



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-81876

54. TÍTULO

ESTERES DE ACIDO PROPANO-FOSFINICO

SUSTITUIDO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A G K 31/66

71. SOLICITANTE

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

DOMICILIO

NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

202099

(FORMA P-10)



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081876- -00000-0000

Fecha: 2007-08-10 16:39:30 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 110

FORMULARIO UNICO DE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

11 sept / 2007

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: AVENTIS PHARMACEUTICALS
INC.

sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.

Dirección: 300 Somerset Corporate Blvd,
Bridgewater,
New Jersey 08807-2854,
Estados Unidos de América

Domicilio: Bridgewater,
New Jersey,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. Alan John COLLIS
3 Peartree Drive,
Lexington,
Massachusetts 02420,
Estados Unidos de América

3. Yong Mi CHOI-SLEDESKI
24 Fisher Farm Road,
Belle Mead,
New Jersey 08502,
Estados Unidos de América

2. Gregory Bernard POLI
2054 Pheasant Court,
Bethlehem,
Pennsylvania 18015,
Estados Unidos de América

- 5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/004938 Fecha: 10 de febrero de 2006
Publicación Internacional No. WO 2006/086734 A1 Fecha: 17 de agosto de 2006

- 6 Título (54) ÉSTERES DE ÁCIDO PROPANO-FOSFÍNICO SUSTITUIDO

- 7 Clasificación Internacional (51) C07F 009/655 ; A G L K 31 / 66

- | | | | |
|---|----------------------------------|--|---|
| 8 Prioridad
SI ☒ NO ☐ | (33) País de Origen
<u>US</u> | (32) Fecha
<u>11 de febrero de 2005</u> | (31) Número de Solicitud
<u>60/652,152</u> |
|---|----------------------------------|--|---|

- 9 Comprobante de pago No.: 07-61,648 Fecha: 31 de julio de 2007

2

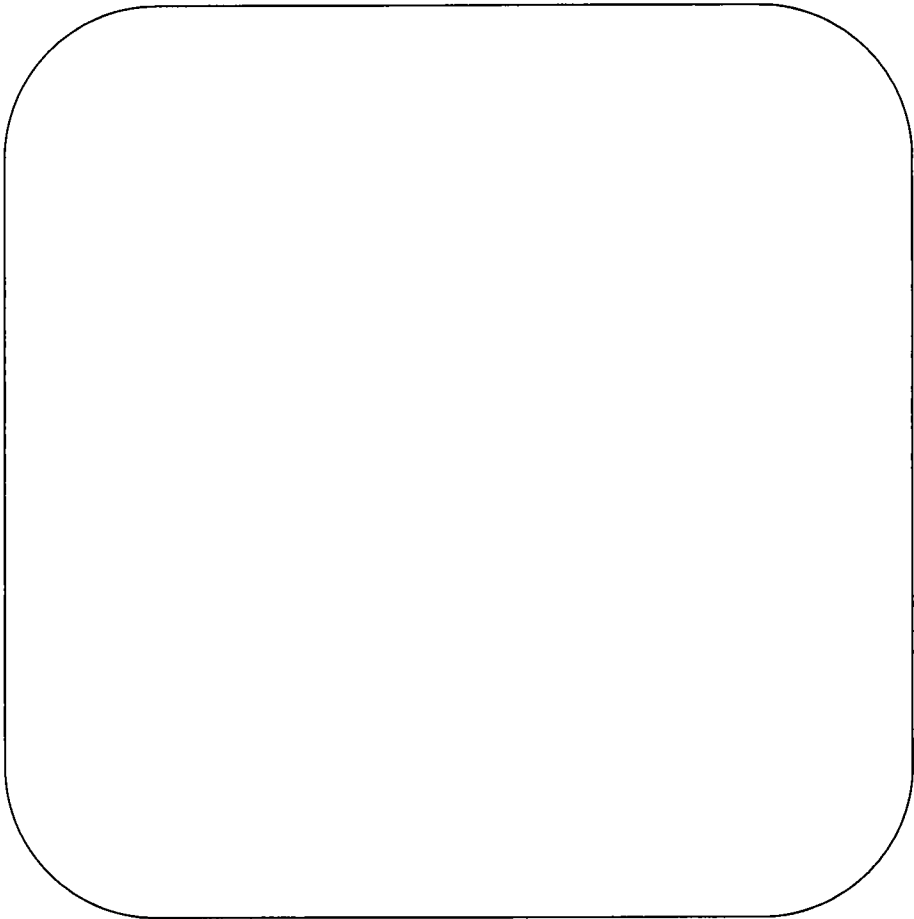
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ 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 examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

