina aciltrasnferasa en una célula que comprende contactar dicha célula con un compuesto de la invención.

[0044] La invención también provee un método para tratar, aliviar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltrasnferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

[0045] La invención también provee un método para tratar, aliviar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltrasnferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0046] La invención también provee un método para tratar, aliviar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltrasnferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0047] Otras características y ventajas de la invención será obvias a partir de la siguiente descripción detallada, y de las reivindicaciones. Los materiales, métodos y ejemplos revelados son para propósitos ilustrativos solamente y no pretender ser limitantes. Los expertos apreciarán que se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos para practicar la invención.

[0048] A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos aquí usados tienen el significado comúnmente entendido por el experto en la técnica a la cual pertenece esta invención. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, y otras referencias mencionadas aquí están incorporadas mediante referencia en su totalidad. En caso de conflicto, regirán la presente descripción, incluyendo definiciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0049] La Fig. 1 es un diagrama de barras que muestra los niveles de glucosa extracelulares medidos en medio acondicionado de células hepáticas tratadas con diferentes concentraciones de la mezcla diastereomérica del compuesto 7.

[0050] La Fig 2. es un diagrama de barras que muestra los niveles de glucosa intracelulares en células hepáticas tratadas con diferentes concentraciones de la mezcla diastereomérica del compuesto 7.

[0051] La Fig. 3 es un diagrama de barras que muestra los niveles de glucóneno intracelular en células hepáticas tratadas con diferentes concentraciones de la mezcla diastereomérica del compuesto 7.

[0052] La Fig. 4 es un diagrama de barras que muestra el efecto de la mezcla diastereomérica del compuesto 7 en la viabilidad de célula de células renales y hepáticas.

[0053] La Figura 5 es una gráfica lineal que muestra el efecto de la mezcla diastereomérica del compuesto 7 en la proliferación celular de células renales.

[0054] La Figura 6 es una gráfica lineal que muestra el efecto de la mezcla diastereomérica del compuesto 7 en la proliferación celular de células hepáticas.

[0055] La Figura 7 es una serie de cinco ilustraciones que muestran la apariencia morfológica de embriones de pollo tratados con diferentes concentraciones de la mezcla diastereomérica del compuesto 7.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

[0056] El término "alquilo" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena recta o ramificada que tiene de uno a dieciocho carbonos o el número de carbonos designados, p.e., C₁-C₁₈ significa de 1 a 18 carbonos, inclusive. En una realización, el alquilo es un alquilo C₁-C₁₀. En otra realización, el alquilo es un alquilo C₁-C₈. En ciertas realizaciones, el alquilo es un alquilo inferior. Grupos alquilo ejemplares, no limitantes de acuerdo con ciertos aspectos de la invención incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *n*-hexilo, isohexilo, *n*-heptilo, 4,4-dimetilpentilo, *n*-octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, y similares. Otros

grupos alquilo adecuados serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

[0057] El término "alquilo inferior" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo significa que el alquilo definido anteriormente tiene 1 a 6 carbonos, p.e., un alquilo C₁-C₆. Grupos alquilo inferior ejemplares no limitantes incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *n*-hexilo, y similares. Otros grupos alquilo inferior adecuados serán familiares a los expertos en las técnicas relevantes.

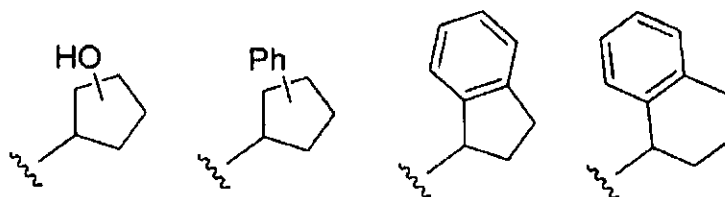
[0058] El término "alquilo opcionalmente sustituido" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo significa que el alquilo definido anteriormente está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, p.e., -OH, nitro, p.e., -NO₂, ciano, p.e., -CN, halo, amino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, arilo, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. En una realización, el alquilo opcionalmente sustituido está no sustituido. En otra realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. En otra realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En ciertas realizaciones, los sustituyentes son seleccionados de hidroxilo, p.e., un hidroxialquilo, halo, p.e., un haloalquilo, o amino, p.e., un aminoalquilo. En ciertas realizaciones, el alquilo opcionalmente sustituido es un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, p.e., un alquilo inferior opcionalmente sustituido. Grupos alquilo opcionalmente sustituido ejemplares incluyen, pero no se limitan a, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CN, -CH₂CONH₂, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, trifluorometilo, y similares. Otros grupos alquilo opcionalmente sustituido adecuados serán familiares a los expertos en las técnicas relevantes.

[0059] El término "aralkilo" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un alquilo opcionalmente sustituido definido anteriormente, que tiene uno, dos o tres sustituyentes arilo opcionalmente sustituido. En una realización, el alquilo opcionalmente sustituido está no sustituido. En otra realización, el arilo opcionalmente sustituido está no sustituido. En ciertas realizaciones, el arilo opcionalmente sustituido es fenilo (abreviado como "Ph"). En otra realización, el aralkilo tiene un sustituyente arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el aralkilo tiene dos sustituyentes arilo opcionalmente sustituidos. En una realización particular, el aralkilo es un arilo(alquilo C₁-C₄). En ciertas realizaciones, el arilo(alquilo C₁-C₄) tiene un sustituyente arilo opcionalmente sustituido. Grupos aralkilo ejemplares no limitantes incluyen, por ejemplo, bencilo, feniletilo, (4-fluorofenil)etilo, fenilpropilo, difenilmetilo (p.e., Ph₂CH-), difeniletilo (p.e., Ph₂CHCH₂-), y similares. Otros grupos aralkilo adecuados serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

[0060] El término "cicloalkilo" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos (que contienen uno o dos enlaces dobles) saturados y parcialmente insaturados que contienen uno a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono (p.e., cicloalquilo C₃-C₁₂) o el número de carbonos designados. En una realización, el cicloalquilo tiene un anillo. En otra realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₇. Grupos cicloalquilo ejemplares no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalin, adamantilo, y similares. Otros grupos cicloalkilo adecuados serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

[0061] El término "cicloalquilo opcionalmente sustituido" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo significa que el cicloalquilo definido anteriormente está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes

seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. El término "cicloalquilo opcionalmente sustituido" también significa que el cicloalquilo definido anteriormente puede estar fusionado a un arilo opcionalmente sustituido. Grupos cicloalquilo opcionalmente sustituido ejemplares no limitantes incluyen:



y similares. Otros grupos cicloalquilo opcionalmente sustituido adecuados para uso de acuerdo con este aspecto de la invención serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

[0062] El término "alquenilo" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo definido anteriormente que contiene uno, dos o tres enlaces dobles carbono-a-carbono. En una realización, el alquenilo tiene un enlace doble carbono-a-carbono. Grupos alquenilo ejemplares no limitantes incluyen $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ y similares. Otros grupos alquenilo adecuados serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

[0063] El término "alquenilo opcionalmente sustituido" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo significa que el alquenilo definido anteriormente está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo

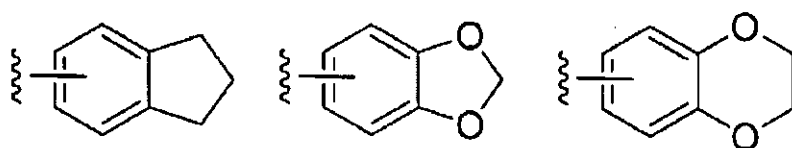
opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamida. Grupos alquenilo opcionalmente sustituido ejemplares no limitantes incluyen $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHPh}$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$, y similares. Otros grupos alquenilo adecuados serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

[0064] El término "alquinilo" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo definido anteriormente que contiene uno a tres enlaces triples carbono-a-carbono. En una realización, el alquinilo tiene un enlace triple carbono-a-carbono. Grupos alquinilo ejemplares no limitantes incluyen $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$. Otros grupos alquinilo adecuados serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

[0065] El término "alquinilo opcionalmente sustituido" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo significa que el alquinilo definido anteriormente está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. Grupos alquenilo opcionalmente sustituidos ejemplares no limitantes, incluyen $-\text{C}\equiv\text{CPh}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CPh}$ y similares. Otros grupos alquinilo adecuados serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

[0066] El término "arilo" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a sistemas de anillo monocíclicos y bicíclicos que tienen de seis a catorce átomos de carbono (p.e., arilo C₆-C₁₄) tal como fenilo (abreviado como Ph), 1-naftilo y 2-naftilo, y similares. Otros grupos arilo adecuados para uso de acuerdo con este aspecto de la invención serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

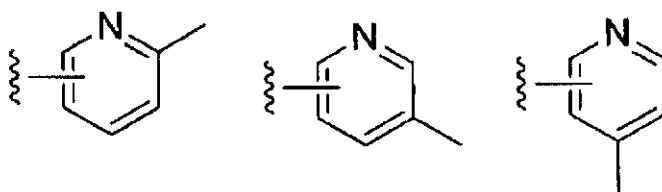
[0067] El término "arilo opcionalmente sustituido" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo significa que el arilo definido anteriormente está no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. En una realización, el arilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido, el cual en ciertas realizaciones, tiene cuatro sustituyentes, tres sustituyentes, dos sustituyentes o un sustituyente. Grupos arilo sustituidos ejemplares no limitantes incluyen 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-di-fluorofenilo, 2,6-di-clorofenilo, 2-metilo, 3-metoxifenilo, 2-etilo, 3-metoxifenilo, 3,4-di-metoxifenilo, 3,5-di-fluorofenilo, 3,5-di-metilfenilo y 3,5-dimetoxi, 4-metilfenilo y similares. Como se usa aquí, el término "arilo opcionalmente sustituido" también pretende incluir grupos que tienen anillos cicloalquilo opcionalmente sustituido fusionado y heterociclo opcionalmente sustituido fusionados. Ejemplos no limitantes incluyen:



y similares. Grupos arilo opcionalmente sustituido adicionales adecuados para uso de acuerdo con este aspecto de la invención serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

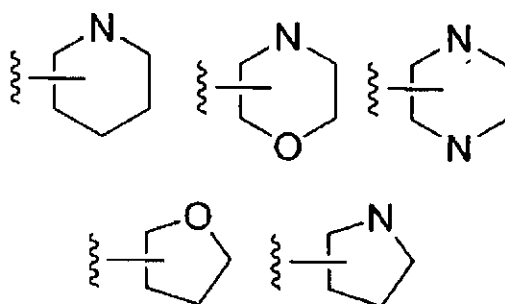
[0068] El término "heteroarilo" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a sistemas de anillo aromáticos monocíclicos y bicíclicos que tienen típicamente de cinco a catorce átomos de carbono (p.e., heteroarilo C₅-C₁₄) y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización, el heteroarilo tiene cuatro heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo tiene tres heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo tiene dos heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo tiene un heteroátomo. Grupos heteroarilo ejemplares no limitantes incluyen 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 5-indolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 6-quinolilo y similares. Como se usa aquí, el término "heteroarilo" también pretende incluir posibles N-óxidos. N-óxidos ejemplares no limitantes incluyen N-óxido de piridilo y similares. Grupos heteroarilo adecuados adicionales para uso de acuerdo con este aspecto de la invención serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

[0069] El término "heteroarilo opcionalmente sustituido" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo significa que el heteroarilo definido anteriormente está no sustituido o sustituido con uno a cuatro sustituyentes, típicamente uno o dos sustituyentes, los cuales son seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxí, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. En una realización, el heteroarilo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. De acuerdo con este aspecto de la invención, cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible puede estar sustituido. Grupos heteroarilo opcionalmente sustituido ejemplares no limitantes incluyen:



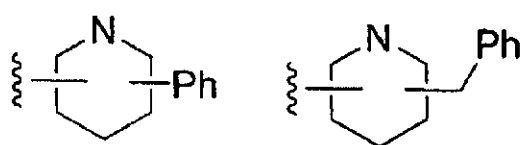
y similares. Grupos heteroarilo opcionalmente sustituido adecuados adicionales para uso de acuerdo con este aspecto de la invención serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

[0070] El término "heterociclo" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a grupos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (que contienen uno o dos enlaces dobles) que contienen uno a tres anillos que tienen de dos a doce átomos de carbono (p.e., heterociclo C_2 - C_{12}) y uno o dos átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno. De acuerdo con este aspecto de la invención, el heterociclo puede estar opcionalmente enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Grupos heterociclo ejemplares no limitantes incluyen:



y similares. Grupos heterociclo adicionales adecuados para uso de acuerdo con este aspecto de la invención serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes.

[0071] El término "heterociclo opcionalmente sustituido" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo significa que el heterociclo definido anteriormente está no sustituido o sustituido con uno a cuatro sustituyentes los cuales son seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, arilo, ariloxi, alquiloxi, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. La sustitución puede ocurrir sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Grupos heterociclo sustituidos ejemplares no limitantes incluyen:



y similares. En ciertas realizaciones de la invención, un heterociclo opcionalmente sustituido puede estar fusionado a un grupo arilo para proveer un arilo opcionalmente sustituido descrito anteriormente.

[0072] El término "alcoxi" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido unido a un átomo de oxígeno terminal. Grupos alcoxi ejemplares no limitantes incluyen metoxi, *ter*-butoxi, $-OCH_2CH=CH_2$ y similares.

[0073] El término "ariloxi" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un arilo opcionalmente sustituido unido a un átomo de oxígeno terminal. Grupos ariloxi ejemplares no limitantes incluyen fenoxi y similares.

[0074] El término "aralquiloxi" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un aralquilo unido a un átomo de oxígeno terminal. Grupos aralquiloxi ejemplares no limitantes incluyen benciloxi y similares.

[0075] El término "alquiltio" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un haloalquilo, aralquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido unido a un átomo de azufre terminal. Grupos alquilo ejemplares no limitantes incluyen $-SCH_3$ y similares.

[0076] El término "halo" o "halógeno" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo. En ciertas realizaciones de la presente invención, el halo es fluoro o cloro.

[0077] El término "amino" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un radical de fórmula $-NR^aR^b$ en donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno, haloalquilo, aralquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo opcionalmente sustituido de cuatro a siete miembros. Grupos amino ejemplares no limitantes incluyen -NH₂, -N(H)CH₃, -N(CH₃)₂, N(H)CH₂CH₃, N(CH₂CH₃), -N(H)CH₂Ph y similares.

[0078] El término "carboxamido" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un radical de fórmula -CO-amino. Grupos carboxamido ejemplares no limitantes incluyen -CONH₂, -CON(H)CH₃, -CON(H)Ph, -CON(H)CH₂CH₂Ph, -CON(CH₃)₂, CON(H)CHPh₂ y similares.

[0079] El término "sulfonamido" como se usa aquí por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un radical de fórmula -SO₂-amino. Grupos sulfonamido ejemplares no limitantes incluyen -SO₂NH₂, -SO₂N(H)CH₃, -SO₂N(H)Ph y similares.

[0080] El término "aproximadamente", como se usa aquí, incluye el número citado $\pm 10\%$. Así, "aproximadamente 10" significa 9 a 11, inclusive.

[0081] El término "grupo saliente" como se usa aquí se refiere a un átomo o grupo que se desprende de un átomo o grupo en el que se considera ser el residual o la parte principal del sustrato en una reacción especificada. En las reacciones de acoplamiento de amida, los grupos salientes ejemplares (p.e., grupos salientes designados L¹) incluyen -F, -Cl, -Br, -OH, -OC₆F₅, -O(CO)alquilo y similares. En una realización, el grupo saliente, L¹, es -Cl. En otra realización, el grupo saliente, L¹, es una forma activada de -OH (p.e., OBt, O-acilisourea). En ciertas realizaciones de la invención, se puede emplear un agente activante (p.e., dicitlohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PiBop)) para activar un ácido carboxílico (p.e., el grupo saliente es -OH) hacia la formación de amida. Tales agentes activantes son

bien conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. Otros aditivos, tales como N-hidroxibenzotriazol (HOBt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu), también se pueden agregar para optimizar los parámetros de reacción (p.e., velocidad, rendimiento, pureza, racemización). En las reacciones de desplazamiento nucleofílico (p.e., reacciones de S_N2), grupos salientes ejemplares (p.e., grupos salientes designados L^2) incluyen -Cl, -Br, -I, -OSO₂Me (mesilato), -OSO₂CF₃ (triflato), -OSO₂C₆H₅ (besilato), -OSO₂CH₃C₆H₄ (tosilato) y similares. En una realización, el grupo saliente, L^2 , es -OSO₂CF₃ o -I. En otra realización, el grupo saliente, L^2 , es -OSO₂CF₃. En otra realización, el grupo saliente L^2 es -I.

[0082] El término "grupo protector de amina" como se usa aquí se refiere al grupo que bloquea (p.e., protege) la funcionalidad de amina mientras se realizan reacciones en otros grupos funcionales o partes de la molécula. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con la selección, unión, y clivado de los grupos protectores de amina, y apreciarán que diferentes grupos protectores son conocidos en la técnica, la conveniencia de un grupo protector u otro depende de en el esquema sintético planeado particular. Tratados sobre el tema están disponibles para consulta, tal como Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Ed., pp. 17-245 (J. Wiley & Sons, 1999), cuya revelación está aquí incorporada mediante referencia. Grupos protectores de amina adecuados incluyen los grupos carbobenciloxi (Cbz), *ter*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), ftalimida y bencilo (Bn). Con respecto a un compuesto de Formula VII, en una realización, el grupo protector de amina, R^6 , es el carbobenciloxo o *ter*-butiloxicarbonilo, y R^7 es hidrógeno. En otra realización, los grupos protectores de amina, R^6 y R^7 , son bencilo. En otra realización, R^6 y R^7 tomados juntos forman un grupo protector de amina, tal como un grupo ftalimida.

[0083] El término "alcohol C₁-C₄" como se usa aquí se refiere a un alcohol que tiene 1 a 4 carbonos tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, sec-butanol y *ter*-butanol. En una realización, el alcohol C₁-C₄ es metanol.

[0084] El término "catión monovalente farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí se refiere a cationes inorgánicos tales como, pero sin limitarse a, iones de metal alcalino, p.e., Na⁺ y K⁺, así como cationes orgánicos tales como, pero sin limitarse a, iones amonio y amonio sustituido, p.e., NH₄⁺, NHMe₃⁺, NH₂Me₂⁺, NHMe₃⁺ y NMe₄⁺.

[0085] El término "catión divalente farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí se refiere a cationes inorgánicos tales como, pero sin limitarse a, cationes de metal alcalino térreo, p.e., Ca²⁺ y Mg²⁺.

[0086] Ejemplos de cationes monvalentes y divalentes farmacéuticamente aceptables están discutidos en Berge et al. *J. Pharm. Sci.*, 66, 1997, 1-19, cuya revelación está aquí incorporada mediante referencia.

[0087] El término "anión farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí se refiere a un anión asociado con un compuesto de amonio cuaternario de la presente invención que es aceptable para administración a un paciente, p.e., un mamífero, p.e., un humano. En una realización, el anión farmacéuticamente aceptable es el anión de un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable, p.e., ácido clorhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, yohídrico o nítrico y similares. En una realización, el anión farmacéuticamente aceptable es el anión de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, p.e., un ácido orgánico mono o polivalente, p.e., ácido cítrico, fumárico, maléico, málico, ascórbico, succínico, tartárico,

benzóico, acético, fenilacético, metanosulfónico, etansulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluensulfónico y similares.

[0088] El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí, se refiere a cualquier sal (p.e., obtenida mediante reacción con un ácido o una base) de un compuesto de la presente invención que es fisiológicamente tolerada en el animal objetivo (p.e., un mamífero, tal como un humano). Las sales de los compuestos de la presente invención pueden ser derivadas de ácidos y bases inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maléico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, toluen-*p*-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzóico, borónico, malónico, sulfónico, picolínico, nafaen-2-sulfónico, bencenosulfónico, y similares. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son en sí farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

[0089] Ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metal de álcali (p.e., sodio), hidróxidos de metal alcalino térreo (p.e., magnesio), amoníaco, y compuestos de fórmula NW_4^+ , en donde W es alquilo C_{1-4} , y similares.

[0090] Ejemplos adecuados de tales sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, borato, boronato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloruro, bromuro, yoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesilato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato,

persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato, nitrato, sulfato, picolinato, besilato, perclorato, salicilato, fosfato, y similares. Otros ejemplos de sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen aniones de los compuestos de la presente invención compuestos con un catión adecuado tal como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , NH_4^+ , y NW_4^+ (en donde W es un grupo alquilo C_{1-4}), y similares, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables adicionales que son bien conocidas en la técnica (ver, p.e., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995) y otras que son conocidas por los expertos en las técnicas relevantes. Para uso terapéutico, se contempla que las sales de los compuestos de la presente invención son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, sales de ácidos y y que no son farmacéuticamente aceptables pueden también encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

[0091] El término "proceso en un recipiente único" como se usa aquí se refiere a una estrategia para mejorar la eficiencia de una síntesis de un compuesto por medio del cual un reactivo es sometido a reacciones químicas sucesivas en un reactor o recipiente de reacción. El uso de este proceso evita potencialmente la necesidad de procesos de separación largos y purificación de los intermediarios sintéticos. En adición, un proceso en un recipiente único puede aumentar el rendimiento químico. La conversión química de leucina a dimetil ester de ácido (3-trimetilamonio-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfórico; yoduro sin aislamiento y/o purificación de ningún intermediario químico, es un ejemplo de un proceso en un recipiente único.

[0092] El término "composición farmacéutica" como se usa aquí se refiere a una composición que comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos incluyendo, pero sin limitarse a, uno o más compuestos de la invención que se pueden usar para tratar, prevenir o reducir la severidad

de una enfermedad, trastorno o condición en un sujeto, p.e., un mamífero tal como un humano, que está sufriendo, o está predispuesto a, o que ha estado expuesto a la enfermedad, trastorno o condición. Una composición farmacéutica comprende generalmente una cantidad efectiva de uno o más agentes activos, p.e., un compuesto de la presente invención tal como un compuesto de Formula I o II, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica también puede comprender un compuesto de la invención y uno o más ingredientes adicionales, incluyendo, pero sin limitarse a uno o más agentes terapéuticos tal como uno o más antiolesterolémicos, una o más estatinas, p.e., atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina o simvastatina, uno o más anticoagulantes, p.e., warfarina, uno o más fármacos anti-obesidad, p.e., orlistat o sibutramina, o uno o más fármacos anti-diabéticos, tal como una o más sulfonilureas, p.e., glimepirida, glibenclamida, una o más biguanidas, p.e., metformin, o una o más glitazonas, p.e., pioglitazona o rosiglitazona.

[0093] El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" abarca cualquiera de los vehículos, amortiguadores y excipientes farmacéuticos estándar, incluyendo solución salina amortiguada de fosfato, agua, y emulsiones (tales como una emulsión aceite/agua o agua/aceite), y varios tipos de agentes humectantes y/o adyuvantes. Vehículos farmacéuticos aceptables y sus formulaciones están descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995. Los vehículos farmacéuticos preferidos dependen del modo de administración previsto del agente activo. Los modos de administración típicos están descritos a continuación.

[0094] El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa aquí, se refiere a aquella cantidad de un agente terapéutico dado suficiente para producir mejoría de uno o más síntomas de un trastorno o condición, o

evitar la aparición o avance de un trastorno o condición, o causar regresión o cura del trastorno o condición.

[0095] El término "agente terapéutico" como se usa aquí se refiere a cualquier sustancia química que puede usarse en el tratamiento, manejo, prevención o mejora de una enfermedad, condición o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos. Agentes terapéuticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, moléculas pequeñas, fármacos sintéticos, péptidos, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos (p.e., polinucleótidos de ADN y ARN incluyendo, pero sin limitarse a, secuencias de nucleótido en contra sentido, hélices triples, y secuencias de nucleótido que codifican proteínas biológicamente activas, polipéptidos, o péptidos), anticuerpos, moléculas inorgánicas sintéticas o naturales, agentes miméticos, y moléculas orgánicas sintéticas o naturales. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es uno que es conocido por ser útil o que ha sido o está siendo actualmente usado para el tratamiento, manejo, prevención o mejora de una condición o trastorno o uno o más síntomas de los mismos.

[0096] El término "agente reductor de borohidruro" como se usa aquí, se refiere a un agente reductor con base en borohidruro capaz de reducir una cetona a un alcohol secundario, p.e., borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borano, etc. En una realización, el agente reductor de borohidruro es borohidruro de sodio.

[0097] Los términos y convenciones estereoquímicas usadas en la descripción son consistentes con las descritas en *Pure & Appl. Chem* 68:2193 (1996), a menos que se indique de otra forma.

[0098] El término "pureza", como se usa aquí, se refiere a pureza química y/o estereoisomérica (p.e., diastereomérica o enantiomérica), a menos que se indique de otra forma.

[0099] El término "exceso enantiomérico" o "ee" se refiere a una medida para cuando de un enantiómero está presente comparado con el otro. Para una mezcla de enantiómeros R y S, el exceso enantiomérico porcentual se define como $|R - S| * 100$, donde R y S son las moles respectivas o fracciones en peso de los enantiómeros en una mezcla de forma que $R + S = 1$. Con el conocimiento de la rotación óptica de una sustancia quiral, el exceso enantiomérico porciento se define como $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}}) * 100$, donde $[\alpha]_{\text{obs}}$ es la rotación óptica de la mezcla de enantiómeros y $[\alpha]_{\text{max}}$ es la rotación óptica del enantiómero puro.

[00100] El término "exceso diastereomérico" o "de" se refiere a una medida de cuanto de un diastereómero está presente comparado con el otro, y se define por analogía al exceso enantiomérico. Así, para una mezcla de diastereómeros, D1 y D2, el exceso diastereomérico porciento se define como $|D1 - D2| * 100$, donde D1 y D2 son las moles o fracciones en peso respectivas de diastereómeros en una mezcla, de forma que $D1 + D2 = 1$.

[00101] La determinación del exceso diastereomérico y/o enantiomérico es posible usando una variedad de técnicas analíticas, incluyendo espectroscopia de RMN, cromatografía de columna quiral y/o polarimetría óptica de acuerdo con protocolos de rutina, será familiar para los expertos en la técnica.

[00102] El término "sustancialmente libre" como se usa aquí, se refiere a una composición que comprende al menos aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero, p.e., enantiómero o diastereómero, sobre el estereoisómero

correspondiente. En otra realización, la composición comprende al menos aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99% o aproximadamente 99.5% en peso del estereoisómero deseado. Así, el término "un compuesto de Formula 2S,3S-III sustancialmente libre de un compuesto de Formula 2R,3S-III," como se usa aquí, se refiere a una composición que comprende al menos aproximadamente 90% de un compuesto de Formula 2S,3 S-III y máximo aproximadamente 10% de un compuesto de Formula 2R,3 S-III. Igualmente, el término "un compuesto de Formula 2R,3 S-III sustancialmente libre de un compuesto de Formula 2S,3S-III," como se usa aquí, se refiere a una composición que comprende al menos aproximadamente 90% de un compuesto de Formula 2R,3S-III y máximo aproximadamente 10% de un compuesto de Formula 2S,3S-III.

[00103] El término "anti-solvente" como se usa aquí se refiere a un solvente que reduce la solubilidad de un soluto, p.e., un compuesto de Formula III, en una solución, facilitando así la precipitación, p.e., crecimiento de cristal. En una realización, el anti-solvente se selecciona del grupo que consiste de hexano, etil acetato, acetona, metil etil cetona y metil t-butil éter.

[00104] A lo largo de la descripción, se eligen grupos y sustituyentes opcionales de los mismos para proveer mitates y compuestos estables.

[00105] Los compuestos de la presente invención existen como estereoisómeros incluyendo isómeros ópticos. La invención incluye todos los estereoisómeros, como preparaciones de estereoisómero individual puras y como preparaciones enriquecidas de cada uno, y como las mezclas racémicas de tales estereoisómeros así como los enantiómeros y diastereómeros



particularmente en donde:

R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, arilo opcionalmente sustituido, y catión monovalente farmacéuticamente aceptable, o tomados juntos R² y R³ representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, y COR⁵;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

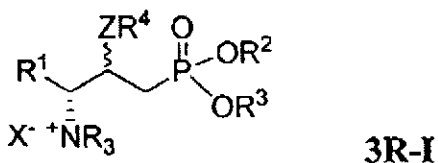
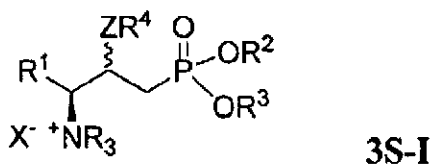
X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable, o X⁻ y R² están ausentes y el compuesto de Formula I es un zwitterión,

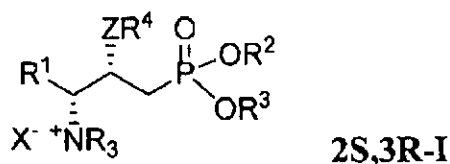
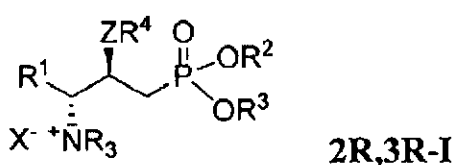
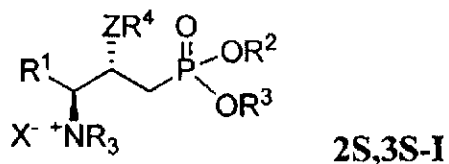
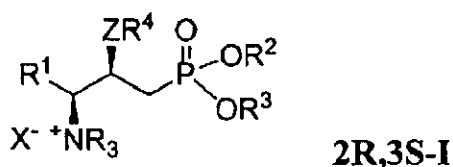
Z se selecciona del grupo que consiste de O y NR¹⁰; y

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo

opcionalmente sustituido, alquililo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido; o hidratos farmacéuticamente aceptables, formas cristalinas o formas amorfas de los mismos, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo.

[00108] En una realización, un compuesto de Formula I es una mezcla de estereoisómeros, p.e., una mezcla de diastereómeros y/o enantiómeros. En otra realización, un compuesto de Formula I es una mezcla de diastereómeros. En otra realización, un compuesto de Formula I es una mezcla de enantiómeros. En otra realización, un compuesto de Formula I es un solo enantiómero. En otra realización particular, los análogos de β -hidroxi- γ -aminofosfonatos y β -amino- γ -aminofosfonato de la presente invención son compuestos seleccionados del grupo que consiste de Formula 3S-I; 3R-I; 2R,3S-I; 2S,3S-I; 2R,3R-I; y 2S,3R-I:





o hidratos farmacéuticamente aceptables, formas cristalinas o formas amorgas de uno cualquiera de los mismos, particularmente en donde R, R¹, R², R³, R⁴, X⁻ y Z tienen los significados descritos anteriormente para la Formula I.

[00110] En una realización, un β-hidroxi-γ-aminofosfonato o β-amino-γ-aminofosfonato de la presente invención es un compuesto de Formula 3S-I, p.e., una mezcla diastereomérica que tiene la estereoquímica S en la posición 3, p.e., la posición γ. En otra realización, un análogo de β-hidroxi-γ-aminofosfonato o β-amino-γ-aminofosfonato de la presente invención es un compuesto de Formula 3R-I, p.e., una mezcla diastereomérica que tiene la estereoquímica R en la posición 3. En otra realización, un análogo de β-hidroxi-γ-aminofosfonato o β-amino-γ-aminofosfonato de la presente invención es un

compuesto de Formula 2R,3S-I, p.e., el isómero 2R,3S. En otra realización, un análogo de β -hidroxi- γ -aminofosfonato o β -amino- γ -aminofosfonato de la presente invención es un compuesto de Formula 2S,3S-I, p.e., el isómero 2S,3S. En otra realización, un análogo de β -hidroxi- γ -aminofosfonato o β -amino- γ -aminofosfonato de la presente invención es un compuesto de Formula 2R,3R-I, p.e., el isómero 2R,3R. En otra realización, un análogo de β -hidroxi- γ -aminofosfonato o β -amino- γ -aminofosfonato de la presente invención es un compuesto de Formula 2S,3R-I, p.e., el isómero 2S,3R.

[00111] En ciertas realizaciones, un compuesto de Formula I, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, tiene una pureza de aproximadamente 90% o más, p.e., aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99.5% o más.

[00112] En lo que se relaciona con un compuesto de Formula I, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo, p.e., un compuesto de Formulas 3S-I; 3R-I; 2R,3S-I; 2S,3S-I; 2R,3R-I; o 2S,3R-I; en una realización, R es alquilo inferior. En otra realización, R es metilo.

[00113] En realizaciones adicionales, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En realizaciones adicionales, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo. En otra realización, R^1 es isobutilo.

[00114] En realizaciones adicionales, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo, y arilo. En ciertas realizaciones, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo. En realizaciones adicionales, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y metilo. En otra realización, R^2 y R^3 son hidrógeno.

[00115] En otra realización, R^2 es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable y R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En una realización, el catión monovalente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de Na^+ y K^+ .

[00116] En realizaciones adicionales, R^2 y R^3 son cada uno un catión monovalente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el catión monovalente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de Na^+ y K^+ .

[00117] En realizaciones adicionales, R^2 y R^3 tomados juntos representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el catión divalente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de Mg^{2+} y Ca^{2+} .

[00118] En realizaciones adicionales, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, y COR^5 . En una realización, R^4 es hidrógeno. En otra realización, R^4 es alquilo inferior

opcionalmente sustituido. En aún otra realización, R^4 es alquilo inferior. En realizaciones adicionales, R^4 es COR^5 . En una realización, R^5 es alquilo inferior opcionalmente sustituido. En otra realización, R^5 es alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo o butilo.

[00119] En realizaciones adicionales, X^- es un anión farmacéuticamente aceptable que en ciertas realizaciones se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y *p*-toluensulfonato. En una realización, X^- es un anión farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro y yoduro.

[00120] En realizaciones adicionales, X^- y R^2 están ausentes y el compuesto de Formula I es un zwitterión.

[00121] En realizaciones adicionales, Z es NR^{10} . En una realización, R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido, particularmente hidrógeno.

[00122] En realizaciones adicionales, Z es O.

[00123] En realizaciones adicionales, R es alquilo inferior y R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En una realización, R es metilo y R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R es metilo y R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo,

sec-butilo, *ter*-butilo, bencilo, y fenilo. En otra realización, R es metilo y R¹ es isobutilo.

[00124] En realizaciones adicionales, R es alquilo inferior, R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, y R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En una realización, R es metilo, R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, y R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R es metilo, R¹ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *ter*-butilo, bencilo, y fenilo, y R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *ter*-butilo, isopenilo, bencilo y fenilo. En otra realización, R es metilo, R¹ es isobutilo y R² y R³ son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno o metilo. En otra realización, R¹ es metilo, R¹ es isobutilo y R² y R³ son hidrógeno.

[00125] En realizaciones adicionales, R es alquilo inferior, R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, y R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR⁵. En una realización, R es alquilo inferior, R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido,

aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, y R^4 es hidrógeno. En otra realización, R es metilo, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, y R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR⁵. En otra realización, R es metilo, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, y R^4 es hidrógeno. En otra realización, R es metilo, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, y R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR⁵. En aún otra realización, R es metilo, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo y fenilo, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, y R^4 es hidrógeno. En otra realización, R es metilo, R^1 es isobutilo, R^2 y R^3 son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno o metilo, y R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR⁵. En otra realización, R es metilo, R^1 es isobutilo, R^2 y R^3 son hidrógeno, y R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR⁵. En otra realización, R es metilo, R^1 es isobutilo, R^2 y R^3 son hidrógeno, y R^4 es hidrógeno.

[00126] En realizaciones adicionales, R es alquilo inferior, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del

grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR^5 , Z es NR^{10} , R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido, y X^- es un catión farmacéuticamente aceptable, el cual en ciertas realizaciones se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato. En una realización, R es alquilo inferior, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, R^4 y R^{10} son hidrógeno, y X^- se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato, y p-toluensulfonato. En otra realización, R es metilo, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR^5 , R^{10} es hidrógeno, y X^- se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrate, oxalate, succinate, tartrate, malate, mandelate, lactate, gluconate, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato. En aún otra realización, R es metilo, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-

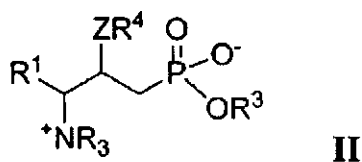
butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, R^4 y R^{10} son hidrógeno, y X^- se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilate y p-toluensulfonato. En otra realización, R es metilo, R^1 isobutilo, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y metilo, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR^5 , R^1 es hidrógeno, y X^- se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilate y p-toluensulfonato. En aún otra realización, R es metilo, R^1 isobutilo, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y metilo, R^4 y R^{10} son hidrógeno, y X^- se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato. En otra realización, R es metilo, R^1 isobutilo, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 y R^{10} son hidrógeno, y X^- se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato.

[00127] En realizaciones adicionales, R es alquilo inferior, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR^5 , Z es O, y X^- es un catión farmacéuticamente aceptable, el cual en ciertas realizaciones se selecciona del grupo que consiste

de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato. En una realización, R es alquilo inferior, R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, R⁴ es hidrógeno, Z es O, y X⁻ se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato, y p-toluensulfonato. En otra realización, R es metilo, R¹ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR⁵, Z es O, y X⁻ se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato. En aún otra realización, R es metilo, R¹ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, R⁴ es hidrógeno, Z es O, y X⁻ se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato. En otra realización, R es metilo, R¹ isobutilo, R² y

R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y metilo, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR^5 , Z es O, y X^- se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, -ulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato. En aún otra realización, R es metilo, R^1 isobutilo, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y metilo, R^4 es hidrógeno, Z es O, y X^- se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato. En otra realización, R es metilo, R^1 isobutilo, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es hidrógeno, Z es O, y X^- se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato.

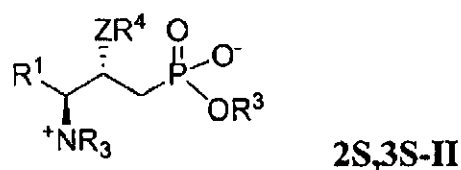
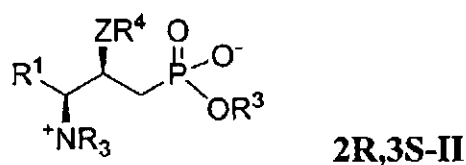
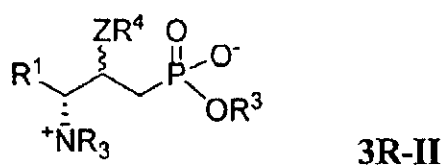
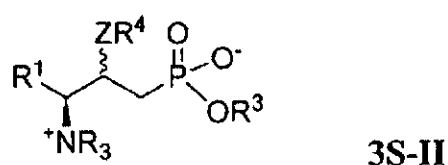
[00128] En realizaciones adicionales, los β -hidroxi- γ -aminofosfonatos y β -amino- γ -aminofosfonatos de la presente invención son compuestos zwitteriónicos de Formula II:

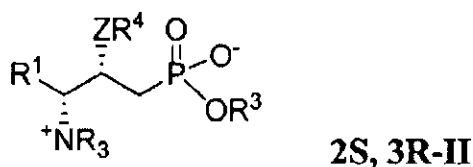
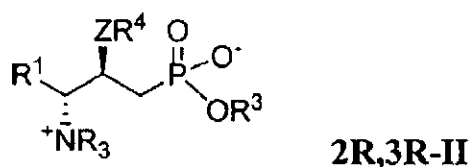


o hidratos farmacéuticamente aceptables, formas cristalinas o formas amorfas de los mismos, particularmente en donde R, R^1 , R^3 , R^4 y Z tienen los significados descritos anteriormente para la Formula I.

[00129] En una realización, un compuesto de Formula II es una mezcla de estereoisómeros, p.e., una mezcla de diastereómeros y/o enantiómeros. Así, en una realización particular, un compuesto de Formula II es una mezcla de diastereómeros. En otra realización particular, un compuesto de Formula I es una mezcla de enantiómeros. En ya otra realización, un compuesto de Formula II es un solo enantiómero.

[00130] En realizaciones adicionales, los β -hidroxi- γ -aminofosfonatos y β -amino- γ -aminofosfonatos de la presente invención son compuestos zwitteriónicos de Formulas 3 S-II; 3R-II; 2R,3S-II; 2S,3S-II; 3R,3R-II; o 2S,3R-II:





o hidratos farmacéuticamente aceptables, formas cristalinas o formas amorfas de uno cualquiera de los mismos, particularmente en donde R, R¹, R³, R⁴ y Z tienen los significados descritos anteriormente para la Formula I. En una realización, un análogo de β-hidroxi-γ-aminofosfonato o β-amino-γ-aminofosfonato es un compuesto zwitteriónico de Formula 3S-II, p.e., una mezcla diastereomérica que tiene la estereoquímica S en la posición 3. En otra realización, un análogo de β-hidroxi-γ-aminofosfonato o β-amino-γ-aminofosfonato es un compuesto zwitteriónico de Formula 3R-II, p.e., una mezcla diastereomérica que tiene la estereoquímica R en la posición 3. En otra realización, un análogo de β-hidroxi-γ-aminofosfonato o β-amino-γ-aminofosfonato es un compuesto zwitteriónico de Formula 2R,3S-II, p.e., el isómero 2R,3S. En otra realización, un análogo de β-hidroxi-γ-aminofosfonato o β-hidroxi-γ-aminofosfonato es un compuesto zwitteriónico de Formula 2S,3S-II, p.e., el isómero 2S,3S. En otra realización, un β-hidroxi-γ-aminofosfonato o análogo de β-amino-γ-aminofosfonato es un compuesto zwitteriónico de Formula 2R,3R-II, p.e., el isómero 2R,3R. En otra realización, el β-hidroxi-γ-aminofosfonato o análogo de β-amino-γ-aminofosfonato es un compuesto zwitteriónico de Formula 2S,3R-II, p.e., el isómero 2S,3R.

[00132] En ciertas realizaciones, un compuesto de Formula II, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, tiene una pureza de aproximadamente 90% o más, p.e., aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99.5% o más.

[00133] En lo que se relaciona con un compuesto de Formula II, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, p.e., un compuesto de Formulas 3S-II; 3R-II; 2R,3S-II; 2S,3S-II; 3R,3R-II o 2S,3R-II, en una realización, R es alquilo inferior. En otra realización, R es metilo.

[00134] En realizaciones adicionales, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido.

[00135] En realizaciones adicionales, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En una realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, y particularmente isobutilo.

[00136] En realizaciones adicionales, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido.

[00137] En realizaciones adicionales, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo, y arilo. En una realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo,

isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, particularmente hidrógeno o metilo, y más particularmente hidrógeno.

[00138] En realizaciones adicionales, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido y COR^5 . En una realización, R^4 es hidrógeno. En otra realización, R^4 es alquilo inferior opcionalmente sustituido. En una realización, R^4 es alquilo inferior. En aún otra realización, R^4 es COR^5 . En una realización, R^5 es alquilo inferior opcionalmente sustituido. En otra realización, R^5 es alquilo inferior, tal como metilo.

[00139] En realizaciones adicionales, Z es NR^{10} . En una realización, R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^{10} es hidrógeno.

[00140] En realizaciones adicionales, Z es O.

[00141] En realizaciones adicionales, R es alquilo inferior y R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En una realización, R es metilo y R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R es metilo y R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo. En otra realización, R es metilo y R^1 es isobutilo.

[00142] En realizaciones adicionales, R es alquilo inferior, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, y R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo

opcionalmente sustituido. En una realización, R es metilo, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, y R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo. En otra realización, R es metilo, R^1 es isobutilo, y R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o metilo, particularmente hidrógeno.

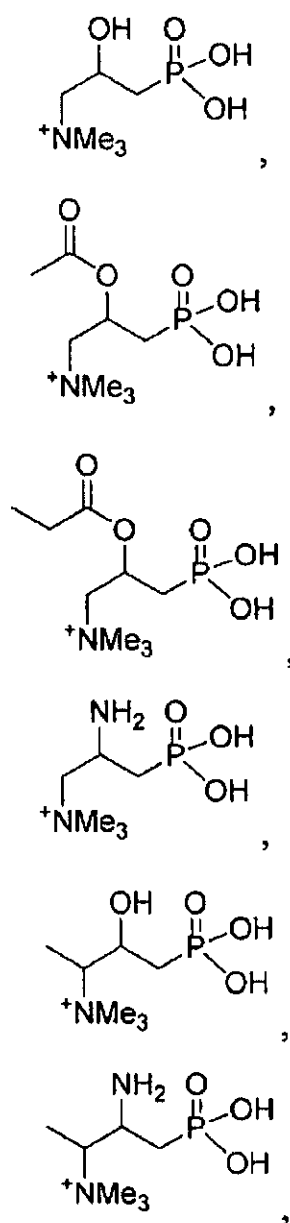
[00143] En realizaciones adicionales, R es alquilo inferior, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR^5 , Z es NR^{10} , y R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido. En una realización, R es alquilo inferior, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, Z es NR^{10} , y R^4 y R^{10} son hidrógeno. En otra realización, R es metilo, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, Z es NR^{10} , R^{10} es hidrógeno, y R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR^5 . En otra realización, R es metilo, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, y R^4 es hidrógeno. En otra realización, R es metilo, R^1 es isobutilo, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o

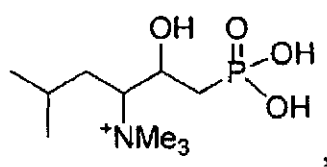
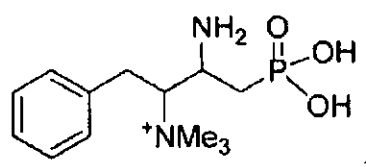
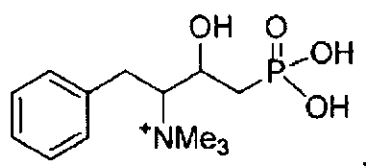
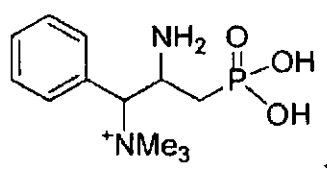
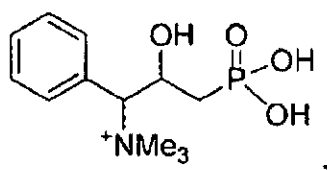
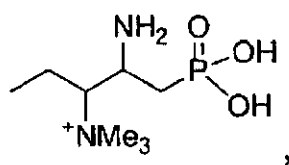
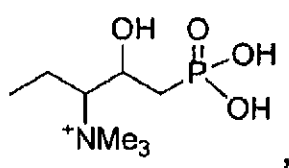
metilo, Z es NR^{10} , R^{10} es hidrógeno, y R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR^5 . En otra realización, R es metilo, R^1 es isobutilo, R^3 es hidrógeno, Z es NR^{10} , R^{10} es hidrógeno, y R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR^5 . En una realización particular, R es metilo, R^1 es isobutilo, Z es NR^{10} , y R^3 , R^4 , y R^{10} son hidrógeno.

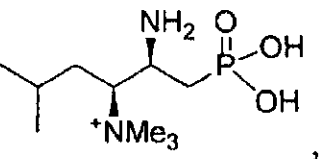
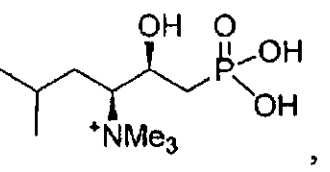
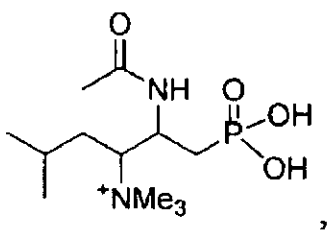
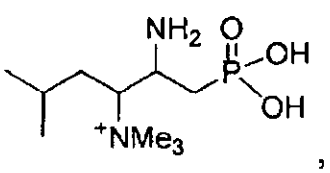
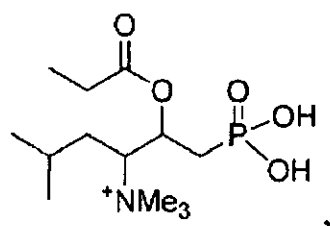
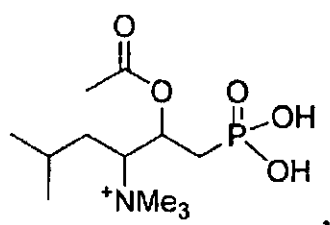
[00144] En realizaciones adicionales, R es alquilo inferior, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR^5 , y Z es O. En una realización, R es alquilo inferior, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, Z es O, y R^4 es hidrógeno. En otra realización, R es metilo, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, Z es O, y R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR^5 . En otra realización, R es metilo, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, Z es O, y R^4 es hidrógeno. En otra realización, R es metilo, R^1 es isobutilo, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o metilo, Z es O, y R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR^5 . En otra realización, R es metilo, R^1 es isobutilo, R^3 es hidrógeno, Z es O, y R^4 se

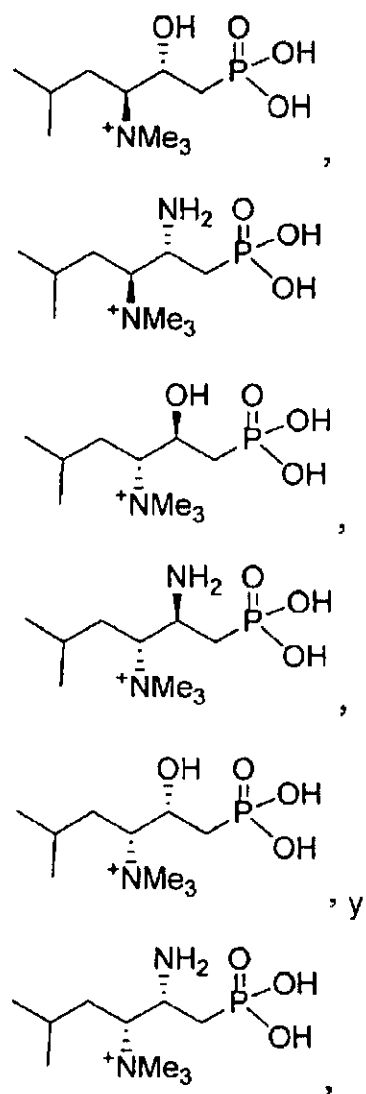
selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y COR⁵. En una realización particular, R es metilo, R¹ es isobutilo, Z es O, y R³ y R⁴ son hidrógeno.

[00145] En ciertas realizaciones de la invención, el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:



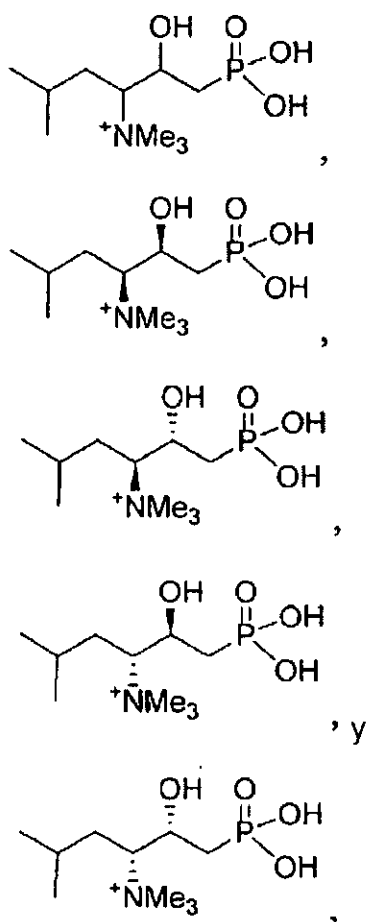






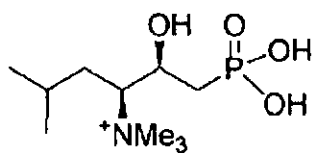
o sales farmacéuticamente aceptable, ésteres, amidas, zwitteriones u otros derivados farmacéuticamente aceptables, variantes o formas de los mismos.

[00146] En otra realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:



o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, zwitteriones u otros derivados farmacéuticamente aceptables, variantes o formas de los mismos.

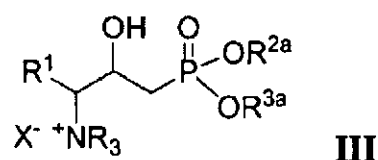
[00147] En otra realización, el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, zwitterión u otro derivado farmacéuticamente aceptable, variante o forma del mismo.

Métodos de Síntesis

[00148] En realizaciones adicionales, la presente invención también provee métodos para la preparación de un β -hidroxi- γ -aminofosfonato de Formula III:



particularmente en donde:

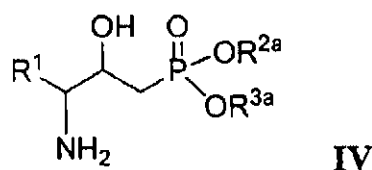
R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido; y

X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable, los métodos comprenden:

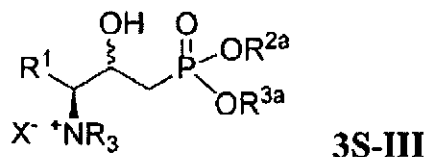
(a) la reacción de un compuesto de Formula IV



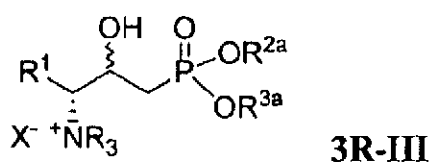
con RX, para dar un compuesto de Formula III, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo; y

(b) aislar dicho compuesto de Formula III.

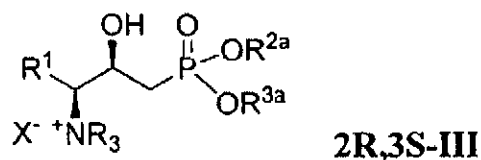
[00149] En una realización, un compuesto de Formula III es una mezcla diastereomérica que tiene la esteoquímica S en la posición 3, referida como el "isómero 3S" p.e., un compuesto de Formula 3S-III:



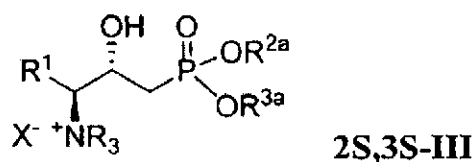
[00150] En otra realización, un compuesto de Formula III es una mezcla diastereomérica que tiene la esteoquímica R en la posición 3, referida como el "isómero R", p.e., un compuesto de Formula 3R-III:



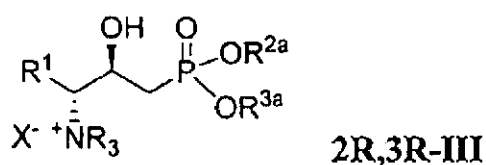
[00151] En otra realización, un compuesto de Formula III está en la forma isomérica 2R,3S, p.e., un compuesto de Formula 2R,3S-III:



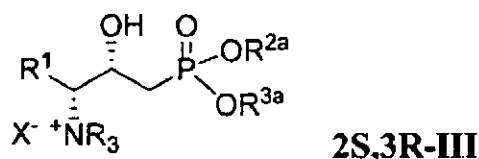
[00152] En otra realización, un compuesto de Formula III está en la forma isomérica 2S,3S, p.e., un compuesto de Formula 2S,3S-III:



[00153] En otra realización, un compuesto de Formula III está en la forma isomérica 2R,3R, p.e., un compuesto de Formula 2R,3R-III:



[00154] En otra realización, un compuesto de Formula III está en la forma isomérica 2S,3R, p.e., un compuesto de Formula 2R,3R-III.



[00155] En una realización, particularmente en lo que se relaciona con un compuesto de Formula III, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, RX es haluro de alquilo inferior. En otra realización, RX es un yoduro de alquilo inferior. En aún otra realización, RX es metil yoduro. En ciertas realizaciones, aproximadamente se usa un exceso de 3 veces o más de RX en la reacción entre un compuesto de Formula IV y RX, p.e., aproximadamente un exceso de 4 veces, aproximadamente de 5 veces, aproximadamente de 6 veces, aproximadamente de 7 veces, aproximadamente de 8 veces, aproximadamente de 9 veces o aproximadamente de 10 veces o más.

[00156] En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la cual puede ser, por ejemplo, carbonato de potasio.

[00157] En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo en un solvente seleccionado del grupo que consiste de alcohol C₁-C₄ (p.e., metanol), tetrahidrofurano, acetonitrilo y diclorometano.

[00158] En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C, tal como una temperatura de aproximadamente 37°C a aproximadamente 42°C.

[00159] En realizaciones adicionales, la mezcla de reacción es filtrada y el solvente es removido por evaporación para dar un compuesto de Formula III.

[00160] En otra realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, incluyendo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, y particularmente isobutilo.

[00161] En realizaciones adicionales, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo, incluyendo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, y particularmente metilo.

[00162] El progreso de la reacción entre un compuesto de Formula IV, o estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos, y RX puede ser monitoreado por métodos analíticos conocidos en la técnica tales como TLC, LC, LC/MS, HPLC, RMN, etc., de acuerdo con protocolos de rutina que serán familiares para los expertos en la técnica. Un compuesto de Formula III, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo puede ser aislado y purificado por cualquier medio conocido en la técnica tal como cromatografía de columna de fase normal y fase reversa (p.e., cromatografía de columna sobre gel de sílice o HPLC de fase reversa), cristalización, extracción, etc., de acuerdo con protocolos de rutina que serán familiares para los expertos en la

técnica. El producto así asilado puede ser sometido a purificación adicional (p.e., recristalización) hasta que se logre el nivel de pureza deseado. Así, en ciertas realizaciones, los compuestos de Formula III, o los estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros de los mismos, tienen una pureza de aproximadamente 90% o más, p.e., aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99.5% o más. En tales realizaciones, el nivel de pureza puede ser determinado mediante cualquier técnica analítica adecuada, p.e., RMN, LC, HPLC, etc., de acuerdo con protocolos que serán familiares para los expertos.

[00163] En realizaciones adicionales, la presente invención también provee métodos para separar los estereoisómeros, p.e., diastereómeros, de un compuesto de Formula III. Así, en ciertas realizaciones, la presente invención provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula 2S,3S-III a partir de un compuesto de Formula 3S-III, por ejemplo, que comprende aislar un compuesto de Formula 2S,3S-III, p.e., el isómero 2S,3S, que es sustancialmente libre de un compuesto de Formula 2R,3S-III, p.e., el isómero 2R,3S. En realizaciones adicionales, la invención provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula 2R,3S-III a partir de un compuesto de Formula 3S-III, por ejemplo, que comprende aislar un compuesto de Formula 2R,3S-III que es sustancialmente libre de un compuesto de Formula 2S,3S-III. En realizaciones adicionales, la invención provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula 2R,3R-III a partir de un compuesto de Formula 3R-III, por ejemplo, que comprende aislar un compuesto de Formula 2R,3R-III, p.e., el isómero 2R,3R, que es sustancialmente libre de un compuesto de Formula 2S,3R-III, p.e., el isómero 2S,3R. En realizaciones adicionales, la invención provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula 2S,3R-III a partir de un compuesto de Formula 3R-III, por ejemplo,

que comprende aislar un compuesto de Formula 2S,3R-III que es sustancialmente libre de un compuesto de Formula 2R,3R-III.

[00164] De acuerdo con este aspecto de la invención, los diastereómeros de un compuesto de Formulas 3S-III o 3R-III puede ser aislado mediante cualquier técnica de separación adecuada conocida en la técnica de síntesis química, p.e., cromatografía o cristalización, descrita en mayor detalle más adelante. En una realización, los diastereómeros son aislados mediante cromatografía, p.e., cromatografía de fase reversa. En otra realización, los diastereómeros son aislados mediante cristalización.

[00165] En una realización, un compuesto de Formula 2R,3S-III es aislado con un exceso diastereomérico de aproximadamente 90% o más, p.e., aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99% o más. En otra realización, un compuesto de Formula 2S,3S-III es aislado con un exceso diastereomérico de aproximadamente 90% o más, p.e., aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99% o más. En aún otra realización, un compuesto de Formula 2R,3R-III es aislado con un exceso diastereomérico de aproximadamente 90% o más, p.e., aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99% o más. En aún otra realización, un compuesto de Formula 2S,3R-III es aislado con un exceso diastereomérico de aproximadamente 90% o más, p.e., aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%,

aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99% o más. En tales realizaciones, el nivel de exceso diastereomérico puede ser determinado por cualquier técnica analítica adecuada, p.e., RMN, LC, HPLC, etc., de acuerdo con los protocolos que serán familiares para los expertos en la técnica.

[00166] En una realización particular de acuerdo con este aspecto de la invención, los diastereómeros de un compuesto de Formulas 3S-III o 3R-III son separados mediante cristalización. En una realización, la cristalización comprende:

- (a) disolver un compuesto de Formulas 3S-III o 3R-III en un solvente o sistema solvente, p.e., una mezcla de solventes, p.e., metanol/agua, etanol/agua, tetrahidrofurano/agua, acetonitrilo/agua, etc., para dar una solución;
- (b) permitir que ocurra precipitación formando así un precipitado; y
- (c) separar el producto cristalino en dicho precipitado de la solución.

[00167] En ciertas realizaciones, la solución es una solución homogénea, p.e., el compuesto de Formulas 3S-III o 3R-III se disuelve completamente. En ciertas realizaciones, el solvente o sistema solvente se selecciona del grupo que consiste de diclorometano, metanol, metanol/agua, etanol, etanol/agua, isopropanol, isopropanol/agua, tetrahidrofurano, tetrahidrofurano/agua, acetonitrilo y acetonitrilo/agua.

[00168] En otras realizaciones de la invención, la precipitación del producto deseado, p.e., un compuesto de Formulas 2R,3S-III, 2S,3S-III, 3R,3R-III o 2S,3R-III, es inducida agregando un anti-solvente a dicha solución. En ciertas realizaciones, el anti-solvente se selecciona del grupo que consiste de

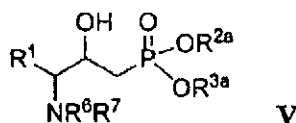
hexano, etil acetato, acetona, metil etil cetona, y metil t-butil éter, y particularmente etil acetato.

[00169] En realizaciones adicionales, la precipitación del producto durante la cristalización es inducida enfriando la solución, por ejemplo hasta aproximadamente 10°C, hasta aproximadamente 5°C, o hasta aproximadamente 0°C. En ciertas realizaciones, la solución es calentada antes, durante o después de la adición del anti-solvente.

[00170] En ciertas realizaciones adicionales, el producto cristalino es aislado mediante filtración.