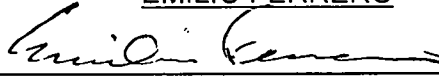
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/086734 A1

Descripción:

Páginas 30 en el idioma original

Páginas 27 en español

Reivindicaciones: Número (s) 26

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **PCT REQUEST.** Declaraciones hechas por los inventores a favor de la sociedad
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

4. ☒ Extracto de publicación.

4
xo

APOSTILLE

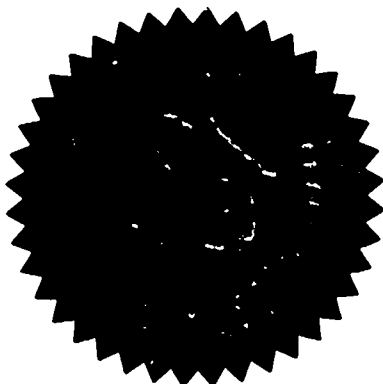
15896
12539

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

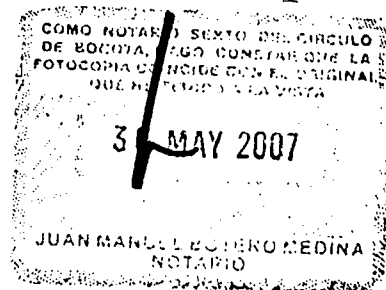
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
TINA M WISBESKI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
TINA M WISBESKI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 5TH DAY OF MARCH 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A284990
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow



REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

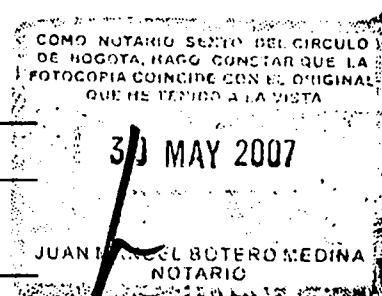
Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC

domiciliado (s) en/of 300 Somerset Corporate Boulevard

Bridgewater, New Jersey 08807

United States of America



En el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition,

consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

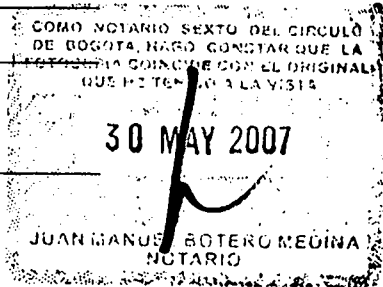
6
protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 27 Day of February 2007
en/in Bridgewater, New Jersey United States of America

por/by Andrea Q. Ryan, Assistant Secretary

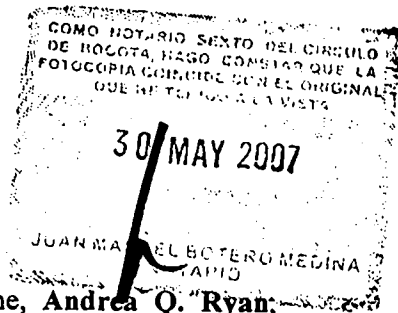
Firma/Signature

Andrea Q. Ryan



NOTARIAL CERTIFICATE
(Corporation)

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)



On this 27th day of February, 2007, personally appeared before me, **Andrea Q. Ryan**, Assistant Secretary, known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document, **Power of Attorney**, and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed by authority of the said Corporation incorporated under the laws of the State of Delaware, United States of America.