[00171] La presente invención también provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula IV, los métodos comprenden:

(a) remover R⁶, o remover R⁶ y R⁷, de un compuesto de Formula V



particularmente en donde:

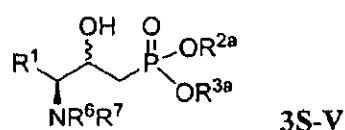
R⁶ es un grupo protector de amina; y

R⁷ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un grupo protector de amina, o R⁶ y R⁷ tomados juntos representan un grupo protector de amina; y R¹, R^{2a} y R^{3a} tienen los significados descritos anteriormente para la Formula III, para dar un compuesto de Formula IV, o estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo; y

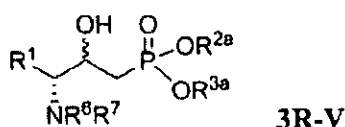
(b) aislar dicho compuesto de Formula IV; o

(c) usar dicho compuesto de Formula IV en la siguiente reacción sin aislamiento.

[00172] En una realización, un compuesto de Formula V es una mezcla diastereomérica que tiene la estereoquímica S en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3S-V:



[00173] En otra realización, un compuesto de Formula V es una mezcla diastereomérica que tiene la estereoquímica R en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3R-V:



[00174] En lo que se relaciona con un compuesto de Formula V, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, en ciertas realizaciones, $-NR^6R^7$ representa una amina mono-protegida, p.e., R^6 es un grupo protector de amina, y R^7 es hidrógeno. En una realización, R^6 se selecciona del grupo que consiste de carbobenciloxi y ter-butiloxycarbonilo, p.e., $-NR^6R^7$ es $-N(H)CBz$ o $-N(H)BoC$. En otra realización, $-NR^6R^7$ representa una amina di-protegida en donde R^6 y R^7 son cada uno independientemente un grupo protector de amina. En aún otra realización, R^6 se selecciona del grupo que consiste de carbobenciloxi y ter-butiloxycarbonilo, y R^7 es bencilo, p.e., $-NR^6R^7$ es $-N(Cbz)Bn$ o $-N(Boc)Bn$. En realizaciones adicionales, $-NR^6R^7$ representa una amina di-protegida en donde R^6 y R^7 tomados juntos representan un grupo protector de amina tal com un grupo ftalamida.

[00175] En una realización particular, R^6 y R^7 son bencilo, p.e., $-NR^6R^7$ es $-NBn_2$.

[00176] En una realización, los grupos bencilo son removidos, p.e., la amina es desprotegida para dar $-NH_2$, por ejemplo, bajo una atmósfera de gas hidrógeno usando paladio sobre carbono como el catalizador. En tal realización, la desprotección se lleva a cabo en un solvente seleccionado del grupo que consiste de alcohol C_1-C_4 (p.e., metanol), tetrahidrofurano, acetonitrilo y diclorometano. En ciertas realizaciones, la desprotección se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente $20^\circ C$ a aproximadamente $50^\circ C$, p.e., aproximadamente $37^\circ C$ a aproximadamente $42^\circ C$.

[00177] En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción es filtrada a través de un tapón de celita y el(los) solvente(s) son removidos mediante evaporación. En otras realizaciones, sin embargo, un compuesto de Formula IV se usa en el siguiente paso sintético sin purificación adicional.

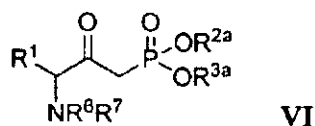
[00178] En ciertas realizaciones de acuerdo con este aspecto de la invención, R^1 es un compuesto de Formula V, o un estereoisómero o mezcla o estereoisómeros del mismo, se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, y particularmente isobutilo. En realizaciones adicionales, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo, incluyendo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,

isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo. En ciertas realizaciones, R^2 y R^3 son metilo.

[00179] El progreso de la remoción, p.e., desprotección, del grupo R^6 , o grupos R^6 y R^7 , de un compuesto de Formula V para dar un compuesto de Formula IV puede ser monitoreado mediante métodos analíticos conocidos en la técnica tales como TLC, LC, LC/MS, HPLC, RMN, etc., de acuerdo con protocolos de rutina que serán familiares para los expertos en la técnica. Un compuesto de Formula IV, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, puede ser aislado y purificado por cualquier medio conocido en la técnica tal como cromatografía de columna normal y de fase reversa (p.e., cromatografía de columna sobre gel de sílice o HPLC de fase reversa), cristalización, extracción, etc., de acuerdo con protocolos de rutina que serán familiares para los expertos en la técnica. El producto así aislado puede ser sometido opcionalmente a purificación adicional (p.e., recristalización) hasta que se alcance el nivel de pureza deseado. Así, en ciertas realizaciones de la invención, un compuesto de Formula IV, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, tiene una pureza de aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99.5% o más. En tales realizaciones, el nivel de pureza puede ser determinado mediante cualquier técnica analítica adecuada, p.e., RMN, LC, HPLC, etc., de acuerdo con protocolos que serán familiares para el experto en la técnica.

[00180] La presente invención también provee métodos para la preparación de β -hidroxi- γ -aminofosfonatos de Formula V, los métodos comprenden:

(a) reducir un β -keto- γ -aminofosfonato de Formula VI:

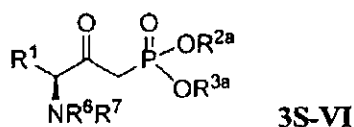


particularmente en donde R^1 , R^{2a} y R^{3a} tienen los significados descritos anteriormente para la Formula III, y R^6 y R^7 tienen los significados descritos anteriormente para la Formula V, para dar un compuesto de Formula V, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo; y

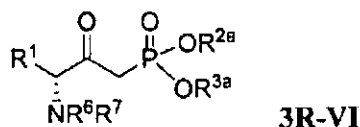
(b) aislar dicho compuesto de Formula V; o

(c) usar dicho compuesto de Formula V en la siguiente reacción sin aislamiento.

[00181] En una realización, un compuesto de Formula VI tienen la estereoquímica S en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3S-VI:



[00182] En otra realización, un compuesto de Formula VI tiene la estereoquímica R en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3R-VI:



[00183] En lo que se relaciona con un compuesto de Formula VI, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, en ciertas realizaciones, el grupo oxo, p.e., $C=O$, de un compuesto de Formula VI es

reducido usando un agente reductor de borohidruro. En una realización, el agente reductor de borohidruro es borohidruro de sodio.

[00184] En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo en un sistema solvente que comprende un alcohol C_1-C_4 (p.e., metanol) y tetrahidrofurano. En una realización, el sistema solvente comprende aproximadamente 5% a aproximadamente 15% de tetrahidrofurano en metanol (v/v). En otra realización, el sistema solvente comprende aproximadamente 10% de tetrahidrofurano y aproximadamente 90% de metanol (v/v).

[00185] En realizaciones adicionales, la reducción se realiza a una temperatura de aproximadamente -30°C hasta aproximadamente 20°C , y particularmente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 5°C .

[00186] En ciertas realizaciones de acuerdo con este aspecto de la invención, el compuesto de Formula V se usa en la siguiente reacción sin purificación.

[00187] En ciertas realizaciones de acuerdo con este aspecto de la invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En una realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, y particularmente isobutilo.

[00188] En realizaciones adicionales, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo. En una realización, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-

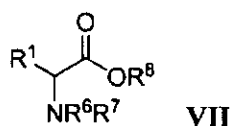
butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo. En otra realización, R^2 y R^3 son metilo. En aún otra realización, R^6 y R^7 son bencilo.

[00189] El progreso de la reducción de un β -ceto- γ -aminofosfonato de Formula VI a un β -hidroxi- γ -aminofosfonato de Formula V puede ser monitoreado mediante métodos analíticos conocidos en la técnica tales como TLC, LC, LC/MS, HPLC, RMN, etc., de acuerdo con protocolos de rutina que serán familiares para los expertos en la técnica. Un compuesto de Formula V, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, puede ser aislado y purificado por cualquier medio conocido en la técnica tal como cromatografía de columna normal y de fase reversa (p.e., cromatografía de columna sobre gel de sílice o HPLC de fase reversa), cristalización, extracción, etc., de acuerdo con protocolos de rutina que serán familiares para los expertos en la técnica. El producto así aislado puede ser opcionalmente sometido a purificación adicional (p.e., recristalización) hasta lograr el nivel de pureza deseado. Así, en ciertas realizaciones de la invención, un compuesto de Formula V tiene una pureza de aproximadamente 90% o más, p.e., aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99% o más. En tales realizaciones, el nivel de pureza puede ser determinado mediante cualquier técnica analítica adecuada, p.e., RMN, LC, HPLC, etc., de acuerdo con protocolos que serán familiares para el experto.

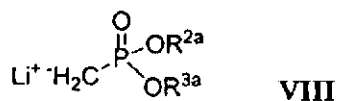
[00190] Alternativamente, un compuesto de Formula V se puede usar en una transformación química posterior sin purificación adicional.

[00191] La presente invención también provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula VI, los métodos comprenden:

(a) condensar un compuesto de Formula VII:



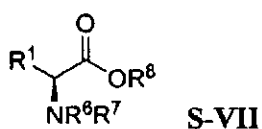
con un compuesto de Formula VIII:



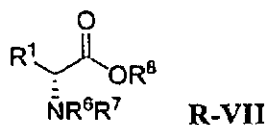
particularmente en donde R^1 , R^{2a} y R^{3a} tienen los significados descritos anteriormente para la Formula III, R^6 y R^7 tienen los significados descritos anteriormente para la Formula V, y R^8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, para dar un compuesto de Formula VI, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo; y

- (b) aislar dicho compuesto de Formula VI; o
- (c) usar dicho compuesto de Formula VI en la siguiente reacción sin aislamiento.

[00192] En una realización, un compuesto de Formula VII es el isómero S, p.e., un compuesto de Formula S-VII:



[00193] En otra realización, un compuesto de Formula VII es el isómero R, p.e., un compuesto de Formula R-VII:



[00194] En lo que se refiere a un compuesto de Formula VII, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, en ciertas realizaciones, la condensación con un compuesto de Formula VIII se realiza en un solvente orgánico inerte. En una realización, el solvente orgánico inerte es tetrahidrofurano.

[00195] En realizaciones adicionales, la condensación se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente -78°C a aproximadamente -20°C , particularmente a aproximadamente -50°C .

[00196] En ciertas realizaciones de acuerdo con este aspecto de la invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En aún otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, y particularmente isobutilo.

[00197] En realizaciones adicionales, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo. En otra realización, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopentilo, bencilo, y fenilo. En aún otra realización, R^2 y R^3 son metilo.

[00198] En realizaciones adicionales, R^6 , R^7 y R^8 son bencilo.

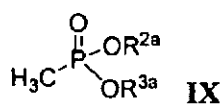
[00199] El progreso de la condensación de un compuesto de Formula VII con un compuesto de Formula VIII puede ser monitoreado mediante métodos analíticos conocidos en la técnica, tales como TLC, LC, LC/MS, HPLC, RMN, etc., de acuerdo con protocolos de rutina que serán familiares para los expertos

en la técnica. Un compuesto de Formula VI, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, puede ser aislado y purificado por cualquier medio conocido en la técnica tal como cromatografía de columna normal y de fase reversa (p.e., cromatografía de columna sobre gel de sílice o HPLC de fase reversa), cristalización, extracción, etc., de acuerdo con protocolos de rutina que serán familiares para los expertos en la técnica. El producto así aislado puede ser opcionalmente sometido a purificación adicional (p.e., recristalización) hasta lograr el nivel de pureza deseado. Así, en ciertas realizaciones de la invención, un compuesto de Formula VI, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, tiene una pureza de aproximadamente 90% o más, p.e., aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99 o más. En tales realizaciones, el nivel de pureza puede ser determinado mediante cualquier técnica analítica adecuada, p.e., RMN, LC, HPLC, etc., de acuerdo con protocolos que serán familiares para el experto.

[00200] Alternativamente, un compuesto de Formula VI se puede usar en una transformación química posterior sin purificación adicional.

[00201] La presente invención también provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula VIII, los métodos comprenden:

(a) condensar un compuesto de Formula IX:



con LiR^9 , particularmente en donde R^{2a} y R^{3a} tienen los significados descritos anteriormente para la Formula III y R^9 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior y arilo, para dar un compuesto de Formula VIII; y

- (b) aislar dicho compuesto de Formula VIII; o
- (c) usar dicho compuesto de Formula VIII sin aislamiento.

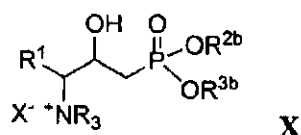
[00202] En una realización de acuerdo con este aspecto de la invención, R^{2a} y R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo inferior, y aralquilo. En otra realización, R^{2a} y R^{3a} son alquilo inferior, particularmente metilo. En una realización, R^9 es alquilo inferior, particularmente n-butilo (p.e., en esa realización particular, LiR^9 es n-butil litio).

[00203] En ciertas realizaciones, la condensación se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte tal como tetrahidrofurano.

[00204] En ciertas realizaciones, la condensación se lleva a cabo a temperatura que varía de aproximadamente $-78^{\circ}C$ a aproximadamente $-20^{\circ}C$, más particularmente a aproximadamente $-60^{\circ}C$ a aproximadamente $-30^{\circ}C$, aún más particularmente a aproximadamente $-60^{\circ}C$ a aproximadamente $-50^{\circ}C$, y aún más particularmente a aproximadamente $-50^{\circ}C$.

[00205] El progreso de la condensación de un compuesto de Formula IX con LiR^9 puede ser monitoreado mediante métodos analíticos conocidos en la técnica, tales como TLC, LC, LC/MS, HPLC, RMN, etc., de acuerdo con protocolos de rutina que serán familiares para los expertos en la técnica. Un compuesto de Formula VIII se usa típicamente *in situ* sin aislamiento o purificación.

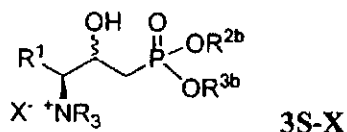
[00206] La presente invención también provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula X:



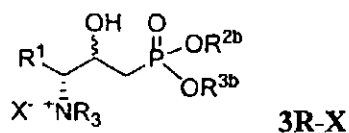
particularmente en donde R y R¹ tienen los significados descritos anteriormente para la Formula III, R^{2b} y R^{3b} are seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y catión monovalente farmacéuticamente aceptable; o tomados juntos R^{2b} y R^{3b} representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable; o X⁻ y R² están ausentes (p.e., un compuesto de Formula X es un zwitterión), el método comprende:

- (a) remover R^{2a} y R^{3a} de un compuesto de Formula III, para dar un compuesto de Formula X, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo; y
- (b) aislar dicho compuesto de Formula X.

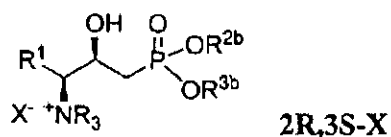
[00207] En tal realización, un compuesto de Formula X es una mezcla diastereomérica que tiene la estereoquímica S en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3S-X:



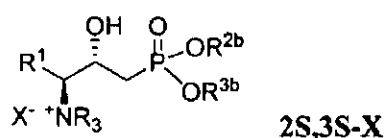
[00208] En otra realización, un compuesto de Formula X es una mezcla diastereomérica que tiene la estereoquímica R en la posición 3, p.e., un compuesto de Formula 3R-X:



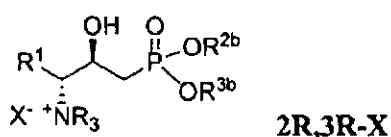
[00209] En otra realización, un compuesto de Formula X es el isómero 2R,3S, p.e., un compuesto de Formula 2R,3S-X:



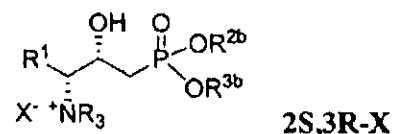
[00210] En otra realización, un compuesto de Formula X es el isómero 2S,3S, p.e., un compuesto de Formula 2S,3S-X:



[00211] En otra realización, un compuesto de Formula X es el isómero 2R,3R, p.e., un compuesto de Formula 2R,3R-X:



[00212] En otra realización, un compuesto de Formula X es el isómero 2S, 3R, p.e., un compuesto de Formula 2S,3R-X:



[00213] En lo que se relaciona con un compuesto de Formula X, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, en ciertas realizaciones, R es alquilo inferior, particularmente metilo. En realizaciones adicionales, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido, particularmente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo. En

aún otra realización, R^1 es isobutilo. En realizaciones adicionales, R^{2b} y R^{3b} son hidrógeno.

[00214] En ciertas realizaciones de acuerdo con este aspecto de la invención, R^{2b} y R^{3b} son cada uno un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a Na^+ y K^+ .

[00215] En otra realización, R^{2b} y R^{3b} tomados juntos representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a Mg^{2+} y Ca^{2+} .

[00216] En otra realización, X^- y R^2 están ausentes y el compuesto de Formula X, o estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, es un zwitterión.

[00217] En realizaciones adicionales, R^{2a} y R^{3a} de un compuesto de Formula III, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, son bencilo. En ciertas realizaciones, los grupos bencilo son removidos bajo una atmósfera de gas hidrógeno, y paladio sobre carbono como el catalizador. En una realización, los grupos bencilo son removidos en un solvente seleccionado del grupo que consiste de alcohol C_1 - C_4 (p.e., metanol), tetrahidrofurano, acetonitrilo y diclorometano.

[00218] En realizaciones adicionales, los grupos bencilo son reovidos a temperature de aproximadamente $20^{\circ}C$ a aproximadamente $50^{\circ}C$, p.e., de aproximadamente $37^{\circ}C$ a aproximadamente $42^{\circ}C$.

[00219] En realizaciones adicionales, la mezcla de reacción es filtrada a través de un tapón de celita y el(los) solvente(s) son removidos por

evaporación para dar un compuesto de Formula X, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo en donde R^{2b} y R^{3b} son hidrógeno.

[00220] En realizaciones adicionales, R^{2a} y R^{3a} de un compuesto de Formula III, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, son metilo. En ciertas realizaciones, los grupos metilo son removidos usando bromo trimetilsilano. En una realización, los grupos metilo son removidos en un solvente seleccionado del grupo que consiste de tetrahidrofurano y diclorometano.

[00221] En realizaciones adicionales, los grupos metilo son removidos a temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C , p.e., de aproximadamente 37°C a aproximadamente 42°C .

[00222] En realizaciones adicionales, los solventes son removidos mediante evaporación. En realizaciones adicionales, la mezcla de reacción se disuelve en agua.

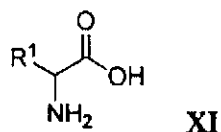
[00223] En realizaciones adicionales, la mezcla de reacción es filtrada y el(los) solvente(s) son removidos mediante evaporación para dar un compuesto de Formula X, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, en donde R^{2b} y R^{3b} son hidrógeno.

[00224] El progreso de la remoción de los grupos R^{2a} y R^{3a} de un compuesto de Formula III para dar un compuesto de Formula X puede ser monitoreado mediante métodos analíticos conocidos en la técnica tales como TLC, LC, LC/MS, HPLC, RMN, etc., de acuerdo con protocolos de rutina que serán familiares para los expertos en la técnica. Un compuesto de Formula X, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, puede ser aislado y purificado por cualquier medio conocido en la técnica, tal como cromatografía

de columna normal y de fase reversa (p.e., cromatografía de columna sobre gel de sílice o HPLC de fase reversa), cristalización, extracción, etc., de acuerdo con protocolos de rutina que serán familiares para los expertos en la técnica. El producto así aislado puede ser opcionalmente sometido a purificación adicional (p.e., recristalización) hasta lograr el nivel de pureza deseado. Así, en ciertas realizaciones de la invención, un compuesto de Formula X, o estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, tiene una pureza de aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99.5% o más. En tales realizaciones, el nivel de pureza puede ser determinado por cualquier técnica analítica adecuada, p.e., RMN, LC, HPLC, etc., de acuerdo con protocolos que serán familiares para el experto.

[00225] En realizaciones adicionales, la invención provee métodos para la preparación de un compuesto de Formula VII, el método comprende:

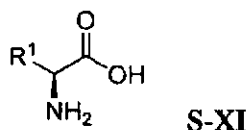
- (a) proteger la amina de un amino ácido de Formula XI; y
- (b) esterificar el ácido carboxílico de un amino ácido de Formula XI:



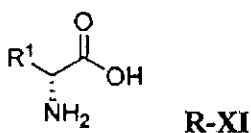
para dar un compuesto de Formula VII, particularmente en donde R¹ tiene el significado descrito anteriormente para la Formula III; y

- (c) aislar dicho compuesto de Formula VII; o
- (d) usar dicho compuesto de Formula VII en la siguiente reacción sin aislamiento.

[00226] En una realización, el compuesto de Formula XI es el isómero S que tiene la Formula S-XI:



[00227] En otra realización, el compuesto de Formula XI es el isómero R que tiene la Formula R-XI:

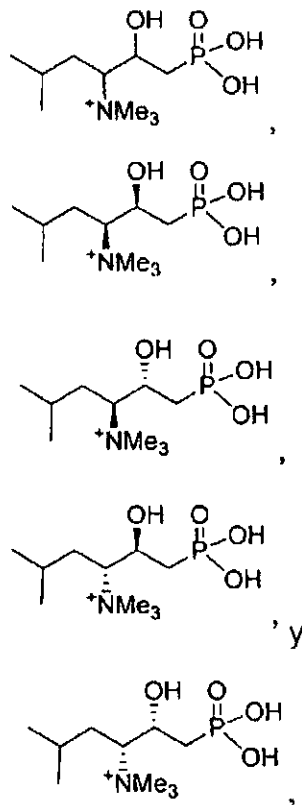


[00228] En ciertas realizaciones, la protección y esterificación de un compuesto de Formula XI se realizan simultáneamente mediante condensación con un haluro de bencilo. En una realización, se usa en la condensación aproximadamente un exceso de 3 veces o más (p.e., aproximadamente un exceso de 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces o más) de un haluro de bencilo, tal como bromuro de bencilo. En ciertas realizaciones, la condensación con un haluro de bencilo se lleva a cabo en un sistema solvente seleccionado del grupo que consiste de un alcohol C₁-C₄-alcohol/agua o acetonitrilo/agua. En una realización, el alcohol C₁-C₄ es metanol. En una realización adicional, el sistema solvente comprende aproximadamente 5% a aproximadamente 50% del solvente en agua. En realizaciones adicionales, la condensación con un haluro de bencilo se realiza en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio.

[00229] En ciertos aspectos de la presente invención, los compuestos de Formula I y II, o estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de los mismos, inhiben las carnitina aciltransferasas. Por lo tanto, la presente invención contempla que tales compuestos serán agentes terapéuticos útiles, p.e.,

agentes anticolesterémicos, hipolipidémicos, antidiabéticos o antiobesidad. Así, la presente invención provee compuestos, composiciones y métodos para uso en pacientes, particularmente mamíferos tales como humanos, que tienen enfermedades, condiciones o trastornos ligados a desórdenes del metabolismo de ácido graso.

[00230] Así, en ciertas realizaciones de la invención, el compuesto de Formula I se selecciona del grupo que consiste de:



o sales farmacéuticamente aceptable, ésteres, amidas o zwitteriones u otros derivados farmacéuticamente aceptables, variantes o formas de los mismos.

[00231] En realizaciones adicionales, los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención se usan en los métodos proporcionados por la invención para tratar células, tejidos, órganos, sistemas de órganos

enfermos, o condiciones patológicas, trastornos, y/o estados de enfermedad en pacientes (p.e., un sujeto mamífero que incluye, pero no se limita a, humanos y animales veterinarios). En este aspecto, varias condiciones patológicas y/o estados de enfermedad son susceptibles al tratamiento, mejora o prevención usando los métodos y composiciones proporcionadas por la presente invención.

[00232] En ciertas realizaciones, la condición patológica y/o estado de enfermedad que es susceptible a tratamiento, mejora o prevención usando los métodos y composiciones presentes es una que está ligada con trastornos del metabolismo de ácido graso. En otras realizaciones, las condiciones patológicas y/o estados de enfermedad que son susceptibles a tratamiento, mejora o prevención usando los métodos y composiciones presentes incluye, pero no se limitan a, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, trastornos cardíacos, p.e., disfunción miocárdica, anemia renal, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus no insulino dependiente y obesidad. Los métodos de acuerdo con tales aspectos de la invención incluyen, por ejemplo, (a) identificar un paciente que sufre de, está afligido o predispuesto a una condición, trastorno o estado de enfermedad asociado con trastornos del metabolismo de ácido graso (incluyendo, pero sin limitarse a las condiciones, trastornos y estados de enfermedad anotados anteriormente); y (b) administrar a dicho paciente uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención en una cantidad efectiva para tratar, mejorar y/o prevenir la aparición, efectos, síntomas y/o progresión de la enfermedad, condición o trastorno en el paciente. De acuerdo con tales ciertos aspectos de la invención, la(s) forma(s) de dosis aproximadas, modo(s) de administración, cantidades de dosificación y régimen(es) de dosificación para uso en estos métodos incluye aquellas aquí descritas, aunque formas de dosificación, modos de administración, cantidades de dosificación y regímenes de dosis adecuados adicionales serán familiares para los expertos en las técnicas relevantes y/o pueden ser determinados

empíricamente por el profesional químico usando métodos de rutina conocidos por el experto con base en la guía aquí proporcionada y en vista de la información que está fácilmente disponible en la técnica.

[00233] Las composiciones dentro del alcance de la presente invención incluyen todas las composiciones en donde uno o más de los compuestos de la presente invención están contenidos en una cantidad que es efectiva para lograr su uso previsto. Aunque las necesidades individuales varían, la determinación de los rangos óptimos de las cantidades efectivas de cada component está dentro de la habilidad de los expertos en la técnica. Típicamente, los compuestos pueden ser administrados a mamíferos, p.e. humans, oralmente a una dosis de aproximadamente 0.0025 a aproximadamente 50 mg/kg, o una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo. Por ejemplo, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 25 mg/kg pueden ser administrados oralmente para tratar, mejorar o prevenir tales trastornos. Para inyección intramuscular, la dosis es generalmente de aproximadamente la mitad de la dosis oral, por ejemplo, una dosis intramuscular adecuada sería de aproximadamente 0.0025 a aproximadamente 25 mg/kg, p.e., de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 mg/kg.

[00234] Las composiciones con el alcance de la presente invención incluyen también todas las composiciones en donde uno o más de los compuestos de la presente invención están combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales (p.e., anticolesterolémicos, anticoagulantes, fármacos anti-obesidad o anti-diabéticos) en cantidades terapéuticamente efectivas. Adicionalmente a los agentes activos (p.e., uno o más compuestos de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales), tales composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más pharmaceutical excipientes bien conocidos en las técnicas relevantes. Típicamente, tales

composiciones son administradas oralmente. Las cantidades óptimas de cada agente activo en la composición pueden ser determinadas por el médico clínico usando métodos de rutina conocidos por los expertos, con base en la guía aquí proporcionada, y en vista de la información que está fácilmente disponible en la técnica.

[00235] La dosis oral unitaria puede comprende de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1000 mg, p.e., aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg del compuesto. La dosis unitaria puede ser administrada una o más veces al día como una o más tabletas o cápsulas que contienen cada una de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10, convenientemente aproximadamente 0.25 a 50 mg del compuesto o sus solvatos.

[00236] En una formulación tópica, el compuesto puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.01 a 100 mg por gramo de vehículo. En una realización, el compuesto está presente a una concentración de aproximadamente 0.07-1.0 mg/ml, p.e., aproximadamente 0.1-0.5 mg/ml, p.e., aproximadamente 0.4 mg/ml.

[00237] En adición a la administración del compuesto como un químico sin procesar, los compuestos de la invención puede ser administrado como parte de una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la invención y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptable adecuados, tales como uno o más excipientes o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparaciones que pueden ser usadas farmacéuticamente. Preferiblemente, tales composiciones farmacéuticas contienen de aproximadamente 0.01 a 99 por ciento, p.e., de aproximadamente 0.25 a 75 por ciento de compuesto(s) activo(s), junto con excipiente(s), particularmente aquellas composiciones que pueden ser administradas

oralmente o tópicamente, y que se pueden usar para el tipo de administración preferido, tales como tabletas, grageas, trociscos de liberación lenta y cápsulas, enjuagues y lavados bucales, geles, suspensiones líquidas, y también preparaciones que pueden ser administradas rectalmente, tales como supositorios, así como soluciones adecuadas para administración mediante administración parenteral, p.e., mediante infusión intravenosa, inyección intramuscular o subcutánea.

[00238] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas a cualquier paciente que pueda experimentar los efectos benéficos de los compuestos y/o composiciones de la invención. Los más importantes entre estos pacientes son humanos, aunque la invención no pretende ser tan limitada. Otros pacientes incluyen animales veterinarios (vacas, ovejas, cerdos, caballos, perros, gatos y similares).

[00239] Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administrados por cualquier medio que logre su propósito previsto. Por ejemplo, la administración puede ser por rutas parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, transdérmica, bucal, sublingual, intratecal, intracraneal, intranasal, ocular, pulmonar (p.e., mediante inhalación) o tópica. Alternativamente, o concurrentemente, la administración puede ser mediante la ruta oral. La dosificación administrada dependerá de la edad, salud, y peso del recipiente, tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, frecuencia del tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado.

[00240] Las composiciones farmacéuticas orales adecuadas de la presente invención son fabricadas de una manera que es en sí bien conocida en la técnica, por ejemplo, mediante procesos de mezclado convencional, granulado, preparación de grageas, disolución, o liofilización. Así, las preparaciones farmacéuticas sólidas para uso oral pueden ser obtenidas

combinando uno o más de los compuestos de la invención y opcionalmente, uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales, con uno o más excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, luego agregando auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener tabletas o núcleos de grageas.

[00241] Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como sacáridos, por ejemplo lactosa, sacarosa, fructosa y similares; alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, o xilitol y similares; preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato de calcio; así como aglutinantes tales como pasta de almidón, usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinil pirrolidona. Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes tales como los almidones mencionados anteriormente, y también carboximetil-almidón, polivinil pirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal alginato de sodio. Los auxiliares son, sobretodo, agentes reguladores de flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tal como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o poli(etilen glicol). Los núcleos de grageas están previstos con recubrimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este propósito, se pueden usar soluciones de sacárido que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, poli(etilen glicol) y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se pueden usar soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de gragea, por ejemplo, para identificación o con el

fin de caracterizar las combinaciones de ingredientes activos o dosis de los mismos.

[00242] Otras preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. En ciertas realizaciones, las cápsulas de ajuste a presión pueden comprender uno o más de los compuestos de la invención en la forma de gránulos, que pueden ser mezclados con rellenos tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, uno o más ingredientes farmacéuticos (p.e., uno o más compuestos de la invención y opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales) son preferiblemente disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, o parafina líquida. En adición, se pueden agregar estabilizantes.

[00243] Las preparaciones farmacéuticas adecuadas que se pueden usar rectalmente incluyen, por ejemplo, supositorios, los cuales comprenden una combinación de uno o más de los compuestos de la invención con una base supositoria. Las bases supositorias adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Adicionalmente, también es posible usar cápsulas de gelatina rectales que consisten de una combinación de compuestos activos con una base. Materiales base posibles incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, poli(etilen glicoles), o hidrocarburos de parafina.