I further certify that said authority, dated **December 19, 2003**, is based on a **Resolution of the Board of Directors of said Corporation**, which I have seen, appointing the said individual Assistant Secretary with full power to sign the foregoing document on behalf of the said Corporation and that the purposes for which said document is granted are within the scope of the objects or activities of said Corporation,

SEAL


Notary Public

Tina M. Wisbeski
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 5, 2009

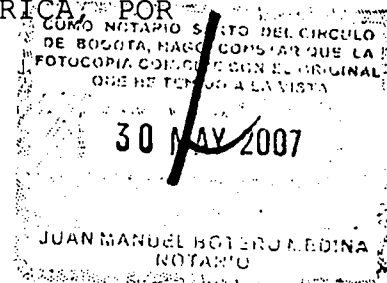


TRADUCCIÓN OFICIAL 115/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC**, EMPRESA DOMICILIADA EN 300 SOMERSET CORPORATE BOULEVARD, BRIDGEWATER, NEW JERSEY 08807, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 27 DE FEBRERO DE 2007 EN BRIDGEWATER, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, POR ANDREA Q. RYAN, APODERADO

FIRMADO: (ILEGIBLE)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(SOCIEDAD)



ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTADO DE NUEVA JERSEY

CONDADO DE SOMERSET

DECLARACIÓN JURADA

Hoy 27 de febrero de 2007, compareció personalmente ante mí, ANDREA Q. RYAN, apoderado, conocido o quien se identificó ante mí como la persona descrita y quien firmó el documento precedente, poder, y reconoció el mismo como un acto de su libre albedrío para los usos y objetivos allí expresados, mediante autorización de dicha sociedad, constituida de acuerdo con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Además certifico que dicha autorización, de fecha 19 de diciembre de 2003, se basa en la resolución de la junta directiva de dicha resolución, que he visto, y designó a dicho secretario asistente con plenos poderes para firmar el documento precedente a nombre de dicha empresa y que los objetivos para los cuales se otorga dicho documento

están dentro del alcance del objeto social o actividades de dicha sociedad.

FIRMADO: TINA M. WISBESKI.

SELLO: NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE NUEVA JERSEY; MI CARGO VENCE EL DE AGOSTO DE 2009.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

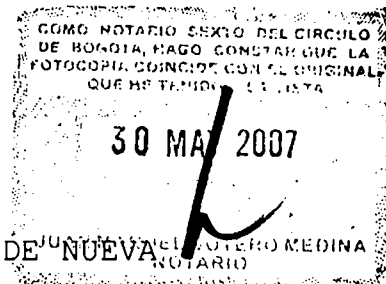
1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público

2. ha sido firmado por TINA M WISBESKI

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

4. y lleva el sello/estampilla de TINA M. WISBESKI, NOTARIO



CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey de 2007

6. el 5 de marzo

7. por: Bradley Abelow, tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado número A284990

9. Sello: (ILEGIBLE)

10. Firma: BRADLEY ABELAI

COLO- 15896-841-006-4

WPCL002G ID 8837

Bogotá, 16 de mayo de 2007.

Eduardo Calado
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL INGLÉS
Reg. 541 Febrero de 1970

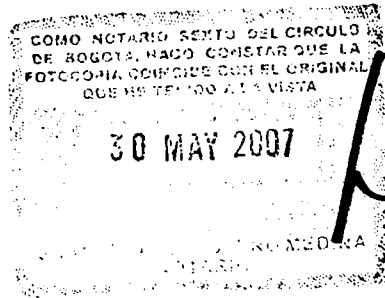
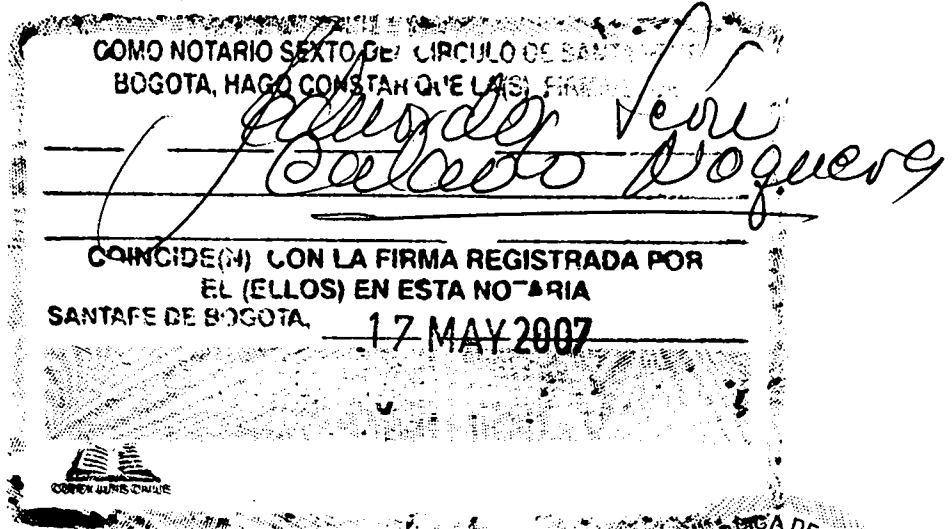
NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2007 MAY 17 P 12:15

Bam
JEFE DE LEGALIZACIONES
, BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

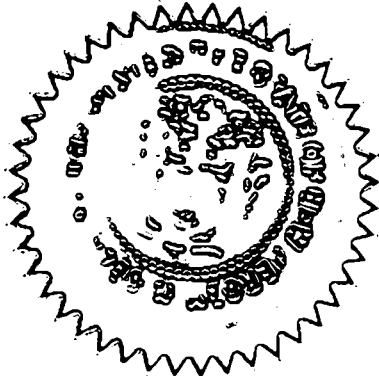
852919
Eduardo Colorado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 27TH DAY OF JULY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A298580
9. SEAL/STAMP: 10. SIGNATURE



Bradley Abelan

NOTARIAL TRUE COPY

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME,

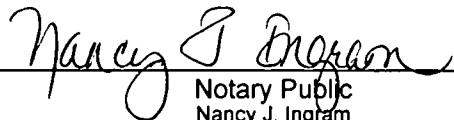
I Do Hereby Certify under the Oath of my Office and Seal that the annexed document(s) are TRUE COPIES of the original document(s) which I have compared.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the Seal under the Oath of my Office

At Bridgewater, New Jersey, United States of America

this 20th day of July, 2007.

SEAL



Notary Public
Nancy J. Ingram
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 3, 2009

Notary Signature

Print or Type Name
of Notary, Expiration
Date, if any, Title or
Jurisdiction Area

Docket No. USAV2004/0157 Co PCT



12

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

JULY 01, 2005

PTAS

500038165A

500038165A

BALARAM GUPTA
ROUTE #202-206/P.O. BOX 6800
MAIL CODE: D303-A
BRIDGEWATER, NJ 08807

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES DIVISION, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 07/01/2005

REEL/FRAME: 016212/0192
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:

COLLIS, ALAN

DOC DATE: 05/23/2005

ASSIGNOR:

POLI, GREGORY

DOC DATE: 03/28/2005

ASSIGNOR:

CHOI-SLEDESKI, YONG MI

DOC DATE: 03/28/2005

ASSIGNEE:

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
300 SOMERSET CORPORATE BLVD.
BRIDGEWATER, NEW JERSEY 08807-2854

SERIAL NUMBER: 60652152

FILING DATE: 02/11/2005

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: SUBSTITUTED PROPANE PHOSPHINIC ACID ESTERS

13

016212/0192 PAGE 2

LAZENA MARTIN, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **Aventis Pharmaceuticals Inc.** (Assignee), 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-2854, United States of America, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for United States Letters Patent therefor, assigned Attorney Docket No. **USAV2004/0157 US PSP** and (if filed prior to the execution hereof) filed on **February 11, 2005**, as Serial No. **60/652,152**, entitled

SUBSTITUTED PROPANE PHOSPHINIC ACID ESTERS

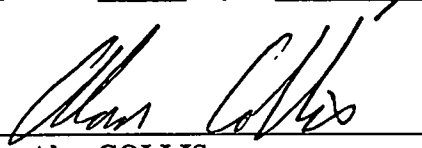
and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on said United States application, and under any and all Letters Patent which may be granted therefor, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said United States application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Cambridge, MA, USA on this 23rd day of May, 2005.
(City, State and Nation)

Signature: Inventor's Name: **Alan COLLIS**Residential Address: **3 Peartree Drive
Lexington, MA 02420**

Signed at BRIDGEWATER NJ on this 28th day of MARCH, 2005.
(City, State and Nation)
USA

Signature: 
Inventor's Name: **Gregory POLI**
Residential Address: **2054 Pheasant Court
Bethlehem, PA 18015**

Signed at BRIDGEWATER, NJ on this 28th day of MARCH, 2005.
(City, State and Nation)

Signature: 
Inventor's Name: **Yong Mi CHOI-SLEDENSKI**
Residential Address: **24 Fisher Farm Road
Belle Mead, NJ 08502**

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2005.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: _____
Residential Address: _____

TRADUCCIÓN OFICIAL 185/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

COPIA VERÍDICA NOTARIZADA

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTADO DE NUEVA JERSEY

CONDADO DE SOMERSET

DECLARACIÓN JURADA

A TODOS LOS QUE LLEGUE LA PRESENTE

Certifico por la presente bajo juramento con mi sello que los documentos adjuntos son copias verídicas de los documentos originales, los cuales he comparado.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he firmado y fijado el sello y jurado en mi oficina.