[00244] Además de las formas de dosificación sólidas reveladas a lo largo, la presente invención también provee formulaciones orales masticables. En ciertas realizaciones, las formulaciones comprenderán (o consistirán esencialmente de) una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la

invención junto con excipientes adecuados que permiten que las formulaciones sean masticadas por el paciente. En realizaciones adicionales, las formulaciones pueden además comprender uno o más agentes enmascaradores de sabor o endulzantes, tales como los aquí descritos. En una realización, se usa sucralosa en las formulaciones masticables. Agentes activos adicionales, tales como los aquí descritos, también pueden ser opcionalmente agregados a las formulaciones masticables. La cantidad de uno o más compuestos de la invención, otros agentes activos opcionales (p.e., anticolesterolémicos, anticoagulantes, fármacos anti-obesidad o anti-diabéticos), y agentes endulzantes (p.e., sucralosa) en las formulaciones masticables de la presente invención, sin fácilmente determinables por los expertos en la técnica, e incluyen aquellas cantidades y combinaciones aquí descritas. Por ejemplo, las formulaciones masticables de la presente invención comprenden (o consisten esencialmente de) aproximadamente 0.05% a aproximadamente 5% de uno o más compuestos de la invención, opcionalmente aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% de otros) agente(s) activo(s) (o más según se requiera), y aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15% de sucralosa. Tales formulaciones masticables son especialmente útiles en poblaciones de pacientes en donde la adherencia es importante, tales como niños, ancianos, y pacientes que tiene dificultad para tragar o que usan formulaciones en atomizador/inhalables.

[00245] Las formulaciones también pueden contener colorantes para mejorar la apariencia de las formulaciones masticables, especialmente porque una coloración atractiva conferida por un colorante puede mejorar la adherencia del paciente. Las cantidades relativas de los colorantes seleccionados variarán dependiendo del color particular de los colorantes individuales y el color resultante deseado.

[00246] Se puede usar cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable estándar en las formulaciones masticables en tableta que provee compresión adecuada, tal como diluyentes (p.e., manitol, xilitol, maltitol, lactitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, y azúcares comprimibles tales como DiPac® (sacarosa dextrinizada), disponibles en Austin Products Inc. (Holmdel, N.J.), aglutinantes, desintegrantes, agentes separadores o hinchantes (p.e., polivinil pirrolidona, croscarmelosa sódica (p.e., Ac-Di-Sol disponible en FMC BioPolymer, Filadelfia, Pa.), almidones y derivados, celulosa y derivados, celulosas macrocristalinas, tales como Avicel™ PH 101 o Avicel™ CE-15 (una microcristalina modificada con goma guar), ambas disponibles en FMC BioPolymer, (Filadelfia, Pa.), agentes lubricantes (p.e., estearato de magnesio), y agentes de flujo (p.e., dióxido de silicio coloidal, tal como Cab-O-Sil M5® disponible en Cabot Corporation, Kokomo, Ind.).

[00247] Las cantidades adecuadas de endulzante (p.e., sucralosa) usadas en las formulaciones masticables, será familiar para, y puede ser fácilmente determinada por los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, el endulzante está presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 5.0% (p.e., aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.125%, aproximadamente 0.15%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1.25%, aproximadamente 1.5%, aproximadamente 1.75%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2.25%, aproximadamente 2.5%, aproximadamente 2.75%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3.25%, aproximadamente 3.5%, aproximadamente 3.75%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4.25%, aproximadamente 4.5%, aproximadamente 4.75% o aproximadamente 5%). Los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad de endulzante puede variar dependiendo de la concentración del endulzante particular usado y los

niveles aprobados por las autoridades reguladoras para uso en productos farmacéuticos.

[00248] Las ciclodextrinas adecuadas para uso en las formulaciones masticables de la presente invención incluyen α , β , o γ ciclodextrinas, o derivados alquilados o hidroxialquilados de las mismas, tales como heptakis (2,6-di-o-metil)- β -ciclodextrina (DIMEB), β -ciclodextrina metilada aleatoriamente (RAMEB), e hidroxipropil β -ciclodextrina (HP β CD). Una ciclodextrina adecuada es β -ciclodextrina (disponible en Cerestar USA, Inc., Hammond, Ind. o en Roquette America, Inc, Keokuk, IA bajo la marca comercial Kleptose™). Si se desea, el complejo de la sustancia activa con ciclodextrina puede ser preparado anticipadamente, por ejemplo, malaxando o granulando los compuestos de la invención y cualquier sustancia activa adicional y la ciclodextrina en la presencia de agua, o preparando una solución acuosa que contiene los uno o más compuestos de la invención y cualquier sustancia activa adicional y la ciclodextrina en la relación molar deseada. Alternativamente, el(los) compuesto(s) de la invención y cualquier sustancia adicional y la ciclodextrina pueden ser simplemente mezclados con otros excipientes y adyuvantes. La relación molar del(los) compuesto(s) y cualquier sustancia activa adicional a ciclodextrina es convenientemente de aproximadamente 1.0: 1.0 a aproximadamente 4.0:1.0.

[00249] Un proceso de fabricación típico para preparar una tableta masticable ya sea de una sola capa o bi-capa involucra generalmente el mezclado de los ingredientes deseados para formar una distribución uniforme del(los) compuesto(s) de la invención (y cualquier otro agente activo), excipientes (p.e., colorantes y agentes saborizantes, así como otros). Si se desea, se puede formar un complejo de inclusion del(los) compuesto(s) de la invención y cualquier otro agente activo y ciclodextrina (p.e., β -ciclodextrina) antes de batir la mezcla malaxando el(los) compuesto(s) de la invención y

cualquier otro agente activo y ciclodextrina, en la presencia de agua en un mezclador planetario por aproximadamente 20 minutos. La mezcla es luego secada en un horno de secado. Después del secado, el complejo es mezclado con cualquier mezcla de color/saborizante. La mezcla es luego comprimida en una tableta de una sola capa o bicapa usando métodos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica (p.e., prensa de tabletas Kilian T-100 o prensa bicapa rotatoria Courtoy 292/43). Los agentes colorantes y saborizantes pueden ser agregados a ambas capas para formar una presentación uniforme de la tableta. Los métodos de preparación de las tabletas masticables y varios componentes para uso en las tabletas se pueden encontrar a lo largo de la sección de descripción detallada y los Ejemplos de la Publicación de Patente U.S. No. 2003/0215503, cuya revelación está incorporada aquí mediante referencia para todos los propósitos. Tablet masticables/que se disuelven oralmente adicionales, y los métodos para su fabricación, están reveladas en la Publicación de Patente U.S. No. 2004/0265372 y Patente U.S. No. 6,270,790, cuyas revelaciones de cada una están incorporadas aquí mediante referencia para todos los propósitos.

[00250] En otra realización, la presente invención provee tabletas que se desintegran oralmente/bucodispersables, tales como las reveladas en la Patente U.S. No. 6,723,348, cuya revelación está incorporada aquí mediante referencia en su totalidad para todos los propósitos. Las tabletas que se desintegran oralmente/bucodispersables se desintegran adecuadamente en la cavidad bucal al contacto con la saliva formando una suspensión fácil de tragar. Tales tabletas comprenden (o consisten esencialmente de) compuesto(s) de la invención, y opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales (tales como los aquí descritos), en la forma de gránulos recubiertos, y una mezcla de excipientes que comprenden al menos un agente desintegrante, un agente diluyente soluble, un lubricante y opcionalmente un agente de hinchado, un agente antiestático (flujo de fluido), un agente permeabilizante, agentes

enmascaradores de sabor/endulzantes, agentes saborizantes y colores. En ciertas realizaciones, las tabletas desintegrantes/bucodispersables comprenden el agente enmascarador de sabor sucralosa. Las cantidades de compuesto(s) de la invención, otros agentes activos opcionales (p.e., antiolesterolémicos, anticoagulantes, fármacos anti-obesidad o anti-diabéticos), y agentes endulzantes (p.e., sucralosa) en las formulaciones de tableta desintegrantes oralmente de la presente invención, son fácilmente determinables por los expertos en la técnica e incluyen aquellas cantidades y combinaciones aquí descritas. Por ejemplo, las formulaciones de tableta oralmente desintegrantes de la presente invención comprenden aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.15% de compuesto(s) de la invención, opcionalmente aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% de otro(s) agente(s) activo(s) (o más según se requiera), y aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15% de sucralosa.

[00251] En realizaciones adecuadas, las partículas/gránulos de compuesto(s) de la invención (y cualquier otro agente activo opcional) tienen un tamaño de partícula tal que aproximadamente 100% de las partículas tienen un tamaño promedio de menos de aproximadamente 50 μm . En tales realizaciones adecuadas, el (los) compuesto(s) de la invención (y cualquier otro agente activo opcional) están presentes como gránulos recubiertos.

[00252] En una realización, las tabletas desintegrantes de acuerdo con la invención comprenden gránulos recubiertos de compuesto(s) de la invención (y opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales), un agente enmascarador de sabor tal como sucralosa, y una mezcla de excipientes, la relación de la mezcla de excipientes a los gránulos recubiertos es convenientemente aproximadamente 0.4:1 a aproximadamente 9:1, más adecuado de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 5:1, o aproximadamente 2 a 3 partes en peso, la mezcla de excipientes comprende

convenientemente: al menos un agente desintegrante, un agente diluyente soluble, un lubricante, y opcionalmente un agente permeabilizante, un agente de hinchado, un agente antiestático, agentes saborizantes y uno o más agentes colorantes.

[00253] En realizaciones adecuadas, el agente desintegrante se selecciona del grupo que consiste de croscarmelosa, disponible como p.e. Ac-di-sol™, crospovidona disponible como p.e. Kollidon CL™, almidón glicolato de sodio y mezclas de los mismos.

[00254] De acuerdo con una realización de la invención, el diluyente soluble es un poliol que tiene menos de 13 átomos de carbono y que está ya sea en forma de un producto directamente comprimible con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 100 a 500 μm , o en la forma de un polvo con un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 100 μm , este poliol es seleccionado convenientemente del grupo que consiste de manitol, xilitol, sorbitol y maltitol. La proporción de agente desintegrante es convenientemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 15% en peso, p.e., aproximadamente 5 a aproximadamente 15% en peso, y en el caso de una mezcla, cada agente desintegrante está presente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% en peso, p.e., aproximadamente 5 a aproximadamente 10% en peso, y la proporción de agente diluyente soluble es de aproximadamente 30 a aproximadamente 90% en peso, p.e., aproximadamente 40 a aproximadamente 60% en peso, con base, en cada caso del peso de la tableta.

[00255] Lubricantes adecuados para uso en las tabletas desintegrantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, polioxietilenglicol micronizado (Macrogol 6000 micronizado), leuquina, benzoato de sodio y mezclas de los mismos. La cantidad de

lubricante es generalmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 3%, p.e., de aproximadamente 1 a aproximadamente 2% en peso, con base en el peso de la tableta. El lubricante puede ser dispersado dentro de la mezcla de excipientes, o de acuerdo con una realización, atomizado sobre la superficie de la tableta. Así, de acuerdo con una realización de las tabletas desintegrantes de la invención, el lubricante es en forma de polvo y está, al menos en parte, dispuesto sobre la superficie de las tabletas.

[00256] El agente permeabilizante permite la creación de una red hidrofílica que facilita la penetración de saliva y por ende, ayuda a la desintegración de la tableta. Agente permeabilizante adecuado incluyen, pero no se limitan a, sílice con una alta afinidad para solventes acuosos, tales como sílice coloidal (Aerosil™), sílice precipitada (Siloid™ FP 244), maltodextrinas, β -ciclodextrinas y mezclas de las mismos. La cantidad de agente permeabilizante está convenientemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5%, p.e., de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2% en peso, con base en el peso de la tableta.

[00257] Un agente de hinchado puede ser incorporado en la mezcla de excipientes. Agentes de hinchado adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón modificado o celulosa microcristalina.

[00258] Un agente antiestático puede también ser incorporado como una ayuda de flujo. Agentes antiestáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco micronizado o no micronizado, sílice ahumada (Aerosil™ R972), sílice coloidal (Aerosil™ 200), sílice precipitada (Siloid™ FP 244), y mezclas de las mismas.

[00259] De acuerdo con tal realización de la invención, los gránulos de compuesto(s) de la invención (y opcionalmente, uno o más agentes activos

adicionales tales como los aquí descritos) están caracterizados en que los gránulos están recubiertos y comprenden microcristales de compuesto(s) de la invención, sucralosa, al menos un aglutinante, y opcionalmente un agente diluyente, un agente antiestático, y un agente colorante. Adicionalmente, los excipientes de granulación también pueden incluir agentes desintegrantes y/o surfactantes.

[00260] Aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros celulósicos, tales como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros acrílicos, tales como copolímero acrilato amoniometacrilato insoluble, poliacrilato o copolímero polimetacrílico, povidonas, copovidonas, polivinilalcoholes, ácido alginico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa y sus derivados, goma guar, poli(etilen glicol), por ejemplo un polímero acrílico, tal como Eudragit™ E100, y mezclas de los mismos.

[00261] Opcionalmente, con el fin de mejorar la granulación de compuesto(s) de la invención (y uno o más agentes activos adicionales) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede usar un agente diluyente. Agentes diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, sacarosa, fosfato dicálcico, almidones, lactosa y polioles de menos de 13 átomos de carbono, tales como manitol, xilitol, sorbitol, maltitol, amino ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como glicina, y sus mezclas.

[00262] En una realización, un gránulo de compuesto(s) de la invención (así como cualquier agente activo adicional), tales como los aquí descritos), puede estar en la forma de un núcleo de microcristales granulados de compuesto(s) de la invención, recubiertos con al menos una capa que comprende compuesto(s) de la invención. Tal núcleo recubierto está

caracterizado en que el núcleo y la capa comprenden cada uno de 70% a 95%, preferiblemente 80% a 95% en peso de compuesto(s) de la invención, estando el resto hasta 100% formado por al menos un aglutinante y opcionalmente sucralosa, y que el núcleo recubierto es convenientemente una esfera. Ver p.e., solicitud de patente Francesa FR 00 14803, cuya revelación está aquí incorporada mediante referencia.

[00263] En una realización de la invención, los gránulos pueden comprender (o consistir esencialmente de): de aproximadamente 10% a aproximadamente 95%, p.e., de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% de uno o más compuestos de la invención y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales), tales como los aquí descritos, máximo aproximadamente 20% en peso del aglutinante, con relación al peso de uno o más compuestos de la invención, máximo aproximadamente 5%, convenientemente aproximadamente 2% en peso del agente antiestático, con relación al peso de dichos gránulos, convenientemente aproximadamente 0.05% a aproximadamente 5% de sucralosa y opcionalmente un agente diluyente para el restante hasta 100%.

[00264] Los gránulos también pueden estar recubiertos con una composición recubriente que comprende al menos un polímero de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste de polímeros celulósicos, polímeros acrílicos y sus mezclas. Entre los polímeros celulósicos, se pueden usar etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Entre los polímeros acrílicos, se pueden usar copolímero de acrilato amonio-metacrilato insoluble (Eudragit™ RL100 o RS100 o Eudragit™ RL30D o RS30D), poliacrilato (Eudragit™ NE30D), o copolímeros metacrílicos (p.e., Eudragit™ L100-55 Eudragit™ L30D, Eudragit™ E100 y Eudragit™ EPO), solos, en combinación o en mezcla con polímeros dependientes de pH. Eudragit™ E100 o una mezcla de Eudragit™ EPO y Eudragit™ NE30D se usan

convenientemente. En una realización, el aglutinante y el polímero de recubrimiento son el mismo polímero.

[00265] Opcionalmente, se pueden agregar agentes permeabilizantes, plastificantes, agentes solubles, agentes desintegrantes y surfactantes, como aditivos de recubrimiento. Plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, triacetina, trietilacetato, trietilcitrato (Eudraflex™), etilftalato, o mezclas de los mismos. El plastificante se usa en proporciones de máximo aproximadamente 30%, preferiblemente 10% en peso de los polímeros de recubrimiento. Agentes solubles adecuados incluyen polioles que tienen menos de 13 átomos de carbono. Los surfactantes pueden ser un surfactante aniónico, no iónico, catiónico, zwitteriónico o anfotérico. Agentes desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa, disponible como p.e. Ac-di-sol™, crospovidona disponible como p.e. Kollidon CL™, y mezclas de los mismos.

[00266] Convenientemente, los gránulos recubiertos de acuerdo con la presente invención tienen una distribución de tamaño de partícula entre aproximadamente 150 µm y aproximadamente 500 µm, más convenientemente entre aproximadamente 150 µm y aproximadamente 425 µm, de forma que tal menos 50%, más convenientemente al menos 70% de los gránulos tienen un tamaño de partícula que varía entre aproximadamente 150 y aproximadamente 425 µm, y menos del 15% de los gránulos tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 150 µm.

[00267] En una realización, los gránulos recubiertos de acuerdo con la invención comprenden: de aproximadamente 10% a aproximadamente 95%, preferiblemente aproximadamente 40 a aproximadamente 75% de gránulos de un compuesto de la invención y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales (opcionales), tales como los revelados aquí, sucralosa de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 5 a

aproximadamente 90%, convenientemente aproximadamente 10 a aproximadamente 70% e incluso más convenientemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 55% de un polímero de recubrimiento, tal como Eudragit™ E100, estando los porcentajes expresados en peso con relación al peso de los gránulos de un compuesto(s) de la invención, de aproximadamente 0 a aproximadamente 10% de un agente permeabilizante, tal como sílice coloidal, estando los porcentajes expresados en peso con relación al peso del polímero de recubrimiento.

[00268] En otra realización, la presente invención provee una forma de dosificación sólida, efervescente, de rápida disolución de uno o más compuestos de la invención para administración oral, tal como se revela en la Patente U.S. No. 6,245,353, cuya revelación está incorporada mediante referencia aquí en su totalidad. En tal realización, la formulación efervescente comprende (o consiste esencialmente de) (a) uno o más compuestos de la invención, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales) tales como los revelados aquí, (b) una base efervescente que comprende al menos uno de (i) al menos uno de (1) un ácido orgánico comestible y (2) una sal del mismo, (ii) al menos uno de un carbonato o bicarbonato de un metal de álcali o un alcalino térreo, y (c) opcionalmente un ingrediente auxiliar farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones adecuadas, las formulaciones efervescentes comprenden además uno o más agentes enmascaradores de sabor, tales como sucralosa, y/u otros agentes enmascaradores de sabor aquí descritos. Las cantidades de uno o más compuestos de la invención, otros agentes activos opcionales (p.e., anticolesterolémicos, anticoagulantes, fármacos anti-obesidad o anti-diabéticos, y combinaciones de los mismos), y agentes endulzantes (p.e., sucralosa) en las formulaciones efervescentes de la presente invención son fácilmente determinables por los expertos en la técnica, e incluyen aquellas cantidades y combinaciones aquí descritas. Por ejemplo, las formulaciones efervescentes de la presente invención comprenden

aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.15% de uno o más compuestos de la invención, opcionalmente aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% de otro(s) agente(s) activo(s) (o más si se requiere), y aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15% de sucralosa.

[00269] Una solución o suspensión de uno o más compuestos de la invención es formada agregando agua a las tabletas efervescentes solubles o dispersables o gránulos solubles, con evolución de gas CO₂. La solución o suspensión efervescente resultante puede ser ingerida muy fácilmente, incluso por pacientes que tienen dificultades para tragar. La tableta rápidamente desintegrante también puede ser administrada de forma que se desintegra directamente en la boca. Una liberación rápida del ingrediente activo es de importancia particular aquí, para mejorar una rápida aparición de acción.

[00270] Los agentes efervescentes capaces de liberar CO₂, que se pueden usar en la presente invención, incluyen carbonatos de metal de álcali o bicarbonatos de metal de álcali, tal como carbonato de sodio o sodium bicarbonato de sodio. Agentes para inducir la liberación de CO₂, que se emplean convenientemente son ácidos orgánicos comestibles, o sus sales ácidas, que están presentes en forma sólida y que pueden ser formulados con uno o más compuestos de la invención, ingrediente(s) activo(s) y los otros ingredientes auxiliares (así como cualquier otro ingrediente activo) para proveer gránulos o tabletas, sin evolución prematura de CO₂. Los ácidos orgánicos comestibles que se pueden usar así incluyen por ejemplo, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maléico o ácido cítrico. Sales ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de ácidos polibásicos que están presentes en forma sólida y en las cuales al menos una función ácida aún está presente, tal como dihidrógeno fosfato sódico o hidrógeno fosfato disódico o citrato monosódico o disódico.

[00271] En una realización, la presente invención provee formulaciones efervescentes de uno o más compuestos de la invención que incluyen las formulaciones y composiciones aquí descritas, que tienen una base efervescente que comprende (a) una mezcla de carbonato de calcio con un ácido orgánico comestible; (b) una mezcla de carbonato de calcio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y un ácido orgánico comestible; o (c) una mezcla de bicarbonatos de sodio, carbonato de sodio y un ácido orgánico comestible.

[00272] Las tabletas efesvescentes solubles o dispersables de uno o más compuestos de la invención o los gránulos solubles comprenden convenientemente (o que consisten esencialmente de) de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 50 mg de uno o más compuestos de la invención y de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg, convenientemente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 3000 mg de una base efervescente, opcionalmente, junto con otros agentes activos (tales como los aquí descritos) y excipientes, que incluyen agentes enmascaradores de sabor tales como sucralosa, convenientemente a aproximadamente 0.05% a aproximadamente 5%.

[00273] La base efervescente comprende convenientemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de iones calcio como, por ejemplo, carbonato de calcio, y de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1500 mg de ácido cítrico y/o sus sales. En otra realización, la base efervescente comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg bicarbonato de sodio, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg de carbonato de sodio y de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1500 mg de ácido cítrico y/o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg de ácido tartárico.

[00274] Una composición adecuada adicional de la base efervescente comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de bicarbonato de sodio, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg de carbonato de sodio, y de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg de carbonato de calcio y de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1500 mg de ácido cítrico.

[00275] Las tabletas solubles/dispersables pueden ser preparadas mediante procesos conocidos para preparar bases efervescentes, tales como los revelados en la Patente U.S. No. 6,245,353, cuya revelación está aquí incorporada mediante referencia en su totalidad.

[00276] Otra realización de la presente invención está dirigida a una película fisiológicamente aceptable que está particularmente bien adaptada para disolverse en la cavidad oral de un animal de sangre caliente incluyendo humanos, y adherirse a la mucosa de la cavidad oral, para permitir la liberación de uno o más compuestos de la invención, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales tales como los aquí descritos. Tales películas fisiológicamente activas adecuadas para uso de acuerdo con este aspecto de la presente invención se revelan en la Solicitud de Patente U.S. No. 2004/0247648, cuya revelación está aquí incorporada mediante referencia en su totalidad.

[00277] En una realización de la presente invención, una película que se disuelve oralmente/cosumible comprende un almidón modificado, uno o más compuestos de la invención, y opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como los aquí descritos, convenientemente, uno o más agentes enmascaradores de sabor, tales como sucralosa, y opcionalmente, al menos un polímero soluble en agua. Las cantidades de uno o más compuestos

de la invención, otros agentes activos opcionales (p.e., esteroides, descongestionantes, antagonistas de leucotrieno, y combinaciones de los mismos), y agentes endulzantes (p.e., sucralosa) en las formulaciones de película que se disuelve oralmente/consumible de la presente invención, son fácilmente determinables por los expertos en la técnica, e incluyen aquellas cantidades y combinaciones aquí descritas. Por ejemplo, las formulaciones de película que se disuelve oralmente/consumibles de la presente invención comprenden aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 10 mg de uno o más compuestos de la invención, opcionalmente aproximadamente 0.50 mg a aproximadamente 50 mg de otro(s) agente(s) activo(s), y aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15% de sucralosa.

[00278] Las películas consumibles de la presente invención pueden comprender uno o más de los siguientes ingredientes: agua, agentes antimicrobianos, agentes formadores de película adicionales o polímeros solubles en agua, agentes plastificantes, saborizantes, agentes precipitadores de azufre, agentes estimuladores de saliva, agentes refrigerantes, surfactantes, agentes estabilizantes, agentes emulsificantes, agentes espesantes, agentes aglutinantes, agentes colorantes, triglicéridos, óxidos de poli(etileno), propilen glicoles, agentes enmascaradores de sabor adicionales o endulzantes, fragancias, preservantes y similares, descritos en la Patente US No. 6,596,298, cuya revelación está incorporada aquí mediante referencia en su totalidad.

[00279] En una realización, las películas consumibles de la presente invención incluyen un almidón modificado. Los almidones modificados usados de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados modificando mecánicamente, químicamente o térmicamente almidones no modificados. Por ejemplo, los almidones modificados pueden ser preparados tratando químicamente almidones para producir, por ejemplo, almidones de tratamiento con ácido, almidones de tratamiento con enzima, almidones oxidados,

alminones de enlace cruzado, y otros derivados de almidón. Los almidones adecuados para modificación para producir almidones modificados se pueden obtener de productos naturales tales como mapiz, papas, tapioca así como formas genéticamente modificadas de los mismos, tales como amilosa o almidón de maíz ceroso así como variedades de sorgo.

[00280] Ejemplos de almidones modificados para uso en la práctica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, almidones de maíz modificados, almidones de tapioca modificados, almidones de maíz y/o papa hidrolizados con ácido y enzima, almidones oxidados con hipoclorito, almidones adelgazados con ácido, almidones etilados, almidones elazados cruzados, almidones de tapioca hidroxipropilados, almidones de maíz hidroxipropilados, almidones de maíz pregelatinizados, y similares. Los almidones modificados preferidos son seleccionados de alminodes de maíz modificados pregelatinizados y almidones de tapioca modificados pregelatinizados.

[00281] Ejemplos representativos de almidones modificados comercialmente disponibles útiles en la presente invención incluyen almidones modificados PURE-COTE™ tales como PURE-COTE™ B793 (un almidón de maíz modificado pregelatinizado) y PURE-COTE™ B795 (un almidón de maíz modificado pregelatinizado), por ejemplo, disponible en Grain Processing Corporation, 1600 Oregon Street, Muscarine, Iowa 52761-1494 USA.

[00282] En una realización de la presente invención, el almidón modificado está presente en cantidades que varían de aproximadamente 1% a aproximadamente 90% en peso, en otra realización aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso, y en ya otra realización de aproximadamente 35% a aproximadamente 80% en peso de la película.

[00283] El almidón modificado puede estar incluido en la película solo u opcionalmente en combinación con un polímero formador de película adicional soluble en agua tal como los seleccionados de, por ejemplo, pululán, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, polivinil pirrolidona, carboximetil celulosa, polivinil alcohol, alginato de sodio, poli(etilen glicol), goma tragacanto, goma guar, goma acacia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, polímeros de carboxivinilo, amilosa, almidón alto en amilosa, almidón alto en amilosa hidroxipropilado, pectina, dextrina, quitina, quitosan, levan, elsinan, colágeno, gelatina, zeína, glutén, aislado de proteína de soya, aislado de proteína de suero, caseína y combinaciones de los mismos. Un polímero soluble en agua preferido es pululán. La cantidad de polímero soluble en agua es típicamente de hasta aproximadamente 99% en peso, convenientemente hasta aproximadamente 80% en peso, más convenientemente hasta aproximadamente 50% en peso, y lo más conveniente hasta aproximadamente 40% en peso de la película.

[00284] Las formulaciones adecuadas para administración oral y/o parenteral incluyen soluciones acuosas de uno o más de los compuestos de la invención, y opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales, en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua y soluciones alcalinas. En adición, se pueden administrar suspensiones del (los) ingrediente(s) activo(s) como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Solventes o vehículos liofílicos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de ajonjolí, o ésteres de ácido graso sintéticos, por ejemplo, etil oleato o triglicéridos o poli(etilen glicol)-400. Las suspensiones de inyección acuosa pueden opcionalmente comprender además sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, incluyendo, por ejemplo, carboximetil celulosa de sodio, sorbitol, y/o dextran. Opcionalmente, la suspensión puede también contener uno o más estabilizantes, uno o más preservantes (p.e., edetato de

sodio, cloruro de benzalconio, y similares), y/u otros componentes usados comúnmente usados en la formulación de composiciones farmacéuticas.

[00285] Las composiciones farmacéuticas tópicas adecuadas de la invención son formuladas preferiblemente como aceites, cremas, lociones, ungüentos y similares mediante elección de vehículos apropiados. Tales composiciones de la invención, por consiguiente, comprenden uno o más compuestos de la invención, opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales, y uno o más vehículos adecuados para uso en la preparación de tales composiciones farmacéuticas para administración tópica. Tales vehículos adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina blanca (parafina blanda blanca), aceites o grasas de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (mayor de C12). Los vehículos preferidos son aquellos en los cuales el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) son soluble. También se pueden incluir emulsificantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes, así como agentes que confieren color o fragancia, si se desea. Adicionalmente, se pueden emplear uno o más mejoradores de penetración transdérmica en estas formulaciones tópicas. Ejemplos no limitantes de tales mejoradores adecuados se pueden encontrar en las Pat. U.S. Nos. 3,989,816 y 4,444,762, las cuales están incorporadas mediante referencia aquí en sus partes relevantes.

[00286] Las cremas son preferiblemente formuladas a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abejas auto emulsificante y agua en la cual se mezcla la mezcla del ingrediente activo, disuelto en una pequeña cantidad de un aceite, tal como aceite de almendras. Un ejemplo típico de tal crema es una que incluye aproximadamente 40 partes de agua, aproximadamente 20 partes de cera de abejas, aproximadamente 40 partes de aceite mineral y aproximadamente 1 parte de aceite de almendras.

[00287] Los ungüentos pueden ser formulados mezclando una solución del ingrediente activo en un aceite vegetal tal como aceite de almendras con parafina blanda tibia y permitiendo que la mezcla se enfrie. Un ejemplo típico de tal ungüento es uno que incluye aproximadamente 30% de aceite de almendras y aproximadamente 70% de parafina blanda blanca en peso.

[00288] Las lociones pueden ser preparadas convenientemente disolviendo el ingrediente activo en un alcohol de alto peso molecular adecuado tal como propilen glicol o poli(etilen glicol).

[00289] Las composiciones farmacéuticas líquidas adecuadas para administración ocular comprenden (o consisten esencialmente de) una dosis terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa, en donde la composición está libre, o sustancialmente libre de preservantes, y en donde la composición es proveída en un recipiente de dosis unitaria sencilla. Convenientemente, la cantidad de uno o más compuestos de la invención en tal líquido, las composiciones farmacéuticas de dosis unitaria, es de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15% en peso y la cantidad de sucralosa en tal líquido, composiciones farmacéuticas de dosis unitaria es de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15% en peso. Los recipientes de dosis unitaria adecuados incluyen, pero no se limitan a, recipientes de polietileno de alta densidad, por ejemplo, recipientes de polietileno de alta densidad producidos usando una técnica de fabricación de soplado-llenado-sellado con una capacidad de volumen de aproximadamente 1 mL.

[00290] Las composiciones farmacéuticas líquidas adecuadas para administración nasal en configuraciones de dosis unitaria o dosis múltiples,

comprenden (o consisten esencialmente de) una dosis terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa, en donde la composición está libre, o sustancialmente libre de preservantes, y en donde la composición es proveída en, ya sea un recipiente de dosis unitaria o dosis múltiple. Convenientemente, la cantidad de uno o más compuestos de la invención en tal líquido, composiciones farmacéuticas de dosis unitaria o dosis múltiple, es de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15% en peso y la cantidad de sucralosa en tal líquido, composiciones farmacéuticas de dosis unitaria o dosis múltiple es de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15% en peso. Recipientes de dosis unitaria o dosis múltiples adecuadas incluyen, pero no se limitan a, botellas de polietileno de alta densidad con una capacidad de volumen de aproximadamente 1ml a 10 mL adaptado con una bomba atomizadora diseñada específicamente para uso con formulaciones libres de preservantes.