En Bridgewater, Nueva Jersey Estados Unidos de América

Hoy 20 de julio de 2007

FIRMADO: NANCY J. INGRAM, NOTARIO PÚBLICO ESTADO DE NUEVA JERSEY.

MI CARGO VENCE EL 3 DE AGOSTO DE 2009.

FIRMA DEL NOTARIO.

IMPRIMIR O ESCRIBIR EL NOMBRE DEL NOTARIO, FECHA DE VENCIMIENTO DEL CARGO, TÍTULO O AREAS DE JURISDICCIÓN

EXPEDIENTE NO. USAV2004/0157

MEMBRETE: DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES

SUBSECRETARIO Y COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS. WASHINGTON D.C., 20231

500038165A

1 de Julio de 2005

BALARAM GUPTA

ROUTE #202-206/P.O.BOX 6800

CÓDIGO POSTAL: D-303-A

BRIDGEWATER NJ 08807

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA MICROFILMADA SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN EL SALON DE BÚSQUEDAS DE CESIONES EN EL CARRETE Y CUADRO CON EL NÚMERO QUE SE INFORMA A CONTINUACIÓN.

SÍRVASE REVISAR TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACIÓN. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTA DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE CESIÓN DE MARCAS Y PATENTES. EN CASO DE ENCONTRAR ERRORES O TENER PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACIÓN, PUEDE CONTACTAR AL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACIÓN EN EL NÚMERO 703-308-9723. FAVOR ENVIAR UNA SOLICITUD DE CORRECCIÓN A U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE MAIL STOP, DIVISION DE SERVICIOS DE CESIÓN, P.O. BOX 1450, ALEXANDRÍA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 1 DE JULIO DE 2005.

CARRETE/CUADRO: 016212/0192

NÚMERO DE PÁGINAS: 3

RESUMEN: CESIÓN DE INTERES DEL CEDENTE

CEDENTE: COLLIS, ALAN. FECHA DEL DOCUMENTO 23 DE MAYO DE 2005

CEDENTE: POLI, GREGORY, FECHA DEL DOCUMENTO: 28 DE MARZO DE 2005

CEDENTE: CHOI-SLEDESKI, YONG MI. FECHA DEL DOCUMENTO: 28 DE MARZO DE 2005.

CESIONARIO:

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

300 SOMERSET CORPORATE BLVD.

BRIDGEWATER, NEW JERSEY 08807-2854

NÚMERO DE SERIE 60652152. FECHA DE RADICACIÓN 11 DE FEBRERO DE 2005

TÍTULO: ESTERES DEL ÁCIDO PROPANOFOSFÍNICO SUSTITUIDO

LAZENA MARTIN, EXAMINADORA

DIVISIÓN DE CESION, OFICINA DE REGISTROS PÚBLICOS

USAV2004/0157 US PSP

CESIÓN Y CONVENIO

Por el valor recibido y con la intención de ser legalmente obligatorio, los inventores conjuntos abajo firmantes (CEDENTES) venden, ceden y transfieren a AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. (CESIONARIO), 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-2854, Estados Unidos de América, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo el derecho, título e interés sobre mi/nuestra invención y cualquier mejora de ellos en todos los países del mundo relacionados con la solicitud de patente estadounidense sobre la misma a la cual se le asignó El número de expediente USAV2004/0157 US PSP y (en caso de ser presentada antes de la firma del mismo) presentada el 11 de febrero de 2005, con número de serie 60/652,152 y titulada

ESTERES DEL ACIDO PROPANOFOSFÍNICO SUSTITUIDO

Junto con todos los derechos y privilegios, incluyendo todos los beneficios bajo la convención internacional para la protección de la propiedad industrial incluyendo el derecho a reclamar prioridad con base en dicha solicitud estadounidense, y bajo cualquier patente que se pueda otorgar, y sobre todos los derechos, título e interés sobre cualquier solicitud de patente presentada o que se vaya a presentar sobre dicho invento en cualquier país o organización patentaria, incluyendo continuaciones, divisiones, renovaciones, reactivaciones y solicitudes sustitutivas de dicha solicitud estadounidense, y sobre todas las patentes que se puedan expedir así como ampliaciones, créditos en trámites y ampliaciones así como derechos de exclusividad gubernamental del mismo.

R

Autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes a que otorguen y expidan todas las patentes sobre dicho invento a dicho cesionario o su sucesor, cesionario o representante legal o a los nominatarios que dichos cesionarios puedan designar.

Acordamos que cuando así se solicite y en forma gratuita para dicho cesionario pero por su cuenta, firmar todos los documentos, tomar todos los juramentos debidos y realizar todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para buscar y mantener patentes sobre dicho invento en cualquier país y para traspasar título sobre ellas a cualquier cesionario, sus sucesores, representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores y representantes legales que los derechos y propiedad aquí traspasados están libres de afectaciones y que tenemos pleno derecho a ceder los mismos, tal como aquí se expresa.

Firmado en Cambridge MA, Estados Unidos de América, el 23 de mayo de 2005.

Firma: Alan Collis (nombre del inventor)

Dirección residencial: 3 Peartree Drive, Lexington, MA 02420

Firmado en Bridgewater, NJ hoy 28 de marzo de 2005

Firma: GREGORY POLI (NOMBRE DEL INVENTOR)

Dirección residencial: 2054 Pheasant Court, Bethlehem, PA 18015

Firmado en Bridgewater, N.J., hoy 28 de marzo de 2004.

Firma: (ilegible) Nombre del inventor: YONG MI CHOI-SLEDESKI.

Dirección residencial: 24 Fisher Farm Road, Belle Mead, NJ 08502

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público

2. ha sido firmado por NANCY J. INGRAM

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

4. lleva el sello/estampilla de NANCY J INGRAM, NOTARIO

CERTIFICADO

- 5. en TRENTON, NUEVA JERSEY
 - 6. el 27 de julio de 2007
 - 7. por Bradley Abelow, tesorero de Nueva Jersey
 - 8. No. A298580
 - 9. Sello/estampilla: SELLO REALZADO ESTADO DE NUEVA JERSEY
 - 10. Firma: Bradley Abelow.
- COLO-12920-841-002-4
- WPCL002G ID 9088
- Bogotá, 10 de agosto de 2007.

Eduardo Calado 2.
Eduardo Calado 2.
"TRADICION COLOMBIANA"
DIGLES - EDICION COLOMBIANA
Ros. 541. Febrero de 1970

3402A 32 04
040118A2M0923N
07X37 130

7 4 4 8 8

23010A11A23J 33 3135
3.0 A10003

30 010312M14
23001831X3.23010A11A

SS 51 9 01 00A 1005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

883447

Edmundo Celis
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

7007 AGO 10 P 12:22

Bam
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DE CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE *Edmundo Celis*
Edmundo Celis

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA. 10 AGO 2007



7021

US20040157WO

4/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 60/652,152 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from COLLIS, Alan John to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 23 May 2005 (23.05.2005)
VIII-3-1(i v)		an assignment from POLI, Gregory Bernard to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 28 March 2005 (28.03.2005)
VIII-3-1(i v)		an assignment from CHOI-SLEDESKI, Yong Mi to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 28 March 2005 (28.03.2005)
VIII-3-1(i x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

77
22

US20040157WO

5/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). This declaration is directed to international application No. PCT/ (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	

72
23

US20040157WO

6/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	COLLIS, Alan John
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Lexington, Massachusetts
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	3 Peartree Drive Lexington, MA 02420 United States of America
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	GB
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6	Date:	3-3-06

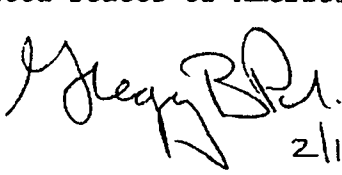
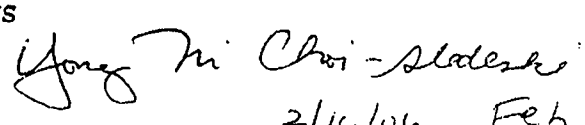
13
24