[00291] La presente invención provee también composiciones farmacéuticas de polvo inhalable que comprenden (o que consisten esencialmente de), a una dosis terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el(los) compuesto(s) de la invención están en la forma de partículas micronizadas y en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa, por ejemplo, partículas de sucralosa micronizadas. Las composiciones farmacéuticas en polvo inhalable adecuadas comprenden partículas micronizadas de uno o más compuestos de la invención con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , y partículas de sucralosa micronizadas con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 20 μm . Tales composiciones

farmacéuticas en polvo inhalable de la presente invención pueden ser formuladas para liberación pulmonar usando, por ejemplo, un inhalador de polvo seco. Convenientemente, la cantidad de uno o más compuestos de la invención en tales composiciones farmacéuticas de polvo inhalable es de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20.0% en peso y la cantidad de sucralosa en tales composiciones farmacéuticas de polvo inhalable es de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 20.0% en peso.

[00292] La presente invención también provee composiciones farmacéuticas en atomizador inhalable que comprenden (o consisten esencialmente de), una concentración adecuada para proveer una dosis terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, y uno o más vehículos, estabilizantes, o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el(los) compuesto(s) de la invención están en una forma de solución y en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa disuelta en la solución. Tales composiciones farmacéuticas en atomizador inhalable cuando se usan con un dispositivo adecuado proveen un atomizado fino de los componentes (incluyendo componentes activos y no activos) que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm . Tales composiciones farmacéuticas en atomizador inhalable de la presente invención pueden ser formuladas para liberación pulmonar usando, por ejemplo, un dispositivo o inhalador adecuado. Convenientemente, la cantidad de uno o más compuestos de la invención en tales composiciones farmacéuticas en atomizador inhalable es de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% en peso y la cantidad de sucralosa en tales composiciones en atomizador inhalable es de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15% en peso.

[00293] Las formas de dosificación líquida para administración nasal, ocular u oral incluyen emulsiones, soluciones, jarabes o elixires

farmacéuticamente aceptables. Además de los uno o más compuestos dactivos de la invención, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes y/o solventes comúnmente usados en la técnica. El agua es el solvente de elección para las formulaciones de la invención; sin embargo, también es satisfactorio usar combinaciones de agua con otros solventes fisiológicamente aceptables según se requiera. Otros solventes, agentes solubilizantes, y emulsificantes adecuados para uso en lugar de, o en adición a agua incluyen, pero no se limitan a alcoholes polivalentes mono y polivalentes alifáticos que contienen 2-6 átomos de carbono (incluyendo, pero sin limitarse a, etanol, 1,2-propilen glicol, sorbitol, y glicerina), poliglicoles tales como poli(etilón glicoles), y surfactantes/emulsificantes tales como ésteres de ácido graso de sorbitan, y mezclas de los mismos. También se pueden agregar aceites, en particular, semilla de algodón, maní, o maíz, a la composición. La combinación de los solventes adicionales en la solución acuosa preferiblemente no debe exceder aproximadamente 15% (p/v) de la composición total. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsificantes y agentes de suspensión (p.e., celulosa microcristalina, carboximetil celulosa de sodio, hipromelosa, carbopol y similares), surfactantes, endulzantes, saborizantes, y agentes de perfume, incluyendo aquellos descritos en mayor detalle aquí a continuación. Las formas de dosificación líquida que proveen el ingrediente activo en suspensión pueden comprender, además del uno o más compuestos activo de la invención, uno o más agentes de suspensión tales como celulosa microcristalina, aluminio silicato de magnesio, bentonita, agar-agar, hipromelosa, carboximetil celulosa de sodio, carbopol/carbómero, pectina, acacia, tragacanto o sus mezclas.

[00294] Ciertas composiciones líquidas de la invención pueden además comprender uno o más preservantes y/o uno o más estabilizantes. Los preservantes que son adecuados para uso en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, ácido edético y sus sales de álcali

tales como EDTA disódico (también referido como "edetato disódico" o "la sal disódica de ácido edético") y EDTA calcio (también referido como "edetato de calcio"), bencil alcohol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, clorobutanol, feniletil alcohol, cloruro de benzalconio, timerosal, propilen glicol, ácido sórbico, y derivados de ácido benzoico. Los preservantes deben usarse a una concentración de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.5% (p/v) en la composición final. La combinación de cloruro de benzalconio, usada a una concentración de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.5% o preferiblemente de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.1% (p/v), y ácido ed+etico (como sal disódica), usado a una concentración de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.1% (p/v), es una combinación de preservante/estabilizante adecuada usada en las composiciones de la presente invención.

[00295] Ciertas composiciones de la invención pueden además comprender uno o más agentes mejoradores de solubilidad que se usan para mejorar la solubilidad de uno o más compuestos de la invención usados como un ingrediente activo. Los agentes mejoradores de solubilidad que son adecuados para uso en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (preferiblemente grados 25, 30, 60, o 90), poloxamer, polisorbato 80, monooleato de sorbitan 80, y poli(etilen glicoles) (pesos moleculares de 200 a 600).

[00296] Ciertas composiciones de la invención pueden además comprender uno o más agentes que se usan para hacer la composición isotónica, particularmente en aquellas composiciones en las cuales se usa agua como un solvente. Tales agentes son particularmente útiles en composiciones formuladas para aplicación nasal u ocular, porque ajustan la presión osmótica de las formulaciones a la misma presión osmótica de las secreciones nasales u oculares. Los agentes que son adecuados para tal uso

en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, sorbitol, propilen glicol, dextrosa, sacarosa, y glicerina, y otros agentes de isotonicidad que son conocidos en la técnica (ver, p.e., Reich et al, "Chapter 18: Tonicity, Osmoticity, Osmolality y Osmolarity, " en: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20 Edition, Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia, PA (2000)).

[00297] Es deseable que las composiciones de la presente invención que serán administradas en forma líquida (incluyendo formulaciones aplicadas intranasalmente, oralmente u ocularmente) tienen un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 7.4, y preferiblemente tienen un pH de aproximadamente 5.5 a 7.1, por razones fisiológicas. En consecuencia, en realizaciones adicionales, las composiciones de la invención pueden además comprender uno o más agentes amortiguadores o combinaciones de los mismos, que se usan para ajustar y/o mantener las composiciones en el rango de pH deseado. El ajuste de pH o agentes amortiguadores que son adecuados para uso en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, citrato de sodio, fosfato de sodio (forma dibásica, heptahidratada), y ácido bórico o amortiguadores convencionales equivalentes, o combinaciones de los mismos. Las cantidades apropiadas de amortiguadores y agentes amortiguadores, o combinaciones de los mismos, que se usarán en las composiciones de la invención son fácilmente determinadas por los expertos en la técnica sin experimentación indebida, particularmente en vista de la guía aquí contenida y en formularios estándar tales como United States Pharmacopoeia, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, y similares, cuyas revelaciones están aquí incorporadas mediante referencia en sus totalidad.

[00298] En ciertas realizaciones, las formulaciones líquidas de la invención, particularmente aquellas que serán administradas intranasalmente,

ocularmente, u oralmente, comprenden además uno o más agentes enmascaradores de sabor, uno o más agentes saborizantes, y/o uno o más agentes endulzantes, o una combinación de tales agentes. Ejemplos no limitantes de tales sustancias incluyen sucralosa (aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1%), sacarosa (aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10%), sacarina (incluyendo las formas de sal: sodio, calcio, etc.) (aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2%), fructosa (aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10%), dextrosa (aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10%), jarabe de maíz (aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10%), aspartame (aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2%), acesulfame-K (aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2%), xilitol (aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10%), sorbitol (aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10%), eritritol (aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10%), glicirricinato de amonio (aproximadamente 0.01 a aproximadamente 4%), taumatina (Talin™) (aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2%), neotame (aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2%) manitol (aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5%), mentol (aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5%), aceite de eucalipto (aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5%), canfor (aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5%), sabores naturales y/o artificiales tales como Sabor a Crema Pastelera Artificial #36184 de International Flavors and Fragrances, Inc. (New York, NY) (aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1.0%), y similares. La sucralosa, un endulzante intenso mercadeado para uso en alimentos y bebidas como SPLENDA® por McNeil Nutritionals LLP (Fort Washington, PA), es especialmente efectivo como un agente endulzante y enmarcarador de sabor en las composiciones de la presente invención, particularmente cuando se usa a concentraciones de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1%, preferiblemente a concentraciones de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.5%, y más preferiblemente a concentraciones de aproximadamente 0.02% a

aproximadamente 0.2%, y lo más preferido de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15% (p.e., aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.07%, aproximadamente 0.08%, aproximadamente 0.09%, aproximadamente 0.10%, aproximadamente 0.11%, aproximadamente 0.12%, aproximadamente 0.13%, aproximadamente 0.14%, o aproximadamente 0.15%), de la composición total. La sucralosa ha mostrado ser útil como un agente modificador de sabor en la liberación oral de ciertas composiciones farmacéuticas, por ejemplo en productos en atomizador para el dolor de garganta (ver la Patente U.S. No. 6,319,513), suspensiones orales (ver Patentes U.S. Nos. 5,658,919 y 5,621,005), formas de dosificación sólidas (ver Patente U.S. No. 6,149,941), formas de dosificación de rápida fusión (ver Patente U.S. No. 6,165,512) y liberación mucosa (ver Patente U.S. No. 6,552,024), pero hasta ahora no ha mostrado ser útil en composiciones aplicadas intranasalmente u ocularmente tales como las de la presente invención. Tales composiciones adicionales de la invención pueden comprender uno o más agentes enmascaradores de sabor o saborizantes tales como los aquí descritos, por ejemplo mentol a una concentración de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1%, preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.1%. Las composiciones adecuadas de la invención incluyen, por ejemplo, aproximadamente 0.1%-0.15% de uno o más compuestos de la invención y aproximadamente 0.05%-0.15% de sucralosa, por ejemplo, aproximadamente 0.1% uno o más compuestos de la invención y aproximadamente 0.05%-0.15% de sucralosa, o aproximadamente 0.125%-0.15% uno o más compuestos de la invención y aproximadamente 0.05%-0.15% de sucralosa, o aproximadamente 0.10% uno o más compuestos de la invención y aproximadamente 0.15% de sucralosa, o aproximadamente 0.15% uno o más compuestos de la invención y aproximadamente 0.15% de sucralosa.

[00299] En realizaciones adicionales, la presente invención provee formulaciones y composiciones para liberación pulmonar de uno o más compuestos de la invención, y opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales, tales como los aquí descritos. Por ejemplo, se pueden producir preparaciones inhalables que comprenden uno o más compuestos de la invención, y opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como los aquí descritos.

[00300] Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificados que contienen propelente o soluciones inhalables libres de propelente. Los polvos inhalables de acuerdo con la invención que contienen uno o más compuestos de la invención, y opcionalmente uno o más ingredientes activos adicionales, incluyendo los aquí descritos, pueden comprender los ingredientes activos en sí, o una mezcla de los ingredientes activos con excipientes fisiológicamente aceptables. En ciertas realizaciones, las formulas inhalables comprenden las composiciones de la presente invención en una forma inhalable. Dentro del alcance de la presente invención, el término soluciones inhalables libres de propelente también incluye concentrados o soluciones inhalables estériles listas para usar. Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden comprender uno o más compuestos de la invención y opcionalmente uno o más additional ingredientes activos adicionales incluyendo aquellos aquí descritos, en una formulación, o en dos o más formulaciones separadas.

[00301] Los excipientes fisiológicamente aceptables que se pueden usar para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, monosacáridos (p.e., glucosa o arabinosa), disacáridos (p.e., lactosa, sacarosa, maltosa), oligo y polisacáridos (p.e., dextran), polialcoholes (p.e., sorbitol, manitol, xilitol), sales (p.e., cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes uno con otro.

Convenientemente, se usan mono o disacáridos, por ejemplo, lactosa o glucosa en la forma de sus hidratos. La lactosa y lactosa monohidrato representan excipientes ejemplares. Los excipientes para uso en las preparaciones inhalables pueden tener un tamaño de partícula promedio de hasta aproximadamente 250 μm , convenientemente entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 150 μm , lo más conveniente entre aproximadamente 15 μm y aproximadamente 80 μm . En ciertas realizaciones, se pueden agregar fracciones de excipiente más finas con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 9 μm . Estos excipientes más finos también son seleccionados del grupo de posibles excipientes revelado. Finalmente, con el fin de preparar los polvos inhalables de acuerdo con la presente invención, se agregan a la mezcla de excipientes ingredientes activos micronizados (p.e., uno o más compuestos de la invención y opcionalmente uno o más additional agentes adicionales descritos totalmente), convenientemente con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 0.5 μm a aproximadamente 10 μm , más convenientemente de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm . Los procesos para producir los polvos inhalables de acuerdo con la presente invención mediante molienda y micronización, y finalmente mezclando los ingredientes juntos, son de rutina y bien conocidos por los expertos en la técnica. Los polvos inhalables de acuerdo con la presente invención se pueden preparar y administrar ya sea en la forma de una sola mezcla de polvo que contiene uno o más compuestos de la invención y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, tales como los aquí descritos, o en la forma de polvos inhalables separados, en los cuales un polvo contiene solamente uno o más compuestos de la invención, y otro polvo contiene uno o más agentes activos adicionales, tales como los aquí descritos. Los métodos para preparar los polvos inhalables de la presente invención, así como los dispositivos para su liberación, están revelados en las Patentes U.S. Nos. 6,696,042 y 6,620,438; Solicitudes de Patente U.S. Publicadas Nos. 2002/0009418, 2005/0121032, 2005/0121027 y

2005/0123486, cuyas revelaciones están aquí incorporadas mediante referencia en su totalidad. Los polvos inhalables de acuerdo con la presente invención pueden ser administrados usando inhaladores bien conocidos en la técnica. Los polvos inhalables de acuerdo con la presente invención, que contienen un excipiente fisiológicamente aceptable además de los agentes activos, pueden ser administrados, por ejemplo, mediante inhaladores que liberan una sola dosis de un suministro usando una cámara de medida como la descrita en la Pat. U.S. No. 4,570,630, o por otros medios descritos en las Patentes U.S. Nos. 5,035,237 y 4,811,731, cuyas revelaciones están aquí incorporadas mediante referencia en sus totalidades. Los polvos inhalables de la presente invención también pueden ser administrados mediante inhaladores de polvo seco (DPIs) o DPIs pre-dosificados (ver p.e., Patentes U.S. Nos. 6,779,520, 6,715,486 y 6,328,034, cuyas revelaciones están aquí incorporadas mediante referencia en su totalidad). Convenientemente, los polvos inhalables de acuerdo con la presente invención, que contienen excipientes fisiológicamente aceptables además de los agentes activos, son empacados en cápsulas (para producir los llamados inhaletas) que se usan en los inhaladores descritos, por ejemplo, en la Patente U.S. No. 5,947,118, cuya revelación está incorporada aquí mediante referencia en su totalidad. Un DPI adicional que se puede usar con las formulaciones en polvo de la presente invención es el Novalizer® de Sofotec (Bad Homburg, Alemania). Una descripción de este DPI, así como los métodos para formular polvos para uso en este, se revelan en las Patentes U.S. Nos. 5,840,279; 5,881,719; 6,071,498; y 6,681,768, cuyas revelaciones están aquí incorporadas mediante referencia en su totalidad.

[00303] De acuerdo con otra realización de la presente invención, se pueden producir aerosoles de inhalación que contienen gas propelente, comprenden (o consisten esencialmente de) uno o más compuestos de la invención, y opcionalmente, uno o más ingredientes activos adicionales tales como los aquí descritos, disueltos en un gas propelente o en forma dispersa.

Uno o más compuestos de la invención, y uno o más ingredientes activos opcionales, tales como los revelados aquí, pueden estar presentes en formulaciones separadas o en una sola preparación, en la cual todos los ingredientes activos son cada uno disuelto, cada uno disperso, o uno o más componentes son disueltos y cualquier otro es disperso. Los gases propelentes que se pueden usar para preparar los aerosoles de inhalación de acuerdo con la invención son conocidos en la técnica. Gases propelentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano y halohidrocarburos tales como derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes se pueden usar por sí mismos o en mezclas de los mismos. Gases propelentes particularmente adecuados son los derivados de alcano halogenados seleccionados de TGI 34a y TG227.

[00304] Los aerosoles accionados por propelente de acuerdo con la presente invención pueden también contener otros ingredientes tales como co-solventes, estabilizantes, surfactantes, antioxidantes, lubricantes y ajustadores de pH. Todos estos ingredientes, y las fuentes comerciales adecuadas de los mismos, son bien conocidas en la técnica.

[00305] Los aerosoles de inhalación que contienen gas propelente de acuerdo con la presente invención, pueden contener hasta aproximadamente 5% p de sustancias activas (o más si se requiere). Los aerosoles de acuerdo con la invención contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.002 %p a aproximadamente 5 %p, aproximadamente 0.01 %p a aproximadamente 3 %p, aproximadamente 0.015 %p a aproximadamente 2 %p, aproximadamente 0.1 %p a aproximadamente 2 %p, aproximadamente 0.5 %p a aproximadamente 2 %p, o aproximadamente 0.5 %p a aproximadamente 1 %p de sustancias activas (p.e., uno o más compuestos de la invención y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales) tales como los aquí descritos).

[00306] En realizaciones en donde la(s) sustancia(s) activa(s) están presente en forma dispersa, las partículas de sustancia(s) activa(s) tienen convenientemente un tamaño de partícula promedio de hasta aproximadamente 10 μm , convenientemente de aproximadamente 0.1 μm a aproximadamente 5 μm , más convenientemente de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm .

[00307] Los aerosoles de inhalación accionados con propelente de acuerdo con ciertas de tales realizaciones de la presente invención pueden ser administrados usando inhaladores conocidos en la técnica (p.e., MDIs: inhaladores de dosis dosificada, ver p.e., Patentes U.S. Nos. 6,380,046, 6,615,826 y 6,260,549, cuyas revelaciones de cada una están aquí incorporadas mediante referencia en su totalidad). En consecuencia, en otro aspecto, la presente invención provee composiciones farmacéuticas en la forma de aerosoles accionados con propelente combinados con uno o más inhaladores adecuados para administrar estos aerosoles. Adicionalmente, la presente invención provee inhaladores que se caracterizan porque contienen los aerosoles que contienen gas propelente descrito. La presente invención también provee cartuchos que son adaptados con una válvula adecuada y se pueden usar en un inhalador adecuado, y que contienen uno o más de los aerosoles de inhalación que contienen gas propelente totalmente descritos. Los cartuchos adecuados y los métodos para llenar estos cartuchos con los aerosoles inhalables que contienen gas propelente, de acuerdo con la invención son conocidos en la técnica.

[00308] En otra realización, la presente invención provee formulaciones inhalables libres de propelente, tales como soluciones y suspensiones, que comprenden (o consisten esencialmente de) uno o más compuestos de la invención y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, tales como

los aquí descritos. Los solventes adecuados para uso en tales realizaciones incluyen solventes acuosos y alcohólicos, convenientemente una solución etanólica. Los solventes pueden ser agua en sí o una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol comparada con agua es convenientemente de hasta aproximadamente 70 por ciento en volumen, más convenientemente hasta aproximadamente 60 por ciento en volumen, o hasta aproximadamente 30 por ciento en volumen. El resto del volumen está compuesto de agua. Las soluciones o suspensiones que contienen uno o más compuestos de la invención y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, tales como los aquí descritos, separados o juntos, son ajustadas hasta un pH de 2 a 7, usando ácidos o bases adecuadas. El pH puede ser ajustado usando ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, etc. Ácidos inorgánicos ejemplares incluyen ácidos clorhídrico y sulfúrico. También es posible usar los ácidos que ya han formado una sal de adición de ácido con una o más de las sustancias activas. Ácidos orgánicos ejemplares incluyen ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Se desea, se pueden usar mezclas de los ácidos anteriores, particularmente en el caso de ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades acidificantes, p.e., como saborizantes, antioxidantes o agentes complejantes, tales como ácido cítrico o ácido ascórbico, por ejemplo. Se puede usar ácido clorhídrico para ajustar el pH.

[00309] Se pueden agregar co-solventes y/u otros excipientes a las formulaciones inhalables libres de propelente de la presente invención. Co-solventes adecuados son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, p.e., alcoholes — tales como isopropil alcohol, glicoles— tales

como propilen glicol, pol(etilen glicol), poli(propilen glicol), glicol éter, glicerol, poli(oxi etilen alcoholes) y poli(oxi etilen ésteres de ácido graso). Los términos excipientes y aditivos en este contexto denotan cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no es una sustancia activa pero que puede ser formulada con la sustancia o sustancias activas en el solvente farmacológicamente adecuado, con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancia activa. Convenientemente, estas sustancias no tienen efecto farmacológico o, en conexión con la terapia deseada, efecto no apreciable o al menos no indeseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, surfactantes tales como lecitina de soya, ácido oléico, ésteres de sorbitan, tales como polisorbates, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes complejantes, antioxidantes y/o preservantes, que prolongan la vida en conservación de la formulación farmacéutica terminada, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos incluyen también sales farmacológicamente aceptables tales como cloruro de sodio como agentes isotónicos.

[00310] Excipientes ejemplares incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas similares y provitaminas que se encuentran en el cuerpo humano.

[00311] Se pueden usar preservantes para proteger las formulaciones inhalables aquí reveladas de la contaminación con patógenos. Preservantes adecuados son aquellos que son conocidos en la técnica, particularmente cloruro de cetil piridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzóico o benzoatos tales como benzoato de sodio, en la concentración conocida de la técnica previa. Los preservantes mencionados anteriormente están convenientemente presentes en concentraciones de hasta aproximadamente 50 mg/100 ml, más convenientemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg/100 ml. Alternativamente, las formulaciones inhalables pueden ser preparadas sin

preservantes, por ejemplo, en formas de dosis unitarias, tales como las aquí descritas.

[00312] Las formulaciones inhalables libres de propelente de acuerdo con la presente invención pueden ser administradas usando inhaladores del tipo que son capaces de nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosis terapéutica en unos pocos segundos para producir un aerosol adecuado para inhalación terapéutica. Los inhaladores adecuados son aquellos en los cuales una cantidad de menos de aproximadamente 100 μL , menos de aproximadamente 50 μL , o entre aproximadamente 10 μL y aproximadamente 30 μL de solución de sustancia activa puede ser nebulizada en una acción de atomizado para formar un aerosol con un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 20 μm , convenientemente menos de aproximadamente 10 μm , de forma que la parte inhalable del aerosol corresponde a la cantidad terapéuticamente efectiva.

[00313] Los aparatos para liberación libre de propelente de una cantidad dosificada de una composición farmacéutica líquida de acuerdo con la presente invención están descritos, por ejemplo en las Patentes U.S. Nos. 5,497,944; 5,662,271; 5,964,416; 6,402,055; 6,497,373; 6,726,124; y 6,918,547, cuyas revelaciones están aquí incorporadas mediante referencia en su totalidad. En otra realización, la presente invención provee formulaciones farmacéuticas en la forma de formulaciones inhalables libres de propelente, tales como soluciones o suspensiones, aquí descritas, combinadas con un dispositivo adecuado para administración de tales formulaciones.

[00314] Las formulaciones inhalables libres de propelente, p.e., soluciones o suspensiones, de acuerdo con la presente invención pueden tomar la forma de concentrados o soluciones o suspensiones inhalables estériles listas para usar. Las formulaciones listas para uso se pueden producir

a partir de los concentrados, por ejemplo, mediante la adición de soluciones salinas isotónicas. Las formulaciones estériles listas para use pueden ser administradas usando nebulizadores portátiles u operados con energía que producen aerosoles inhalables mediante ultrasonido o aire comprimido por el principio de Venturi u otros principios.

[00315] La presente invención también provee dosificaciones de partículas finas de uno o más compuestos de la invención y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, tales como los aquí descritos. Una dosis de partícula fina liberada (FPD) de uno o más compuestos de la invención administrada mediante inhalación presente no es limitada, y puede generalmente estar en un rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μg , incluyendo aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30 y 40 μg . La dosis dosificada correcta cargada en un inhalador a ser usado para el propósito de administración, puede ser ajustada para las pérdidas predichas tales como retención y más o menos desagregación eficiente de la dosis inhalada.

[00316] Las partículas de excipientes que tienen un tamaño de partícula medio físico mayor de aproximadamente 25 μm y que tienen una distribución de tamaño de partícula muy angosta con generalmente menos de 5% de las partículas en masa estando por debajo de 10 μm , muestran generalmente buenas propiedades de flujo, y son adecuadas para uso en mezclas junto con uno o más compuestos de la invención y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, tales como los aquí descritos. Para propósitos de inhalación, se seleccionan típicamente partículas vehículo que tienen un tamaño de partícula media en masa en un rango de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 μm , incluyendo aproximadamente 30, 50, 70, 100, 130, 160, 190, y 220 μm . El tamaño de partícula medio elegido dentro de este rango depende de muchos factores, p.e. tipo de sustancia vehículo, grado de fluides del polvo a ser logrado, tipo de inhalador y facilidad de desagregación durante

la inhalación del medicamento resultante. Hay disponibles grados comerciales de Respitos (lactosa monohidrato de DMV de varias distribuciones de tamaño de partícula definidas hasta 400 μm) adecuados como excipientes particulares a ser usados en las formulaciones que contienen uno o más compuestos de la invención, p.e. grado SV003. Las formulaciones en polvo de uno o más compuestos de la invención homogéneas uniformes que tienen un tamaño de partícula medio físico por debajo de aproximadamente 10 μm también pueden proveer buenas propiedades de flujo cuando las partículas han sido modificadas para tener una superficie muy suave, mejorando de esta forma las propiedades de flujo de la formulación.

[00317] Un límite inferior práctico para la formación de dosis volumétrica para tales formulaciones en polvo inhalables está en un rango de aproximadamente 0.5 a 1 mg. Dosis más pequeñas pueden ser difíciles de producir y aún mantienen una desviación estándar relativa baja entre dosis en el orden del 10%. Aunque, típicamente, las masas de dosis varían de aproximadamente 1 a 10 mg.

[00318] los excipientes adecuados para inclusión en las formulaciones en polvo de uno o más compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, monosacáridos, disacáridos, polilactidas, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, polímeros, sales o mezclas de estos grupos, p.e. glucosa, arabinosa, lactosa, lactosa monohidrato, lactosa anhidra (p.e., agua no cristalina presente en la molécula de lactosa), sacarosa, maltosa, dextran, sorbitol, manitol, xilitol, cloruro de sodio y carbonato de calcio.

[00319] Excipientes para uso con uno o más compuestos de la invención y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, tales como los aquí descritos, se seleccionan generalmente entre excipientes que tienen buenas calidades de humectación en el sentido que la sustancia no afectará

adversamente a la dosis de partícula fina del agente activo (FPD) para la vida en conservación del producto sin importar los cambios normales de las condiciones ambientales durante el almacenamiento. Excipientes "secos" adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos aquí revelados. Por ejemplo, se puede seleccionar lactosa como un excipiente seco, o se puede usar lactosa monohidrato en una formulación con uno o más compuestos de la invención (y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, tales como los aquí descritos). La lactosa tiene la propiedad inherente de tener una isoterma de sorción de agua baja y constante. También se pueden usar excipientes que tienen una isoterma de sorción similar o menor.

[00320] Como se discutió totalmente, y en un aspecto adicional de la presente invención, uno o más compuestos de la invención pueden ser mezclados o formulados con uno o más agentes activos adicionales tales como los aquí descritos en el polvo seco u otras formulaciones inhalables. La presente invención también abarca el uso de uno o más compuestos de la invención en donde una combinación de uno o más compuestos de la invención con otros agentes, tales como los aquí descritos, constituye una formulación de la cual se producen, llenan y sellan posteriormente dosis medidas, en recipientes herméticos a la humedad, con sello de alta barrera, previstos para inserción en un DPI a ser administrado de acuerdo con un régimen de dosificación particular o según lo necesite el usuario. Agentes activos adicionales adecuados incluyen los totalmente revelados, por ejemplo, antiolesterolémicos, anticoagulantes, fármacos anti-obesidad o anti-diabéticos.

[00321] Un recipiente sellado, seco, de alta barrera puede ser cargado con una forma en polvo de uno o más compuestos de la invención y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, tales como los aquí descritos, en la forma de una ampollita y puede comprender un lecho de dosis plana o una cavidad formada en lámina de aluminio, o una cavidad moldeada

en un material polímero, usando una lámina de aluminio de sello de alta barrera contra el ingreso de humedad, p.e. de aluminio o una combinación de aluminio y materiales polímeros. El recipiente sellado, seco de alta barrera puede formar una parte de un dispositivo inhalador o puede formar una parte de un ítem separado previsto para inserción en un dispositivo inhalador para administración de dosis pre-dosificadas.

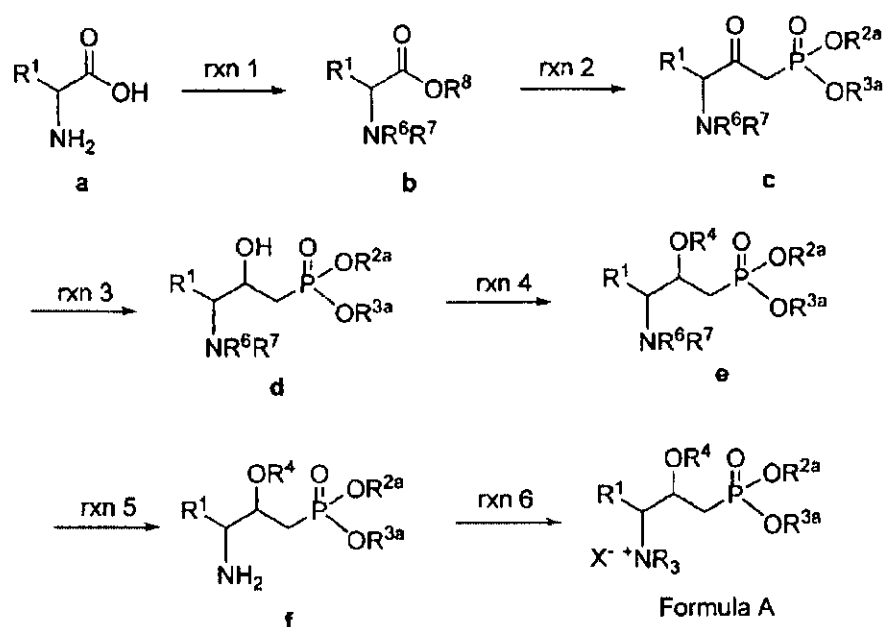
[00322] La presente invención también provee composiciones farmacéuticas en atomizador inhalables que comprenden (o consisten esencialmente de), una concentración adecuada para proveer una dosis terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, y uno o más vehículos, estabilizantes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el uno o más compuestos de la invención está en una forma de solución y en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa disuelta en la solución. Tales composiciones farmacéuticas en atomizador inhalables, cuando se usan con un dispositivo adecuado, proveen un atomizado fino de los componentes (incluyendo componentes activos y no activos) que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm . Tales composiciones farmacéuticas en atomizador inhalable de la presente invención pueden ser formuladas para liberación pulmonar usando, por ejemplo, un dispositivo adecuado o inhalador. Convenientemente, la cantidad de uno o más compuestos de la invención en tales composiciones farmacéuticas en atomizador inhalable es de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% en peso y la cantidad de sucralosa en tales composiciones farmacéuticas en atomizador inhalables es de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15% en peso, aunque otras cantidades adecuadas serán fácilmente determinadas por el experto.

[00323] En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales es administrada a un paciente.

[00324] En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales son administrados a un paciente en composiciones separadas bajo una o más de las siguientes condiciones: a diferentes periodicidades, a diferentes duraciones, a diferentes concentraciones, por diferentes rutas de administración, etc. En una realización, el compuesto de Formula I es administrado antes del uno o más agentes terapéuticos adicionales, p.e., 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, o 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 días, 1, 2, 3, o 4 semanas antes de la administración del(los) agente(s) terapéutico(s). En otra realización, el compuesto es administrado después del uno o más agentes terapéuticos adicionales, p.e., 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, o 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 días, 1, 2, 3, o 4 semanas después de la administración del(los) agente(s) terapéutico(s). En otra realización, el compuesto de Formula I y el uno o más agentes terapéuticos adicionales son administrados concurrentemente, pero a diferentes horarios, p.e., el compuesto de Formula I es administrado diariamente mientras que el uno o más agentes terapéuticos adicionales son administrados una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, etc.

Síntesis General de los β -hidroxi- γ -aminofosfonatos

Esquema 1



[00325] El Esquema 1 describe una síntesis general de β -hidroxi- γ -aminofosfonato y análogos de β -hidroxi- γ -aminofosfonato de Formula A, en donde R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido, R^{2a} y R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y COR^5 , R^5 se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido, y X^- es un anión farmacéuticamente aceptable.

[00326] En la reacción (p.e., rxn) 1, la funcionalidad amina de un amino ácido racémico **a** (p.e., D,L-leucina) es protegida y el ácido carboxílico es convertido a un éster para dar **b**, en donde R^6 es un grupo protector de amina y R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y grupo protector de amina, o R^6 y R^7 tomados juntos representan un grupo protector de amina, y R^8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido. Grupos protectores de amina adecuados y los métodos sintéticos usados para introducir grupos protectores de amina son bien conocidos en la técnica de síntesis orgánica. Ver, por ejemplo, Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Ed., pp. 17-245 (J. Wiley & Sons, 1999). Así mismo, los métodos sintéticos usados para esterificar un ácido carboxílico son bien conocidos en la técnica. La amina de **a** puede ser protegida antes de esterificación, después de esterificación o simultáneamente con la esterificación. En una realización ejemplar, el amino ácido **a** es tratado con bencil bromuro en la presencia de carbonato de potasio para dar **b**, en donde R^6 , R^7 y R^8 son cada uno bencilo. En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un sistema solvente que comprende un alcohol C_1 - C_4 (p.e., metanol) y agua o acetonitrilo y agua. En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a temperatura de reflujo. En ciertas realizaciones, **b** se usa en el siguiente paso sintético sin purificación.

[00327] En la reacción 2, **b** es condensado con $Li^+(CH_2P(O)(OR^{2a})(OR^{3a}))$ para dar un β -ceto- γ -aminofosfonato **c**. En ciertas realizaciones, R^{2a} y R^{3a} son cada uno alquilo inferior (p.e., metilo) o aralquilo (p.e., bencilo). En ciertas realizaciones, la condensación se lleva a cabo en tetrahidrofurano a temperatura que varía de aproximadamente $-78^\circ C$ a aproximadamente $-20^\circ C$, p.e., aproximadamente $-50^\circ C$. El producto **c** se puede usar en la siguiente reacción sintética sin purificación adicional.

[00328] En la reacción 3, el grupo oxo, p.e., $C=O$, de un β -ceto- γ -aminofosfonato **c** es reducido para dar un β -hidroxi- γ -aminofosfonato **d**. En ciertas realizaciones, el agente reductor es un agente reductor de borohidruro, p.e., borohidruro de sodio. En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un sistema solvente que comprende un alcohol C_1 - C_4 (p.e., metanol) y tetrahidrofurano. En una realización adicional, el sistema solvente comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% de metanol en tetrahidrofurano (v/v), p.e., aproximadamente 10% de metanol y aproximadamente 90% de tetrahidrofurano (v/v). En ciertas realizaciones, la reducción se realiza a una temperatura de aproximadamente $-30^{\circ}C$ a aproximadamente $-20^{\circ}C$, p.e., aproximadamente $-10^{\circ}C$ a aproximadamente $5^{\circ}C$. En ciertas realizaciones, un compuesto de Formula **d** se usa en la siguiente reacción sintética sin purificación.

[00329] En la reacción 4, el grupo hidroxilo del β -hidroxi- γ -aminofosfonato **d** es alquilado o acilado para dar **e**, en donde R^4 es alquilo opcionalmente sustituido o COR^5 , respectivamente. El grupo alquilo opcionalmente sustituido puede ser introducido mediante la reacción de **d** con R^4L^2 en donde L es un grupo saliente, p.e., metil triflato, p.e., $MeOSO_2CF_3$. En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte, p.e., tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, etc. El grupo COR^5 puede ser introducido mediante la reacción de **d** con R^5COL^1 en donde L^1 es un grupo saliente, p.e., acetyl cloruro, p.e., $MeCOCl$. Alternativamente, el β -hidroxi- γ -aminofosfonato **d** se puede usar en el siguiente paso sintético sin modificación química adicional, p.e., R^4 es hidrógeno.

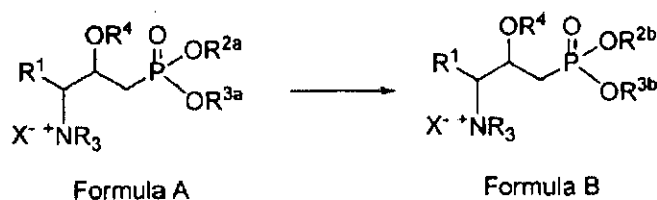
[00330] En la reacción 5, el(los) grupo(s) protector(es) de amina de **e** son removidos, p.e., R^6 es un grupo protector de amina y R^7 es hidrógeno, o R^6 y R^7 son ambos un grupo protector de amina, o R^6 y R^7 tomados juntos representan un grupo protector de amina, para dar la amina **f**. En ciertas realizaciones, R^6 y

R⁷ son bencilo. En una realización adicional, los grupos bencilo son removidos, p.e., la amina es desprotegida, bajo una atmósfera de gas hidrógeno utilizando paladio sobre carbono como el catalizador. En una realización adicional, la desprotección se lleva a cabo en un solvente seleccionado del grupo que consiste de alcohol C₁-C₄ (p.e., metanol) tetrahidrofurano, acetonitrilo y diclorometano. En una realización adicional, la desprotección se realiza a temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C, p.e., de aproximadamente 37°C a aproximadamente 42°C. En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción es filtrada a través de un tapón de celita y el(los) solvente(s) removido(s) mediante evaporación. En ciertas realizaciones, la amina **f** es usada en el siguiente paso sin purificación adicional.

[00331] En la reacción 6, la amina **f** es alquilada con RX para dar un compuesto de amonio cuaternario de Formula A. En ciertas realizaciones, R es alquilo inferior y X es halo. En una realización adicional, el halo es yoduro. En una realización adicional, RX es metil yoduro, p.e., el compuesto de Formula A es un compuesto de trimetilamonio compuesto. En ciertas realizaciones, la alquilación se lleva a cabo en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio. En ciertas realizaciones, la alquilación se lleva a cabo en un solvente seleccionado del grupo que consiste de alcohol C₁-C₄ (p.e., metanol), tetrahidrofurano, acetonitrilo y diclorometano. En ciertas realizaciones, la alquilación es realizada a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C, p.e., aproximadamente 37°C a aproximadamente 42°C. En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción es filtrada y el solvente es removido mediante evaporación para dar un compuesto de Formula A. En ciertas realizaciones, un compuesto de Formula A es purificado mediante cristalización. En ciertas realizaciones, un compuesto de Formula A es disuelto en un solvente seleccionado del grupo que consiste de alcohol C₁-C₄ (p.e., metanol), tetrahidrofurano, acetonitrilo y diclorometano para dar una solución y se agrega un solvente, p.e., un anti-solvente, seleccionado del grupo que

consiste de acetona, metil etil cetona y etil acetato para inducir cristalización. En realizaciones adicionales, el anti-solvente es etil acetato. El compuesto de amonio cuaternario puede formar una sal farmacéuticamente aceptable con cualquier anión farmacéuticamente aceptable adecuado, X^- , para proveer un compuesto de Formula A.

Esquema 2



[00332] El Esquema 2 describe la síntesis de compuestos de Formula B en donde R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y catión monovalente farmacéuticamente aceptable, o tomados juntos R^{2b} y R^{3b} representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable, y X^- es un anión farmacéuticamente aceptable, o X^- y R^{2b} están ausentes y el compuesto de Formula B es un zwitterión, y R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y COR⁵.

[00333] En el Esquema 2, R^{2a} y R^{3a} son removidos de un compuesto de Formula A para dar un compuesto de Formula B. Los compuestos de Formula B en donde R^{2b} y R^{3b} son hidrógeno se pueden preparar a partir de ésteres fosfonato usando métodos de clivado conocidos. Por ejemplo, se usan

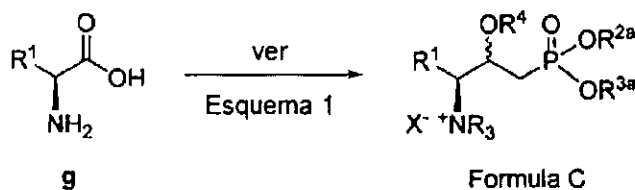
generalmente silil haluros para clivar varios ésteres de fosfonato y dar el ácido fosfónico deseado a la hidrólisi débil de los ésteres de silil fosfonato resultantes. Cuando se requiere, se pueden usar capturadores ácidos (por ejemplo, HMDS) para los compuestos sensibles a ácido. Tales silil haluros incluyen TMSCl (*J. Org. Chem.* 28:2915 (1963)), TMSBr (*Tetrahedron Lett.* 155 (1977)) y TMSI (*J. Chem. Soc., Chem. Commu.* 870 (1978)). Alternativamente, los ésteres de fosfonato pueden ser clivados bajo condiciones ácidas fuertes (*Tetrahedron Lett.* 53:4137 (1992); *Synthesis-Stuttgart* 10:955 (1993)). Aquellos ésteres de fosfonato pueden ser clivados también mediante diclorofosfonatos preparados tratando los ésteres de fosfonato con agentes halogenantes tales como PCl_5 , SOCl_2 y BF_3 (*J. Chem. Soc.* 238 (1961)) seguido por hidrólisis acuosa para dar los ácidos fosfónicos. Los aril y bencil ésteres de fosfonato pueden ser clivados bajo condiciones de hidrogenólisis (*Synthesis* 412 (1982); *J. Med. Chem.* 25:1208 (1985)) o condiciones de reducción de metal (*J. Chem. Soc.* 99:5118 (1977)). También se han usado condiciones electroquímicas (*J. Org. Chem.* 44:4508 (1979)) y pirólisis (*Synth. Commu.* 10:299 (1980)) para clivar varios ésteres de fosfonato.

[00334] Así, en una realización, R^{2a} y R^{3a} son bencilo. En una realización adicional, los grupos bencilo son removidos bajo una atmósfera de gas hidrógeno y paladio sobre carbono como el catalizador. En ciertas realizaciones los grupos bencilo son removidos en un solvente seleccionado del grupo que consiste de alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4$ (p.e., metanol), tetrahidrofurano, acetonitrilo y diclorometano. En ciertas realizaciones, los grupos bencilo son removidos a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C , p.e., aproximadamente 37°C a aproximadamente 42°C . En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción es filtrada a través de un tapón de celita y el(los) solvente(s) son removidos mediante evaporación para dar un compuesto de Formula B, en donde R^{2b} y R^{3b} son hidrógeno.

[00335] En realizaciones adicionales, R^{2a} y R^{3a} de un compuesto de Formula III, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, son metilo. En ciertas realizaciones, los grupos metilo son removidos usando trimetilsilano de bromo. En una realización, los grupos metilo son removidos en un solvente seleccionado del grupo que consiste de tetrahidrofurano y diclorometano. En realizaciones adicionales, los grupos metilo son removidos a temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C, p.e., de aproximadamente 37°C a aproximadamente 42°C. En realizaciones adicionales, los solventes son removidos mediante evaporation. En realizaciones adicionales, la mezcla de reacción se disuelve en agua. En realizaciones adicionales, la mezcla de reacción es filtrada y el(los) solvente(s) son removidos mediante evaporación para dar un compuesto de Formula B, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, en donde R^{2b} y R^{3b} son hidrógeno.

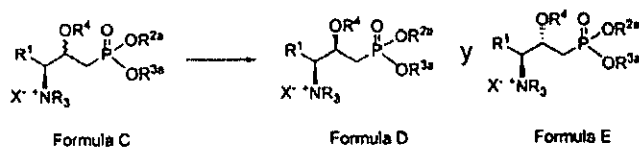
[00336] En ciertas realizaciones, un compuesto de Formula B es purificado mediante cristalización. En ciertas realizaciones, un compuesto de Formula A se disuelve en un solvente seleccionado del grupo que consiste de alcohol C_1 - C_4 (p.e., metanol), tetrahidrofurano, y acetonitrilo para dar una solución y se agrega un solvente, p.e., un anti-solvente, seleccionado del grupo que consiste de acetona, metil etil cetona y etil acetato para inducir cristalización. En realizaciones adicionales, el anti-solvente es etil acetato. El compuesto de amonio cuaternario puede formar una sal farmacéuticamente aceptable con cualquier anión farmacéuticamente aceptable adecuado, X^- , para proveer un compuesto de Formula B.

Esquema 3



[00337] En el Esquema 3, un compuesto de Formula C se prepara como se describió anteriormente en el Esquema 1, partiendo de un amino ácido **g**, p.e., un L-amino ácido, p.e., L-leucina.

Esquema 4



[00338] En el Esquema 4, los diastereómeros de un compuesto de Formula C son separados en compuestos de Formula D, p.e., el isómero 2R,3S, y Formula E, p.e., el isómero 2S,3S. En ciertas realizaciones, los diastereómeros de un compuesto de Formula C son separados mediante cristalización. En ciertas realizaciones, la cristalización comprende: (a) disolver un compuesto de Formula C en un solvente o sistema solvente, p.e., una mezcla de solventes, p.e., metanol/agua, etanol/agua, tetrahidrofurano/agua, acetonitrilo/agua, etc., para dar una solución; (b) permitir que ocurra la precipitación; y (c) separar el producto cristalino de dicha solución. En ciertas realizaciones, la solución es una solución homogénea. En ciertas realizaciones, el solvente o sistema solvente se selecciona del grupo que consiste de diclorometano, metanol, metanol/agua, etanol, etanol/agua, isopropanol, isopropanol/agua, tetrahidrofurano, tetrahidrofurano/agua, acetonitrilo y acetonitrilo/agua. En ciertas realizaciones, la precipitación del producto deseado, p.e., un compuesto de Formulas D o E, es inducida agregando un

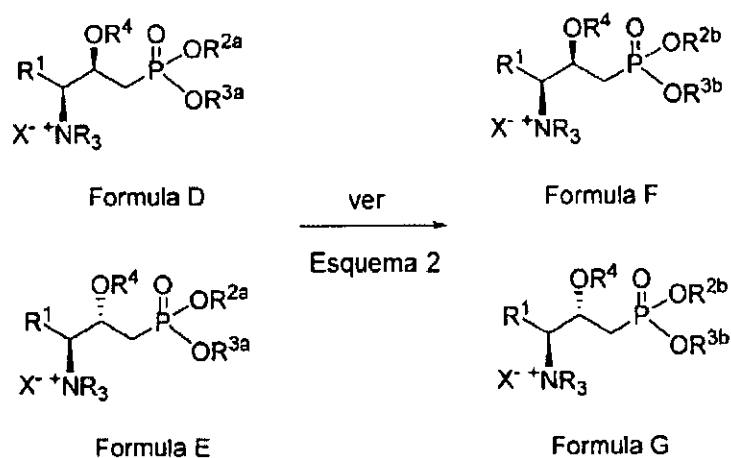
anti-solvente. En realizaciones adicionales, el anti solvente se selecciona del grupo que consiste de hexano, etil acetato, acetona, metil etil cetona y metil t-butil éter, particularmente etil acetato.

[00339] En realizaciones adicionales, la precipitación del producto durante la cristalización es inducida enfriando la solución. En una realización adicional, la solución es enfriada a aproximadamente 10°C, a aproximadamente 5°C o a aproximadamente 0°C.

[00340] En realizaciones adicionales, la solución es calentada antes de la adición del anti-solvente, durante la adición del anti-solvente o después de la adición del anti-solvente.

[00341] En ciertas realizaciones, el producto cristalino es aislado mediante filtración.

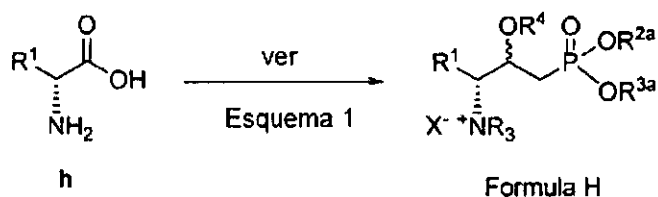
Esquema 5



[00342] En el Esquema 5, un compuesto de Formula F es preparado como se describe anteriormente en el Esquema 2, partiendo de un compuesto de

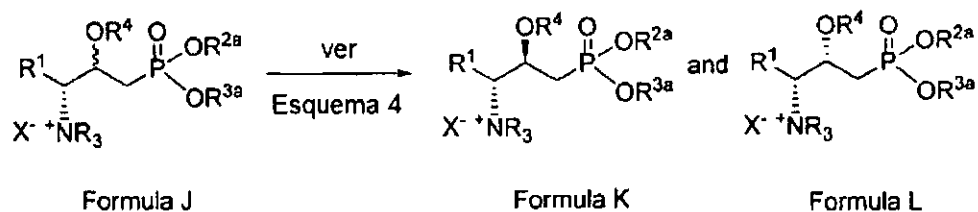
Formula D. De una manera similar, un compuesto de Formula G es preparado a partir de un compuesto de Formula E.

Esquema 6



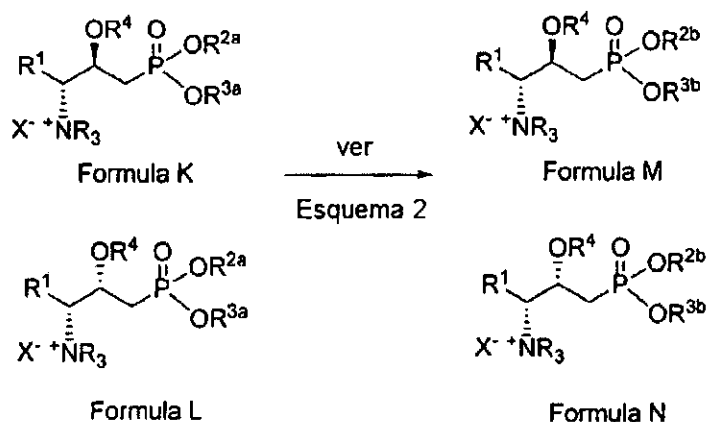
[00343] En el Esquema 6, un compuesto de Formula H es preparado como se describe anteriormente en el Esquema 1, partiendo de un amino ácido **h**, p.e., un D-amino ácido, p.e., D-leucina.

Esquema 7



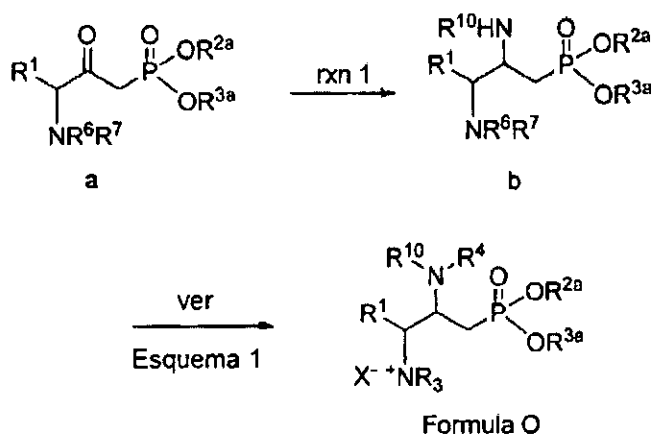
[00344] En el Esquema 7, un compuesto de Formula K, p.e., el isómero 2R,3R, y Formula L, p.e., el isómero 2S,3R, son preparados como se describe anteriormente en el Esquema 4, partiendo de un compuesto de Formula J.

Esquema 8



[00345] En el Esquema 8, un compuesto de Formula M se prepara como se describe anteriormente en el Esquema 2, partiendo de un compuesto de Formula K. De una manera similar se prepara un compuesto de Formula N a partir de un compuesto de Formula L.

Esquema 9



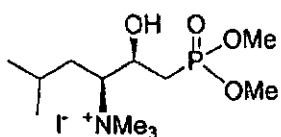
[00346] El Esquema 9 describe la síntesis de β -amino- γ -aminofosfonato y análogos de β -amino- γ -aminofosfonato de Formula O. En la reacción 1, el grupo oxo, p.e., $\text{C}=\text{O}$, de un β -ceto- γ -aminofosfonato **a** es convertido al β -amino- γ -aminofosfonato **b** mediante afinación reductora. En una realización, **a**

reacciona con H_2NR^{10} en la presencia de una agente reductor, tal como, pero sin limitarse a, NaCNBH_3 o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en un solvente orgánico tal como, pero sin limitarse a, tetrahidrofurano. Un compuesto de Formula O se puede preparar a partir de **b** usando los métodos descritos en el Esquema 1 y estrategias de protección/desprotección de amina rutinarias bien conocidas por el experto en la técnica.

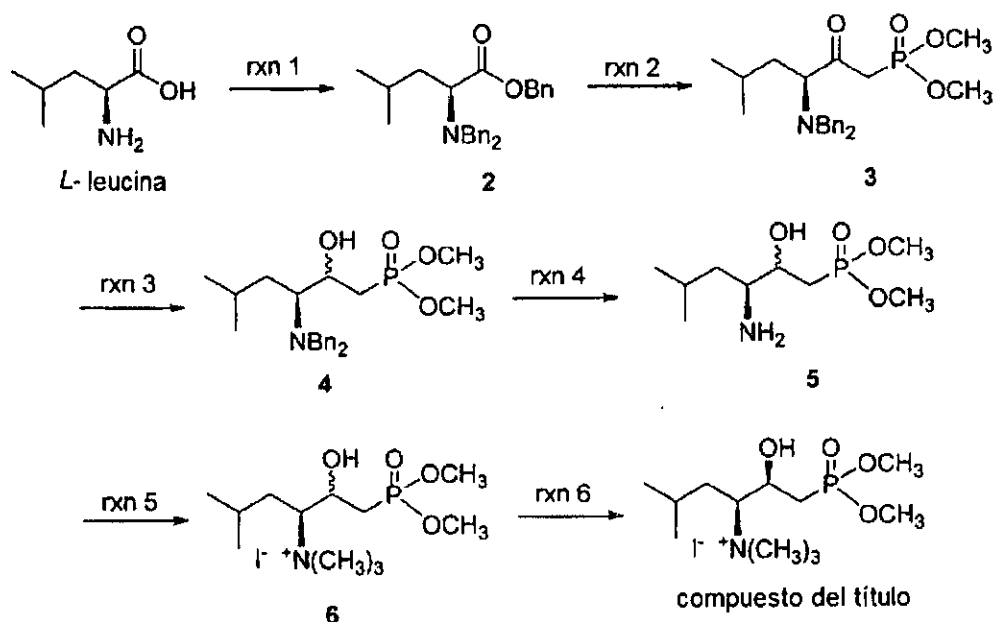
[00347] Será obvio para el experto en las técnicas relevantes que se pueden hacer otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a los métodos y aplicaciones aquí descritos sin apartarse del alcance de la invención o cualquier realización de la misma. Se entenderá que aunque la invención ha sido descrita en conjunto con la descripción detallada de la misma, la anterior descripción está destinada a ilustrar y no limitar el alcance de la invención, la cual está definida por el alcance de las reivindicaciones anexas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones. Ahora habiendo descrito la presente invención en detalle, la misma será entendida más claramente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que están aquí incluídos para propósitos de ilustración solamente y no pretenden ser limitantes de la invención.

EJEMPLO 1

Síntesis de Dimetil éster del ácido (2R,3S)-(2-hidroxi-5-metil-3-trimetilamonio-hexil)-fosfónico; yoduro



Esquema 10



[00348] El Esquema 10 describe la síntesis de dimetil éster del ácido (2R,3S)-(2-hidroxi-5-metil-3-trimetilamonio-hexil)-fosfónico; yoduro.

[00349] Reacción 1: 2.5 g de Z-leucina (19.05 mmol) se recuperaron en metanol (10 ml) y se agregó K_2CO_3 (32.40 mmol). La mezcla se agitó y se agregó lentamente bencil bromuro (62.89 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo por 24 h. El solvente fue removido bajo presión reducida. Se agregó etil acetato, las sales fueron removidas mediante filtración y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar el compuesto 2. El aceite residual se disolvió en THF anhidro (12 ml) (solución A).

[00350] Reacción 2: Una solución de dimetilmetilfosfonato (60.98 mmol) en THF anhidro (12 ml) fue enfriada a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ y se agregó lentamente una solución de *n*-BuLi en hexano (2.4 M, 67.08 mmol). La solución resultante se agitó a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h y se agregó a una solución A de la reacción 1 anterior. La

mezcla de reacción se agitó a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 3 h antes de la adición de solución de HCl 5% (v/v). La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en etil acetato, y se lavó con porciones de 10 ml de agua. La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y filtrada. El solvente fue evaporado para dar el compuesto **3** como un aceite crudo.

[00351] Reacción 3: Una mezcla del aceite crudo dimetil éster del ácido (3-dibencilamino-5-metil-2-oxohexil)-fosfónico, p.e., compuesto **3**, obtenida en la reacción 2, se disolvió en aproximadamente 10% de metanol y aproximadamente 90% de THF (v/v) y se enfrió a -10°C . Se agregó NaBH_4 (19.05 mmol) a la mezcla en pequeñas porciones con agitación vigorosa. La mezcla se agitó a temperature de -10 a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 4 h y se añadió HCl 5% (v/v). La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El aceite residual oil se disolvió en etil acetato, y se lavó con porciones de 10 ml de agua. La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y filtrada. El solvente fue evaporado para dejar el dimetil éster del ácido (3-dibencilamino-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico, compuesto **4**, como un aceite crudo. RMN ^{31}P (a 200 MHz, CDCl_3) indicó una relación 80:20 de isómeros 2R,3S (δ 34.53) a 2S,3S (δ 35.15). El dimetil éster del ácido (3-dibencilamino-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico puede ser aislado mediante cromatografía o usado en el siguiente paso de hidrogenólisis directamente sin aislamiento.

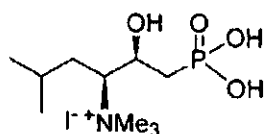
[00352] Reacción 4: Una mezcla diastereomérica del dimetil éster del ácido (3-dibencilamino-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico crudo, compuesto **4**, obtenido en la reacción 3, se trató con paladio-carbon (2.0% p) como el catalizador en metanol (40 mL). La mezcla de reacción se agitó por 12 h bajo una atmósfera de gas hidrógeno a $37\text{--}42\text{ }^{\circ}\text{C}$, y después de este período de tiempo, la mezcla fue filtrada a través de un tapón de Celita, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para dejar dimetil éster del ácido (3-amino-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico, compuesto **5**, como un aceite crudo.

[00353] Reacción 5: Una mezcla del dimetil éster del ácido (3-amino-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico crudo, p.e., compuesto **5**, obtenido en la reacción 4 se disolvió en metanol (30 mL) y se agregaron K_2CO_3 (33.38 mmol) y CH_3I (66.67 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 12 h a 34-37 °C, y después de este período de tiempo fue filtrada y el solvente fue removido bajo presión reducida para dejar dimetil éster del ácido (3-trimetilamonio-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico; yoduro, compuesto **6**, como un aceite crudo. La mezcla diastereomérica fue analizada mediante RMN ^{31}P (a 200 MHz, $CDCl_3$), para dar el compuesto de Formula 2R,3S (δ 31.35) y 2S,3S (δ 30.91) en la relación 76:24, respectivamente.

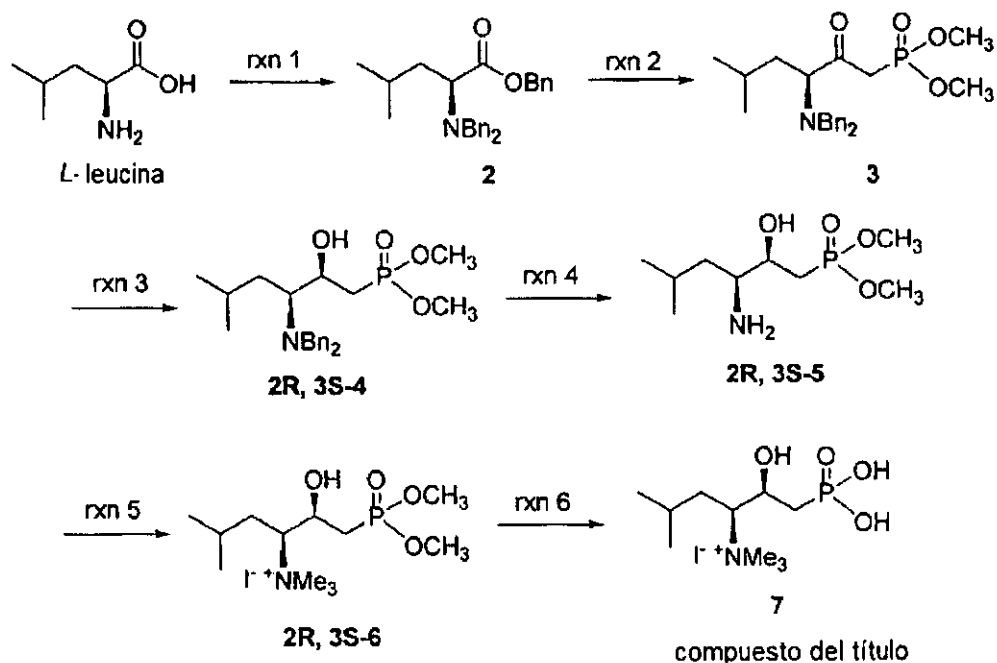
[00354] Reacción 6: El dimetil éster del ácido (3-trimetilamonio-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico; yoduro, p.e., compuesto **6**, de la reacción 5 se disolvió en metanol. Se indujo cristalización mediante la adición de etil acetato. El producto que se cristalizó fue filtrado y secado bajo presión reducida para dar 2.1 g (26.93%) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H, $(CH_3)_2CH$), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H, $(CH_3)_2CH$), 1.50 (dd, J = 13.6, 9.2 Hz, 1H, CH_2CH), 1.73 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 1.89 (ddd, J = 13.6, 8.8, 4.2 Hz, 1H, CH_2CH), 2.49 (ddd, J = 18.6, 15.6, 8.6 Hz, 1H, CH_2P), 2.63 (ddd, J = 19.2, 15.6, 4.8 Hz, 1H, CH_2P), 3.45 (s, 9H, $(CH_3)_3N$), 3.78 (d, J = 10.8 Hz, 3H, $(CH_3O)_2P$), 3.80 (d, J = 10.8 Hz, 3H, $(CH_3O)_2P$), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CHN), 4.43 (m, 1H, CHOH). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.95 ($(CH_3)_2CH$), 23.76 ($(CH_3)_2CH$), 26.78 ($CH(CH_3)_2$), 32.47 (d, J = 135.1 Hz, CH_2P), 38.03 (CH_2CH), 53.35 ($(CH_3O)_2P$), 54.12 ($(CH_3)_3N$), 67.30 (CHN), 73.63 (CHOH). RMN ^{31}P (200 MHz, $CDCl_3$) δ 31.31.

EJEMPLO 2

Síntesis de ácido (2R,3S)-(2-hidroxi-5-metil-3-trimetilamonio-hexil)-fosfónico; yoduro



Esquema 11



[00355] El Esquema 11 describe la síntesis de ácido (2R,3S)-(2-hidroxi-5-metil-3-trimetilamonio-hexil)-fosfónico acid; yoduro.

[00356] Reacción 1: 10 g de Z-leucina (76.23 mmol) se recuperaron en metanol (40 ml) y se agregó K_2CO_3 (129.60 mmol). La mezcla se agitó y se agregó lentamente bencil bromuro (251.56 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo por 24 h. El solvente fue removido bajo presión reducida. Se agregó etil acetato, las sales fueron removidas mediante filtración y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar el compuesto **2**. El aceite residual se disolvió en THF anhidro (45 ml) (solución A).

[00357] Reacción 2: Una solución de dimetilmetilfosfonato (243.92 mmol) en THF anhidro (45 ml) fue enfriada a -50 °C y se adicionó lentamente una solución de H-BuLi en hexano (2.4 M, 268.32 mmol). La solución resultante se agitó a -50 °C por 1.5 h y se agregó a la solución A de la reacción 1 anterior. La mezcla de reacción se agitó a -50 °C por 3 h antes de la adición de solución de HCl 5% (v/v). La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en etil acetato, y se lavó con porciones de 30 ml de agua. La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y filtrada. El solvente fue evaporado para dar el compuesto **3** como un aceite crudo.

[00358] Reacción 3: Una mezcla del aceite crudo de dimetil éster del ácido (3-dibencilamino-5-metil-2-oxohexil)-fosfónico, p.e., compuesto **3**, obtenido en la reacción 2, se disolvió en aproximadamente 10% de metanol y aproximadamente 90% de THF (v/v) y se enfrió a -10°C. Se agregó NaBH₄ (68.58 mmol) a la mezcla en pequeñas porciones con agitación vigorosa. La mezcla se agitó a temperature de -10 a 5 °C por 4 h y se agregó HCl 5% (v/v). La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en etil acetato, y se lavó con porciones de 30 ml de agua. La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y filtrada. El solvente fue evaporado para dejar dimetil éster del ácido (3-dibencilamino-2-hidroxi-5- metil-hexil)-fosfónico como un aceite crudo. RMN ³¹P (a 200 MHz, CDCl₃) indicó una relación 80:20 de isómeros 2R,3S (δ 34.53) a 2S,3S (δ 35.15). La mezcla diastereomérica fue purificada mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando hexano/etil acetato como el eluyente, para producir el compuesto **2R,3S-4** (20.753 g; 64.9% rendimiento; RMN ³¹P a 200 MHz, CDCl₃; δ 34.61).

[00359] Reacción 4: 10.365 g de dimetil éster del ácido (2R,3S)-3-dibencilamino-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico, compuesto **2R,3S-4**, obtenido en la reacción 3, se trató con paladio-carbón (2.0%p) como el catalizador en

metanol (40 mL). La mezcla de reacción se agitó por 12 h bajo una atmósfera de gas hidrógeno a 37-42 °C, y después de este período de tiempo, la mezcla fue filtrada a través de un tapón de Celita, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para dejar dimetil éster del ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico, compuesto **2R,3S-5**, como un aceite crudo.

[00360] Reacción 5: El dimetil éster del ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico crudo, p.e., compuesto **2R,3S-5**, obtenido en la reacción 4 se disolvió en metanol (30 mL) y se agregaron K₂CO₃ (43.26 mmol) y CH₃I (86.52mmol). La mezcla de reacción se agitó por 12 h a 32-35 °C, y después de este período de tiempo fue filtrada y el solvente fue removido bajo presión reducida para dejar dimetil éster del ácido (2R,3S)-(3-trimetilamonio-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico; yoduro, compuesto **2R,3S-6**, como un aceite crudo. RMN ³¹P (a 200 MHz, CDCl₃) indicó que el producto tenía la estereoquímica 2R,3S (δ 31.23).

[00361] Reacción 6: El dimetil éster del ácido (2R,3S)-3-trimetilamonio-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico crudo; yoduro, p.e., compuesto **2R,3S-6**, obtenido en la reacción 5 se trató con bromotrimetilsilano (54.39 mmol) en diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 4 h a 37 - 42 °C, y después de este período de tiempo, los materiales volátiles fueron evaporados bajo presión reducida, luego se añadió agua. Después de 2 h, el solvente fue removido bajo presión reducida para dejar el ácido (2R,3S)-3-trimetilamonio-2-hidroxi-5-metil-hexil)-fosfónico; yoduro, compuesto **7**. El compuesto **7** se disolvió en metanol y se indujo la cristalización mediante la adición de etil acetato. El producto que se cristalizó fue filterado y secado bajo presión reducida para dar 5.8 g (61.63%) del compuesto del título. RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ 1.04 (d, J= 6.6 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 1.73 (m, 3H, CH₂CH, CH(CH₃)₂), 2.29 (m, 2H, CH₂P), 3.28 (s, 9H, (CH₃)₃N), 3.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CHN), 4.33 (m, 1H, CHOH). RMN ¹³C (50 MHz, CD₃OD) δ 21.64 ((CH₃)₂CH),

23.92 ((CH₃)₂CH), 27.43 (CH(CH₃)₂), 36.48 (d, J= 134.1 Hz, CH₂P), 38.52 (CH₂CH), 53.98 ((CH₃)₃N), 68.89 (CHN), 73.48 (d, J= 11.0 Hz, CHOH). RMN ³¹P (81 MHz, CD₃OD ₃) δ 24.898.

EJEMPLO 3

Inducción de cambios de utilización de glucosa en células hepáticas

[00362] Células WRL-68 fueron descongeladas y mantenidas en cultivo con Medio Esencial Mínimo (Gibco BRL) que contiene Glutamina 4 mM, 1% de amino ácidos no esenciales (Gibco BRL), 10% de Suero de Ternera Fetal (FCS), y 100 µg/ml de ampicilina. Las células WRL-68 fueron sembradas a 2*10⁶ células/cm² en medio completo en frascos de cultivo células de 75 cm², las células se mantuvieron por 24 horas a 37°C bajo una atmósfera de CO₂ al 5%. El medio fue cambiado después de 24 hr. Las células fueron pasadas mediante tripnización usando una solución de tripsina al 0.025% que contiene 0.01% de sal sódica de ácido N,N-di-etilditiocarbámico (EDTA). Con el fin de evaluar el efecto de análogo de carnitina sobre la utilización de niveles de glucosa, se desarrollo un modelo de hiperglicemia *in vitro* (Nakajima et al, *J. Biol. Chem.* 275:20880-20886 (2000)). Dos días después del plaqueteado, el medio fue cambiado a F-12K que contiene D-glucosa 7 mM y 10% de suero fetal bovino, y el cultivo continuó por 2 días más. Las células fueron entonces cultivadas en medio F-12K libre de suero, que contiene D-glucosa 30 mM por 24 h. Las células fueron tratadas con la mezcla diastereomérica del compuesto **7** a concentraciones de 0.01, 0.1, 1, 10, 100 µM, y 1 mM y 2 mM durante 24 horas. Las muestras de medio acondicionado y lisados de célula se mantuvieron a menos 8°C. Se midieron los niveles de glucosa y glucógeno usando un kit PAP-SL de Glucosa (Tech, USA) y kit de ensayo de glucógeno (Biovision Research Products, California, USA).

[00363] La mezcla diastereomérica del compuesto **7** en concentraciones de 1, 10 y 100 μM redujo los niveles de glucosa extracelulares en 16%, 18% y 23%, respectivamente; mientras que se observó una reducción de 30 y 32% con concentraciones de 1 y 2 mM (Fig. 1). No se observaron cambios en la glucosa celular con ninguna concentración (Fig. 2). Se observó un aumento en los niveles de glucógeno celular con la mezcla diastereomérica del compuesto **7** a una concentración de 2 mM (Fig. 3).

EJEMPLO 4

Seguridad de análogo de carnitina en células humanas y evaluación de teratogenicidad

[00364] Se usaron dos líneas celulares para este estudio: células 293 Q derivadas de células epiteliales normales de riñón fetal humano (CRL-1573 ATCC) y células WRL-68 derivadas de células epiteliales de hígado humano (CRL-48 ATCC). Las líneas celulares se cultivaron en medio esencial mínimo (MEM, GIBCO BRL Inc., Grand Island, NY), complementado con amino ácidos no esenciales (GIBCO BRL Inc., Grand Island, NY), 10% de suero fetal de ternera (GIBCO BRL Inc., Grand Island, NY), 1-glutamina (2 mol/L), y antibióticos. Las células fueron plaqueteadas en discos de cultivo de 100-mm (10^6 células/disco), y se mantuvieron a 37°C bajo una atmósfera de CO_2 al 5% en aire humidificado. Se obtuvieron subcultivos mediante tripnización (solución al 0.025% de tripsina que contiene 0.01% de al sódica de ácido *N,N*-dietilditiocarbámico, EDTA). Para la investigación citológica, se usaron 10^5 células por mL de medio MEM. Las células fueron tratadas con las siguientes concentraciones de la mezcla diastereomérica del compuesto **7**: 0.01, 0.1, 1, 10, y 100 μM , y 1 y 2 mM. Después de la incubación de las células con el extracto, estas fueron recolectadas para investigaciones citológicas adicionales.

[00365] Las células fueron incubadas en placas de 96 pozos. Después de 24 h, el medio fue removido; las células fueron lavadas dos veces con PBS y luego incubadas con análogo. Después de 24 h, las células y el medio acondicionado fueron recolectados y procesados. Se midió la viabilidad de célula mediante un ensayo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio bromuro (MTT) (Wang et al, *Journal Ocular. Pharm. Ther.* 12: 35-43 (1996)). Brevemente, se agregaron 20 µL de MTT (5 g/L) a cada pozo y se incubaron con el cultivo por un adicional de 4 h a 37°C, CO₂ al 5%, y luego el medio de cultivo fue descartado seguido por la adición de 200 µL de DMSO con 25 µL de amortiguador de glicina de Sørensen's (glicina 0.1 M, NaCl 0.1 M, pH 10.5) a cada pozo. Cuando se disolvieron los cristales azules, se determinó la densidad óptica en un lector de microplaca a 450 nm. Con el fin de evaluar el efecto de la mezcla diastereomérica del compuesto **7** en la proliferación celular, también se usó MTT. Con este fin, las células fueron recolectadas cada día durante cuatro días para células hepáticas y siete días para células renales. Las células expuestas a la mezcla diastereomérica del compuesto **7** no mostró citotoxicidad o efectos sobre la proliferación celular (Figs. 4, 5 y 6).

EJEMPLO 5

Ensayo de Teratogenicidad

[00366] Se llevó a cabo un ensayo de teratogenicidad descrito por Jelinek et al, *Func. Devel. Morph.* 4:317-23 (1994). Se obtuvieron huevos de pollo Leghorn blancos fértiles de A.L.P.E. S.A. (Puebla, Mexico) y se almacenaron a 6°C. Sesenta huevos fertilizados fueron pesados, esterilizados y divididos en seis grupos. El primer grupo sirvió como un control no tratado. Los siguientes tres fueron expuestos a la mezcla diastereomérica del compuesto **7** (1, 10, y 100 µM). El último grupo recibió cafeína (10 mg/mL) y como control positivo. Se agregaron soluciones de prueba (1 mL) al saco de aire bajo condiciones estériles. Cada solución fue inyectada después de perforar la cascara en el

extremo chato del huevo; después de la inyección, los agujeros fueron sellados inmediatamente con cera de parafina fundida. Los huevos fueron entonces transferidos y mantenidos en un incubador de circulación forzada a 37.5°C con una humedad relativa de 55% hasta que se alcanzó el estado deseado de desarrollo.

[00367] Para determinar la dependencia a concentración de la mezcla diastereomérica del compuesto 7, se realizó un análisis histológico. Los embrones en cada grupo fueron fijados en solución salina formal amortiguada (pH 7.4), deshidratada, e incrustada en bloques de parafina. Las secciones de tejido en parafina de 6 µm fueron teñidas con acetocarmina para exámen histológico de rutina. El embión fue examinado y clasificadas de acuerdo con criterios morfológicos explicados previamente por Hamburger et al. (Hamburger et al, *J. Morph.* 55:49-921951 (1951). Las clasificaciones embriónicas al momento de la aplicación de la mezcla diastereomérica del compuesto 7 variaron de 14-16, lo que corresponde aproximadamente a desarrollar somitas enumeradas 22-28. No se encontraron alteraciones en los embriones tratados con la mezcla diastereomérica del compuesto 7 (Fig. 7 y Tabla 1).

Tabla 1: Evaluación teratogénica de la mezcla diastereomérica del compuesto 7

Región embriónica afectada						
48 h de exposición	Esqueleto axial	SNC	Vasculatura	Corazón	Somitas	Muertes
Ringer ¹	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Comp 7 1 µM	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Comp 7 100 µM	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Comp 7 1 mM	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Cafeína ²	10/10	8/10	6/10	8/10	8/10	2/10

197

¹ Control Negativo; ² Control positivo; las fracciones representan el número de embriones anormales y el total examinado para cada región de desarrollo del embión.

[00368] La presente invención ha sido descrita con referencia a ciertas realizaciones de la misma. Sin embargo, el alcance de la invención no está limitado a las realizaciones descritas o ejemplificadas. Los trabajadores de habilidad ordinaria en las técnicas relevantes apreciarán fácilmente que se pueden practicar otras realizaciones y ejemplos sin apartarse del alcance de la presente invención. Todas estas variaciones están consideradas como parte de, y por consiguiente, abarcadas por la presente invención.

[00369] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas o referenciadas en esta descripción están aquí incorporadas mediante referencia en la misma medida como si cada publicación, patente o solicitud de patente individual fuera indicada específicamente e individualmente incorporada mediante referencia.

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
BAJO EL ARTÍCULO
19/PCT**

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

X^- es un anión farmacéuticamente aceptable, o X^- y R^2 están ausentes y el compuesto de Formula I es un zwitterión;

Z se selecciona del grupo que consiste de O y NR^{10} ; y

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

o un hidrato farmacéuticamente aceptable, forma cristalina o forma amarga del mismo, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es metilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es isobutilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z es O.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R^4 es hidrógeno.

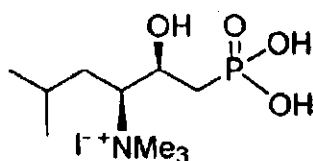
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 y R^3 son hidrógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X^- se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato.

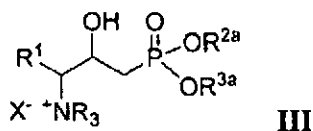
9. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, y R^4 y R^{10} son hidrógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de Formula I está en la forma isomérica 2R,3S.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



12. Un proceso para preparar un compuesto de Formula III:



en donde:

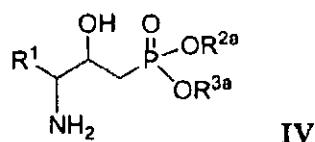
R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido; y

X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable;
dicho método comprende:

(a) la reacción de un compuesto de Formula IV:



con RX, para dar dicho compuesto de Formula III, y

(b) aislar dicho compuesto de Formula III.

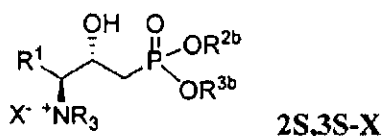
13. El proceso de la reivindicación 12, en donde dicho compuesto de Formula III es el isómero 3S y dicho compuesto de Formula IV es el isómero 3S.

14. El proceso de la reivindicación 13 que comprende además:

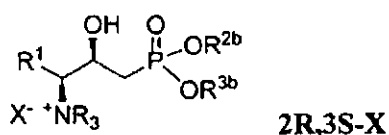
- (c) aislar el isómero 2S,3S sustancialmente libre del isómero 2R,3S,
o
- (d) aislar el isómero 2R,3S sustancialmente libre del isómero 2S,3S.

15. El proceso de la reivindicación 14 que comprende además:

- (e) remover R^{2a} y R^{3a} de dicho isómero 2S,3S, para dar un compuesto de Formula 2S,3S-X:

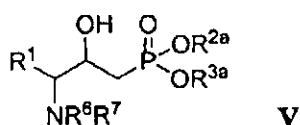


- o, (f) remover R^{2a} y R^{3a} de dicho isómero 2R,3S, para dar un compuesto de Formula 2R,3S-X:



en donde R^{2b} y R^{3b} son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y catión monovalente farmacéuticamente aceptable, o tomados juntos R^{2b} y R^{3b} representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable, o X^- y R^{2b} están ausentes.

16. El proceso de la reivindicación 12, en donde dicho proceso comprende remover R^6 , o R^6 y R^7 , de un compuesto de Formula V:

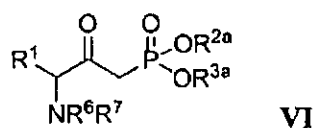


en donde:

R^6 es un grupo protector de amina; y

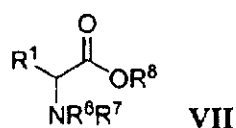
R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y grupo protector de amina, o R^6 y R^7 tomados juntos representan un grupo protector de amina, para dar dicho compuesto de Formula IV.

17. El proceso de la reivindicación 16, en donde dicho proceso comprende la reducción de un compuesto de Formula VI:

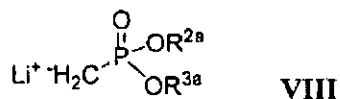


para dar dicho compuesto de Formula V.

18. El proceso de la reivindicación 17, en donde dicho proceso comprende condensar un compuesto de Formula VII:



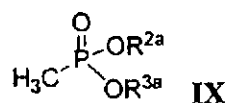
con un compuesto de Formula VIII:



para dar dicho compuesto de Formula VI, en donde:

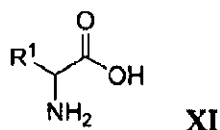
R^8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido.

19. El proceso de la reivindicación 18, en donde dicho proceso comprende condensar un compuesto de Formula IX:



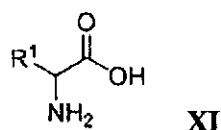
con LiR^9 , para dar dicho compuesto de Formula VIII, en donde R^9 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior y arilo.

20. El proceso de la reivindicación 18, en donde dicho proceso comprende:
- (a) proteger la amina; y
 - (b) esterificar el ácido carboxílico de un amino ácido de Formula XI:



para dar dicho compuesto de Formula VII.

21. El proceso de la reivindicación 12, en donde dicho compuesto de Formula III se obtiene mediante un proceso de un recipiente único a partir de un compuesto de Formula XI:



22. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
23. Un método para inhibir carnitina aciltrasnferasa en una célula que comprende contactar dicha célula con el compuesto de la reivindicación 1.
24. Un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltrasnferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.
25. Un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltrasnferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente, una cantidad

terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

26. Un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltransferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

27. El método de la reivindicación 25 o 26, en donde dicho uno o más agentes terapéuticos adicionales se selecciona del grupo que consiste de anticolesterolémicos, anticoagulantes, fármacos anti-obesidad o antidiabéticos, y combinaciones de los mismos.

28. El método de la reivindicación 24, en donde dicho trastorno o condición está asociado con trastornos en el metabolismo de ácido graso.

29. El método de la reivindicación 28, en donde dicho trastorno o condición se selecciona del grupo que consiste de diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, disfunción miocárdica, anemia renal y enfermedad de Alzheimer.

30. El método de la reivindicación 29, en donde dicho trastorno o condición es diabetes no insulino dependiente.

31. El método de la reivindicación 29, en donde dicho trastorno o condición es obesidad.

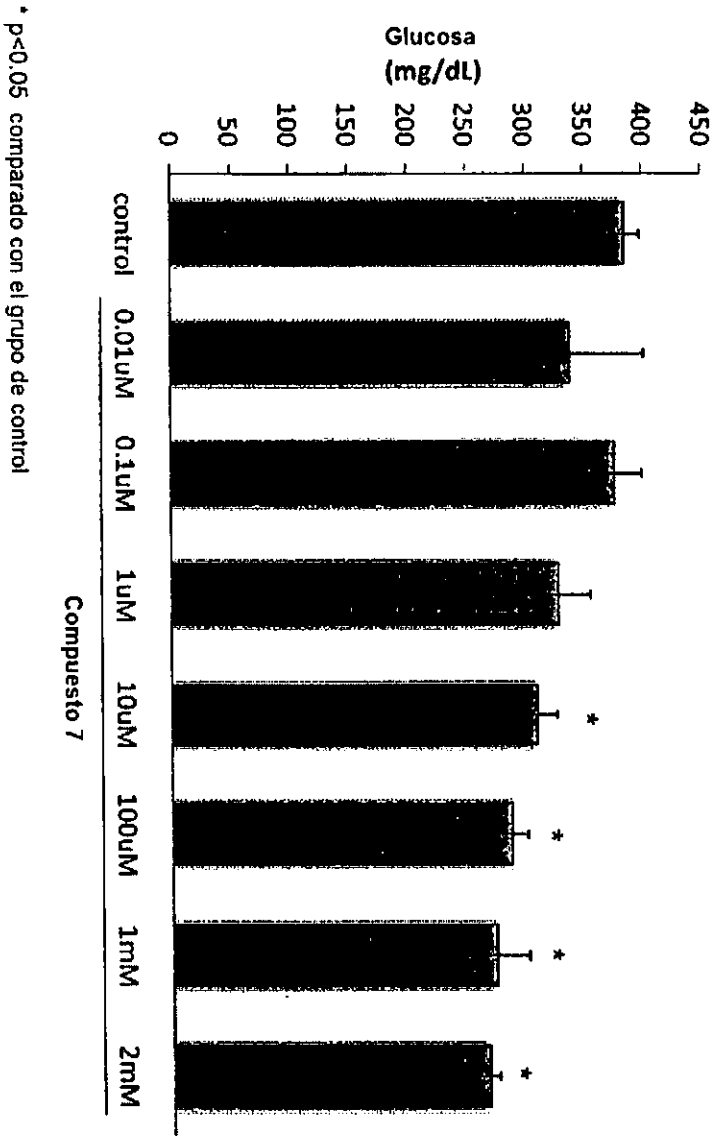


Fig. 1

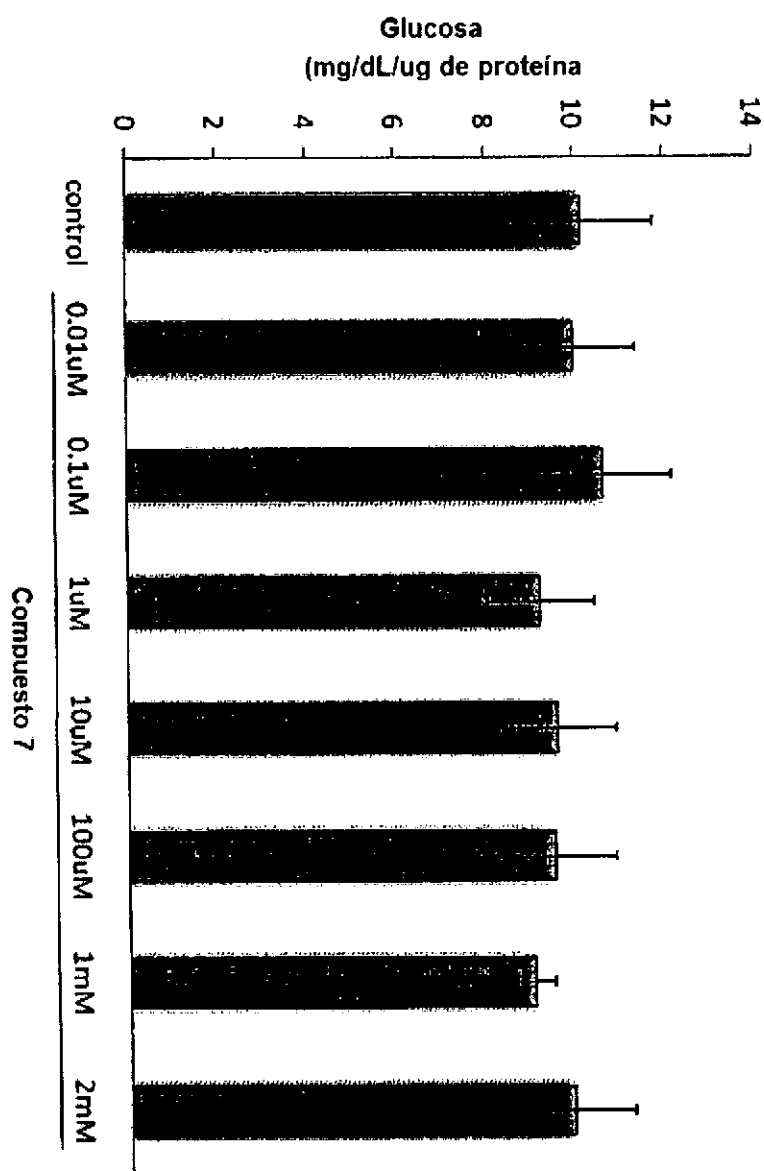


Fig. 2

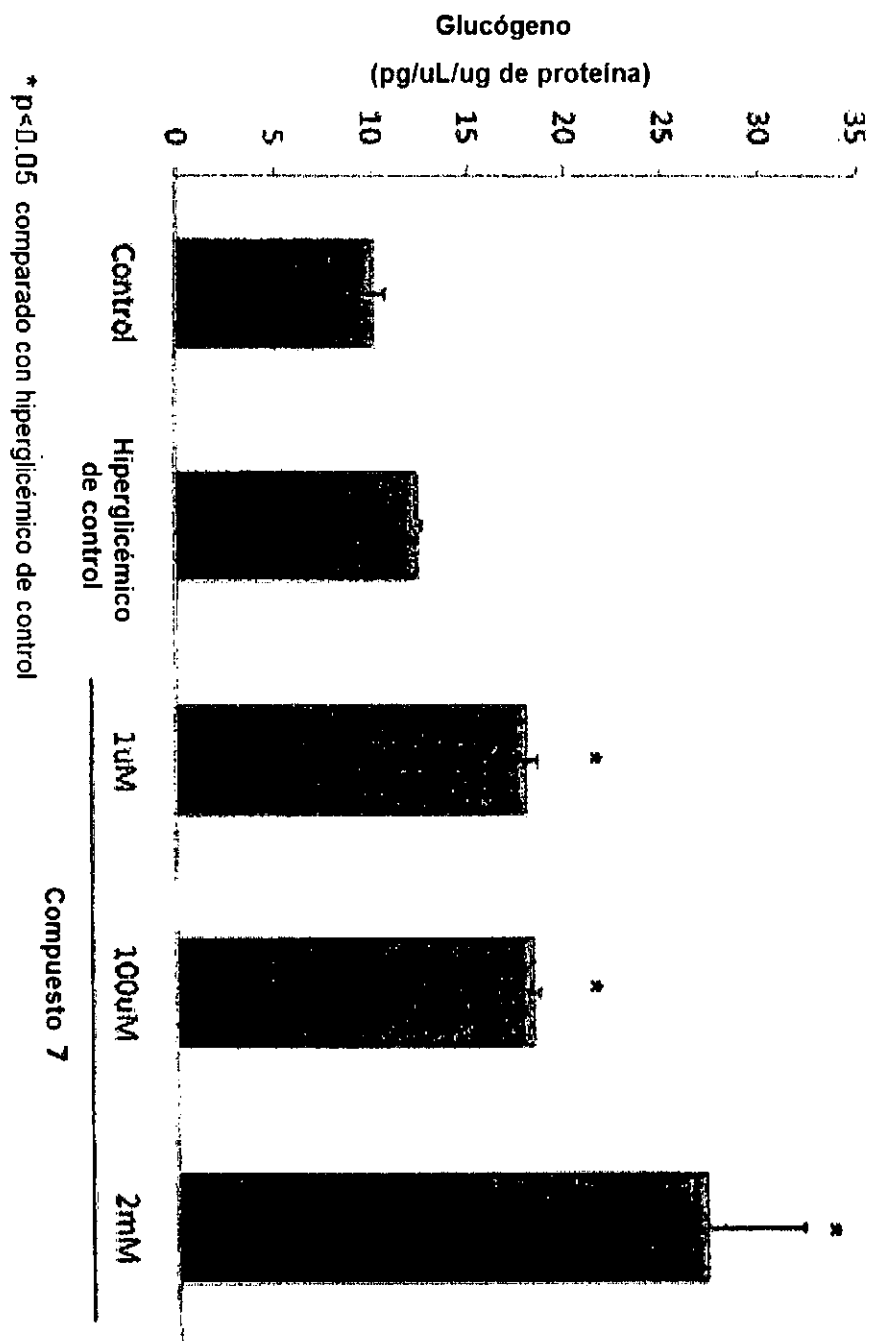


Fig. 3

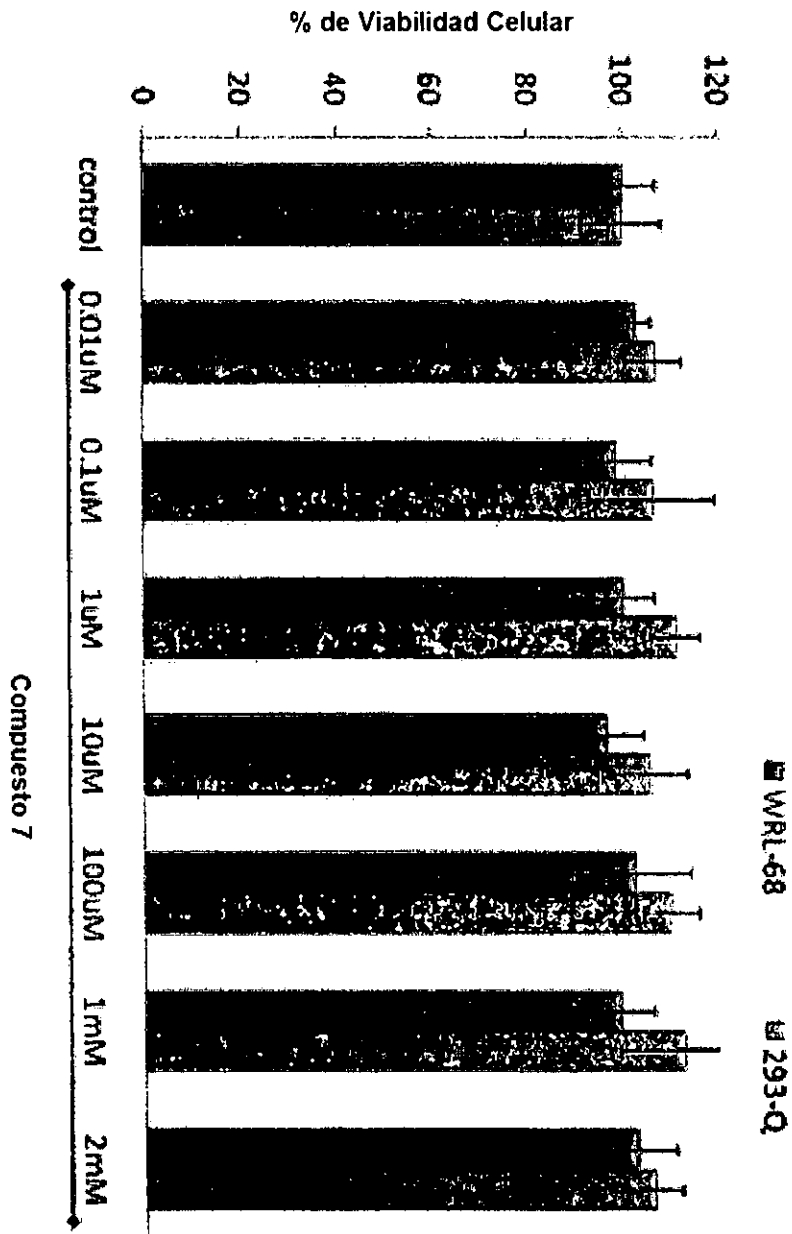


Fig. 4

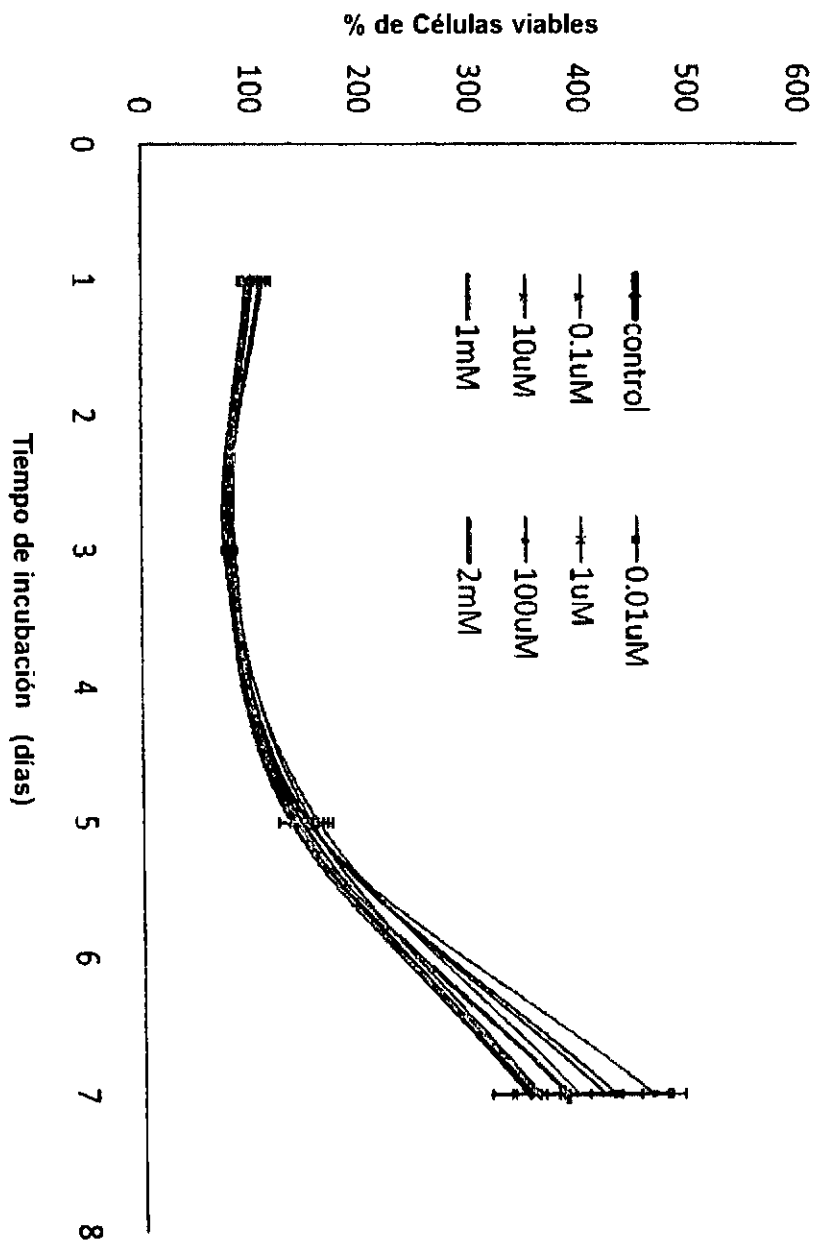
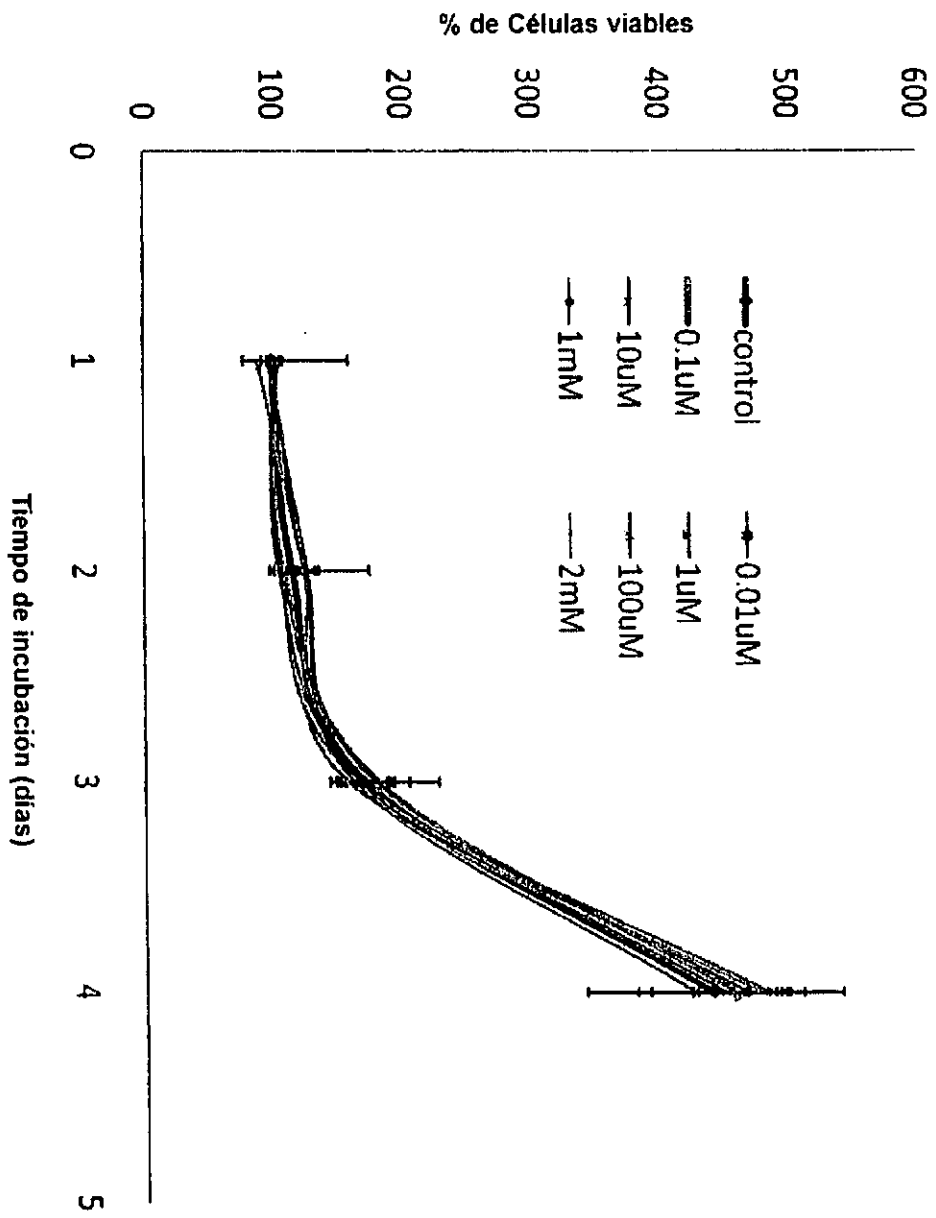
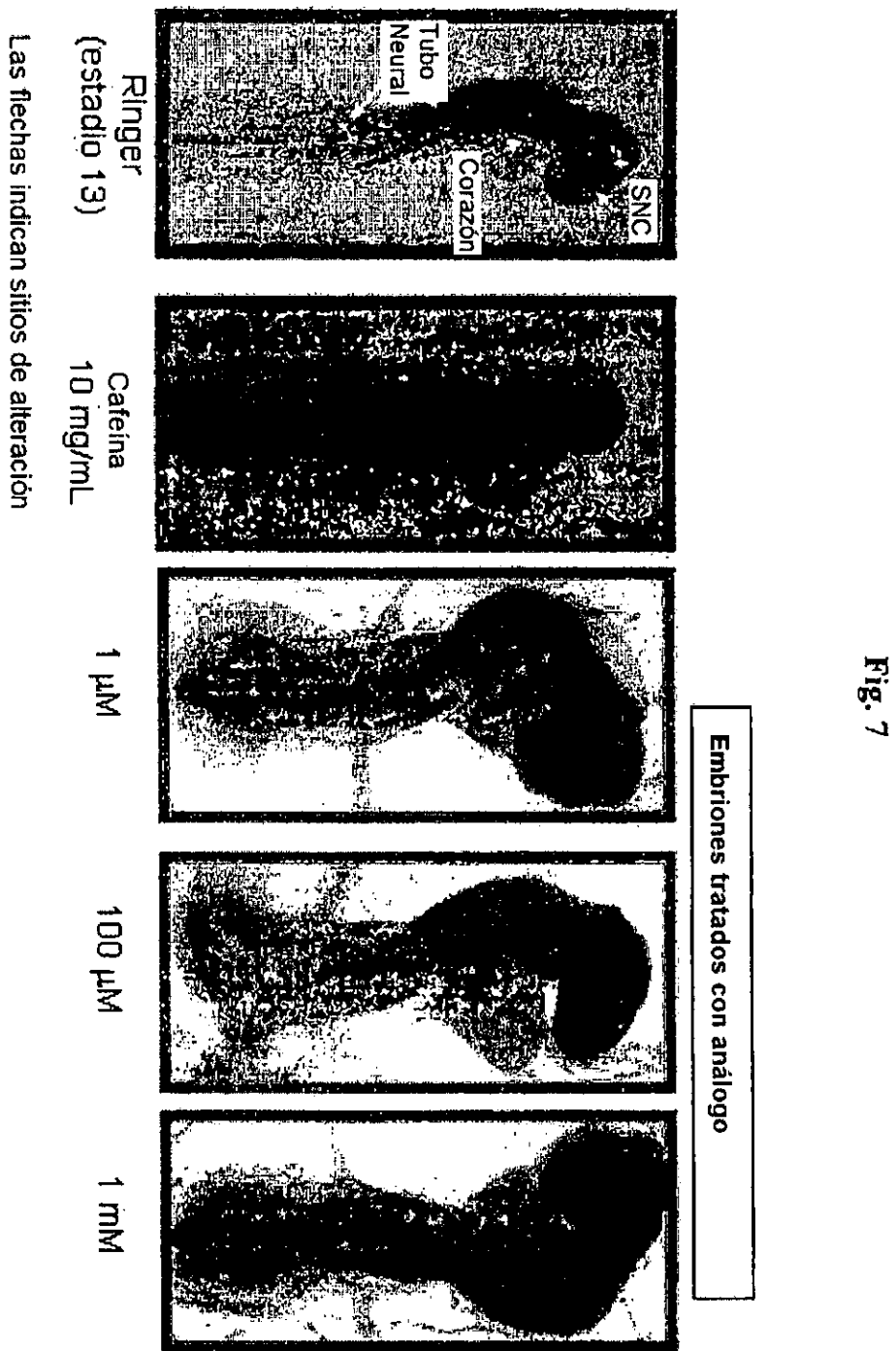


Fig. 5

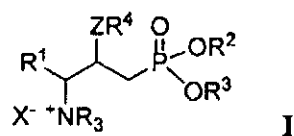




TRADUCCIÓN DEL CAPITULO REIVINDICATORIO
COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN
FASE INTERNACIONAL

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Formula I



en donde:

R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, arilo opcionalmente sustituido, y catión monovalente farmacéuticamente aceptable, o tomados juntos R² y R³ representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, y COR⁵;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable, o X⁻ y R² están ausentes y el compuesto de Formula I es un zwitterión;

Z se selecciona del grupo que consiste de O y NR¹⁰; y

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido; o un hidrato farmacéuticamente aceptable, forma cristalina o forma amarga del mismo, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es alquilo inferior.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R es metilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R^1 es isobutilo.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z es NR^{10} .
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^{10} es hidrógeno.

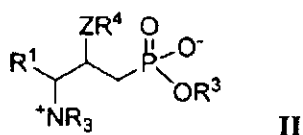
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido y COR^5 .
11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde R^4 es hidrógeno.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z es O.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, y COR^5 .
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde R^4 es hidrógeno.
15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo, y arilo.
16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo.
17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R^2 y R^3 son hidrógeno.
18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X^- se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, lactato, gluconato, trifluoroacetato, metanosulfonato, besilato y p-toluensulfonato.

19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es alquilo inferior, R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo y arilo, y R⁴ es hidrógeno.
20. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopenilo, bencilo, y fenilo, y R⁴ y R¹⁰ son hidrógeno.
21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde R¹ es isobutilo, y R² y R³ son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno o metilo.
22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde X⁻ se selecciona del grupo que consiste de hidróxido, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluensulfonato.
23. El compuesto de la reivindicación 21, en donde Z es O.
24. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de Formula I está en la forma isomérica 2R,3S.
25. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de Formula I está en la forma isomérica 2S,3S.

26. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de Formula I está en la forma isomérica 2R,3R.

27. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de Formula I está en la forma isomérica 2S,3R.

28. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la estructura de Formula II:



29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde dicho compuesto de Formula II está en la forma isomérica 2R,3S.

30. El compuesto de la reivindicación 28, en donde dicho compuesto de Formula II está en la forma isomérica 2S,3S.

31. El compuesto de la reivindicación 28, en donde dicho compuesto de Formula II está en la forma isomérica 2R,3R.

32. El compuesto de la reivindicación 28, en donde dicho compuesto de Formula II está en la forma isomérica 2S,3R.

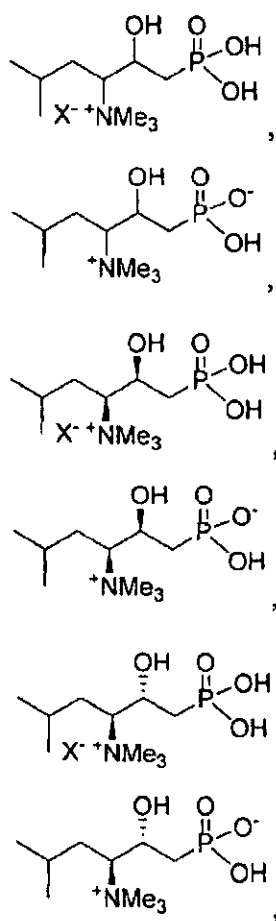
33. El compuesto de la reivindicación 28, en donde R es alquilo inferior, R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido, y R³ y R⁴ son hidrógeno.

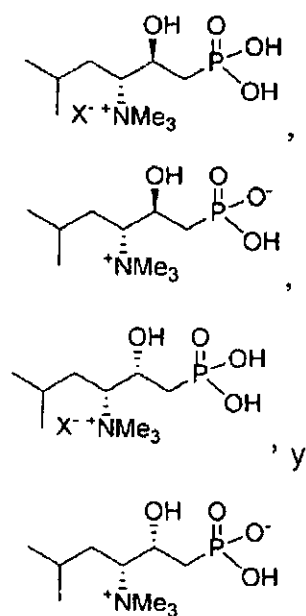
34. El compuesto de la reivindicación 33, en donde R es metilo y R¹ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo.

35. El compuesto de la reivindicación 34, en donde R¹ es isobutilo.

36. El compuesto de la reivindicación 35, en donde Z es O.

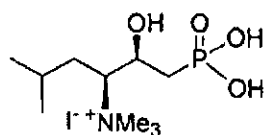
37. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de:



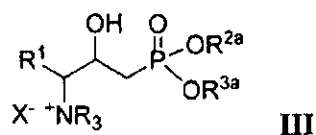


38. El compuesto de la reivindicación 37, en donde X^- se selecciona del grupo que consiste de I^- , Br^- , y Cl^- .

39. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



40. Un proceso para preparar un compuesto de Formula III:



en donde:

R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo

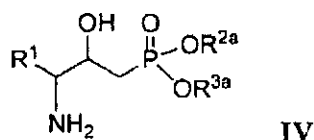
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido; y

X^- es un anión farmacéuticamente aceptable;

dicho metodo comprende:

(a) la reacción de un compuesto de Formula IV:



con RX , para dar dicho compuesto de Formula III, y

(b) aislar dicho compuesto de Formula III.

41. El proceso de la reivindicación 40, en donde dicho compuesto de Formula III es el isómero 3S y dicho compuesto de Formula IV es el isómero 3S.

42. El proceso de la reivindicación 40, en donde R es alquilo inferior.

43. El proceso de la reivindicación 42, en donde R es metilo.

44. El proceso de la reivindicación 40, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido.

45. El proceso de la reivindicación 44, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo.

46. El proceso de la reivindicación 45, en donde R^1 es isobutilo.
47. El proceso de la reivindicación 40, en donde R^{2a} y R^{3a} son seleccionados del grupo que consiste de alquilo inferior y aralquilo.
48. El proceso de la reivindicación 40, en donde X^- se selecciona del grupo que consiste de bromuro y yoduro.
49. El proceso de la reivindicación 40, en donde dicha reacción se realiza en un solvente seleccionado del grupo que consiste de un alcohol C_1-C_4 , tetrahidrofurano, acetonitrilo, y diclorometano.
50. El proceso de la reivindicación 49, en donde dicho solvente es metanol.
51. El proceso de la reivindicación 40, en donde dicha reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C .
52. El proceso de la reivindicación 51, en donde dicha temperatura es de aproximadamente 37°C a aproximadamente 42°C .
53. El proceso de la reivindicación 40, donde dicha reacción se realiza en la presencia de una base.
54. El proceso de la reivindicación 53, donde dicha base es carbonato de potasio.
55. El proceso de la reivindicación 41 comprende además:
- (c) aislar el isómero 2S,3S sustancialmente libre del isómero 2R,3S,
o
 - (d) aislar el isómero 2R,3S sustancialmente libre del isómero 2S,3S.

56. El proceso de la reivindicación 55, en donde dicho aislamiento se realiza mediante cristalización.

57. El proceso de la reivindicación 56, en donde dicha cristalización comprende:

- (a) disolver dicho isómero 3S de Formula III en un solvente o sistema solvente para producir una solución;
- (b) permitir que ocurra la precipitación occur formando así un precipitado; y
- (c) separar el producto cristalino en dicho precipitado de dicha solución.

58. El proceso de la reivindicación 57, en donde dicho solvente o sistema solvent se selecciona del grupo que consiste de diclorometano, metanol, metanol/agua, etanol, etanol/agua, isopropanol, isopropanol/agua, tetrahidrofurano, tetrahidrofurano/agua, acetonitrilo, y acetonitrilo/agua.

59. El proceso de la reivindicación 58, en donde dicha precipitación es inducida agregando un anti-solvente a dicha solución.

60. El proceso de la reivindicación 59, en donde dicho anti-solvente se selecciona del grupo que consiste de hexano, etilo acetato, acetona, metil etil cetona, y metil t-butil éter.

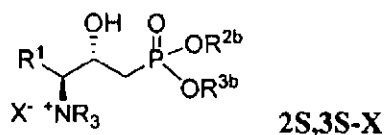
61. El proceso de la reivindicación 57, en donde dicha precipitación es inducida enfriando dicha solución.

62. El proceso de la reivindicación 59, en donde dicha solución es calentada antes, durante o después de la adición de dicho anti-solvente.

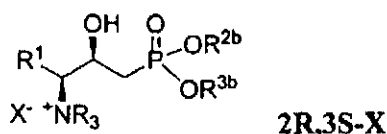
63. El proceso de la reivindicación 57, en donde dicha separación se hace mediante filtración.

64. El proceso de la reivindicación 55 que comprende además:

- (e) remover R^{2a} y R^{3a} de dicho isómero 2S,3S, para dar un compuesto de Formula **2S,3S-X**:

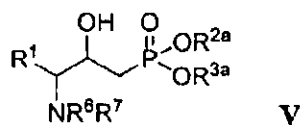


- o, (f) remover R^{2a} y R^{3a} de dicho isómero 2R,3S, para dar un compuesto de Formula **2R,3S-X**:



en donde R^{2b} y R^{3b} son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y catión monovalente farmacéuticamente aceptable, o tomados juntos R^{2b} y R^{3b} representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable, o X^- y R^{2b} están ausentes.

65. El proceso de la reivindicación 40, en donde dicho proceso comprende remover R^6 , o R^6 y R^7 , de un compuesto de Formula V:



en donde:

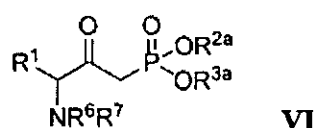
R^6 es un grupo protector de amina; y

R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y grupo protector de amina, o R^6 y R^7 tomados juntos representan un grupo protector de amina, para dar dicho compuesto de Formula IV.

66. El proceso de la reivindicación 65, en donde dicho compuesto de Formula V está en la forma isomérica 3S.

67. El proceso de la reivindicación 65, en donde R^6 y R^7 son bencilo y dicha remoción se realiza bajo una atmósfera de gas hidrógeno y se usa paladio sobre carbón como un catalizador.

68. El proceso de la reivindicación 65, en donde dicho proceso comprende la reducción de un compuesto de Formula VI:



para dar dicho compuesto de Formula V.

69. El proceso de la reivindicación 68, en donde dicho compuesto de Formula VI está en la forma isomérica 3S.

70. El proceso de la reivindicación 68, en donde dicha reducción se realiza usando un agente reductor de borohidruro.

71. El proceso de la reivindicación 70, en donde dicho agente reductor de borohidruro es borohidruro de sodio.

72. El proceso de la reivindicación 68, en donde dicha reducción se realiza en un sistema solvente que comprende tetrahidrofurano y un alcohol C₁-C₄.

73. El proceso de la reivindicación 72, en donde dicho alcohol C₁-C₄ es metanol.

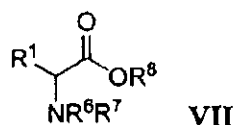
74. El proceso de la reivindicación 73, en donde dicho solvente comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% de metanol en tetrahidrofurano (v/v).

75. El proceso de la reivindicación 74, en donde dicho solvente consiste esencialmente de aproximadamente 10% de metanol y aproximadamente 90% de tetrahidrofurano (v/v).

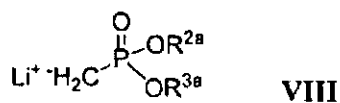
76. El proceso de la reivindicación 68, en donde dicha reducción se realiza a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 20°C.

77. El proceso de la reivindicación 76, en donde dicha temperatura es de aproximadamente -10°C a aproximadamente 5°C.

78. El proceso de la reivindicación 68, en donde dicho proceso comprende condensar un compuesto de Formula VII:



con un compuesto de Formula VIII:



para dar dicho compuesto de Formula VI, en donde:

R^8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, y arilo opcionalmente sustituido.

79. El proceso de la reivindicación 78, en donde dicho compuesto de Formula VII está en la forma isomérica S.

80. El proceso de la reivindicación 78, en donde R^8 es bencilo.

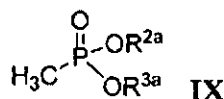
81. El proceso de la reivindicación 78, en donde R^{2a} y R^{3a} son metilo.

82. El proceso de la reivindicación 78, en donde dicha condensación se realiza en tetrahidrofurano.

83. El proceso de la reivindicación 78, en donde dicha condensación se realiza a un rango de temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente -20°C .

84. El proceso de la reivindicación 83, en donde dicha condensación se realiza a aproximadamente -50°C .

85. El proceso de la reivindicación 78, en donde dicho proceso comprende condensar un compuesto de Formula IX:



con LiR^9 , para dar dicho compuesto de Formula VIII, en donde R^9 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior y arilo.

86. El proceso de la reivindicación 85, en donde R^9 es n-butilo.

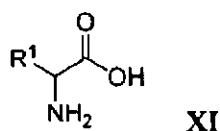
87. El proceso de la reivindicación 85, en donde dicha condensación se realiza en tetrahydrofurano.

88. El proceso de la reivindicación 87, en donde dicha condensación se realiza en un rango de temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente -20°C .

89. El proceso de la reivindicación 88, en donde dicha condensación se realiza a aproximadamente -50°C .

90. El proceso de la reivindicación 78, en donde dicho proceso comprende:

- (a) proteger la amina; y
- (b) esterificar el ácido carboxílico de un amino ácido de Formula XI:



para dar dicho compuesto de Formula VII.

91. El proceso de la reivindicación 90, en donde dicho compuesto de Formula XI está en la forma isomérica S.

92. El proceso de la reivindicación 90, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, bencilo, y fenilo.

93. El proceso de la reivindicación 82, en donde R^1 es isobutilo.

94. El proceso de la reivindicación 90, en donde dicha protección y dicha esterificación se realizan simultáneamente mediante reacción de un compuesto de Formula XI con un haluro de bencilo.

95. El proceso de la reivindicación 94, en donde dicho haluro de bencilo es bencil bromuro.

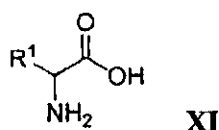
96. El proceso de la reivindicación 94, en donde dicha reacción se realiza en un sistema solvente seleccionado del grupo que consiste de una mezcla alcohol C₁-C₄ /agua y mezcla de acetonitrilo/agua.

97. El proceso de la reivindicación 96, en donde dicho alcohol C₁-C₄ es metanol.

98. El proceso de la reivindicación 97, en donde dicha reacción se realiza en la presencia de una base.

99. El proceso de la reivindicación 98, en donde dicha base es carbonato de potasio.

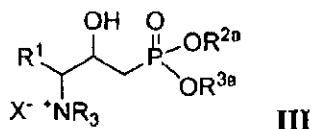
100. El proceso de la reivindicación 40, en donde dicho compuesto de Formula III se obtiene mediante un proceso de un recipiente único a partir de un compuesto de Formula XI:



101. El proceso de la reivindicación 100, en donde dicho compuesto de Formula XI es el isómero S y dicho compuesto de Formula III es el isómero 3S.

102. El compuesto preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 40.

103. El compuesto de la reivindicación 102, en donde dicho compuesto tiene la estructura de la Formula III:



en donde:

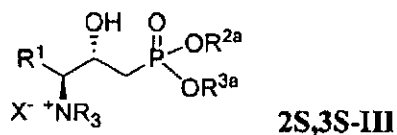
R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido; y X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable.

104. Un compuesto producido mediante el proceso de la reivindicación 55.

105. El compuesto de la reivindicación 104, en donde dicho compuesto tiene la estructura de la Formula 2S,3S-III:



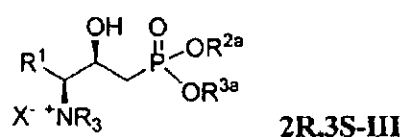
en donde:

R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido; y X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable.

106. El compuesto de la reivindicación 104, en donde dicho compuesto tiene la estructura de la Formula 2R,3 S-III:



en donde:

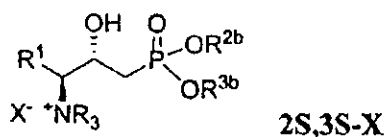
R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido; y X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable.

107. Un compuesto producido mediante el proceso de la reivindicación 64.

108. El compuesto de la reivindicación 107, en donde dicho compuesto tiene la estructura de Formula 2S,3S-X:



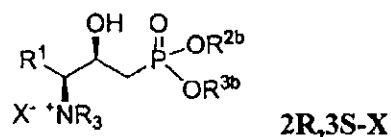
en donde:

R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{2b} y R^{3b} son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y catión monovalente farmacéuticamente aceptable, o tomados juntos R^{2b} y R^{3b} representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable, o X⁻ y R^{2b} are están ausentes; y X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable.

109. El compuesto de la reivindicación 107, en donde dicho compuesto tiene la estructura de Formula 2R,3S-X:



en donde:

R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{2b} y R^{3b} son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y catión monovalente farmacéuticamente aceptable, o tomados juntos R^{2b} y R^{3b} representan un catión divalente farmacéuticamente aceptable, o X^- y R^{2b} están ausentes; y X^- es un anión farmacéuticamente aceptable.

110. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

111. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 37 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

112. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 39 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

113. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 110-112, en donde dicha composición comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

114. La composición farmacéutica de la reivindicación 113, en donde dicho uno o más agentes terapéuticos adicionales se selecciona del grupo que consiste de anticolsterolémicos, anticoagulantes, fármacos anti-obesidad o anti-diabéticos, y combinaciones de los mismos.

115. Un método para inhibir carnitina aciltransferasa en una célula que comprende contactar dicha célula con el compuesto de la reivindicación 1.

116. Un método para inhibir carnitina aciltransferasa en una célula que comprende contactar dicha célula con el compuesto de la reivindicación 37.

117. Un método para inhibir carnitina aciltrasnferasa en una célula que comprende contactar dicha célula con el compuesto de la reivindicación 39.

118. Un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltrasnferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

119. Un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltrasnferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 37.

120. Un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltrasnferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 39.

121. Un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltrasnferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

122. Un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno o condición sensible a la inhibición de carnitina aciltrasnferasa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

123. El método de la reivindicación 121 o 122, en donde dicho uno o más agentes terapéuticos adicionales se selecciona del grupo que consiste de anticolesterolémicos, anticoagulantes, fármacos anti-obesidad o antidiabéticos, y combinaciones de los mismos.

124. El método de la reivindicación 120, en donde dicho trastorno o condición está asociado con trastornos en el metabolismo de ácido graso.

125. El método de la reivindicación 124, en donde dicho trastorno o condición se selecciona del grupo que consiste de diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, disfunción miocárdica, anemia renal y enfermedad de Alzheimer.

126. El método de la reivindicación 125, en donde dicho trastorno o condición es diabetes mellitus no insulino dependiente.

127. El método de la reivindicación 125, en donde dicho trastorno o condición es obesidad.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-052262- -00000-0000 Fecha: 2011-04-28 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 237
--	--

PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐ Indicación que solicita una patente
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Descripción de la invención
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

(1) ☒	Indicación que se solicita una PCT
(42) ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
(208) ☒	Dibujos de ser estos pertinentes.
(2) ☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

☐ Indicación que se solicita 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 TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación grafica de un esquema de trazado
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
NUCITEC S.A. DE C.V.

REFERENCIA	Radicación No.	11 052262
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/7234
	Fecha inicio fase nacional	08/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

08897

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 052262

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

03 JUN. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
NUCITEC S.A. DE C.V.

REFERENCIA	Radicación No.	11 052262
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/7234
	Fecha inicio fase nacional	08/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

08898

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

03 JUN. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11