US20040157WO

7/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	POLI, Gregory Bernard
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Bethlehem, Pennsylvania
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	2054 Pheasant Court Bethlehem, PA 18015 United States of America
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	 2/16/06 Feb 16th 2006
VIII-4-1-2-5	Date	
VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	CHOI-SLEDESKI, Yong Mi
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Belle Mead, New Jersey
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	24 Fisher Farm Road Belle Mead, NJ 08502 United States of America
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	 2/16/06 Feb 16, 2006
VIII-4-1-3-5	Date	

74
25

US20040157WO

8/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	8	✓
IX-2	Description	30	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	46	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	Balaram Gupte	
X-1-1	Name (LAST, First)	GUPTA, Balaram	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

75
36

US200401574/O

1/4

PCT POWER OF ATTORNEY

0-1	PCT Power of Attorney (for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty) (PCT Rule 90.4)	
0-1-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.175)

16
27

US20040157WO

2/4

PCT POWER OF ATTORNEY

1	The undersigned applicant(s)	AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.; COLLIS, Alan John; POLI, Gregory Bernard; CHOI-SLEDESKI, Yong Mi
1-1-1	hereby appoints (appoint) the following person	GUPTA, Balaram sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, New Jersey 08807-0800 United States of America
1-1-2	hereby appoints (appoint) the following person	BENDER, Kelly sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, New Jersey 08807 United States of America
1-1-3	hereby appoints (appoint) the following person	BOLCSAK, James, W. sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, New Jersey 08807-08807 United States of America
1-1-4	hereby appoints (appoint) the following person	DARKES, Paul, R. sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, NJ 08807-0800 United States of America
1-1-5	hereby appoints (appoint) the following person	JONES, George AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, New Jersey 08807 United States of America
1-1-6	hereby appoints (appoint) the following person	KNIGHT, Julie, Anne sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, New Jersey 08807-0800 United States of America
1-1-7	hereby appoints (appoint) the following person	KRUPEN, Karen, I. sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, NJ 08807-0800 United States of America
1-1-8	hereby appoints (appoint) the following person	KURYS, Barbara, E. sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, NJ 08807-0800 United States of America
1-1-9	hereby appoints (appoint) the following person	LIN, Jiang sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800

47
28

US20040157WO

3/4

PCT POWER OF ATTORNEY

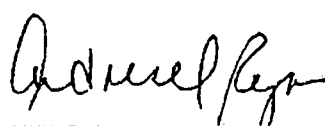
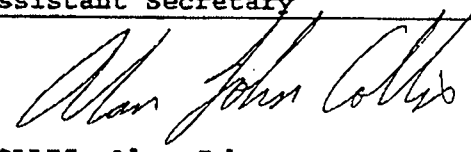
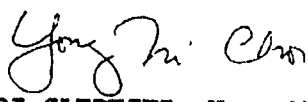
		Bridgewater, NJ 08807-0800 United States of America
1-1-10	hereby appoints (appoint) the following person	NELLIGAN, Mark, C. sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, NJ 08807-0800 United States of America
1-1-11	hereby appoints (appoint) the following person	NEWMAN, Irving sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, New Jersey 08807-0800 United States of America
1-1-12	hereby appoints (appoint) the following person	OEHLER, Ross, J. sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, NJ 08807-0800 United States of America
1-1-13	hereby appoints (appoint) the following person	ORT, Ronald, G. sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, NJ 08807-0800 United States of America
1-1-14	hereby appoints (appoint) the following person	PARKER, Raymond, S., III sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, NJ 08807-0800 United States of America
1-1-15	hereby appoints (appoint) the following person	STRUPCZEWSKI, Joseph sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, New Jersey 08807-0800 United States of America
1-1-16	hereby appoints (appoint) the following person	SZCZEPANIK, Ann Marie sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, New Jersey 08807-0800 United States of America
1-2	as	agent
1-3	to represent the undersigned before	all the competent International Authorities
1-4	In connection with the international application identified below:	
1-4-1	Title of Invention	SUBSTITUTED PROPANE PHOSPHINIC ACID ESTERS
1-4-2	Applicant's or agent's file reference	US20040157WO
1-4-3	International application number (if already available)	
1-4-4	filed with the following Office as receiving Office	United States Patent and Trademark

48
29

US20040157WO

4/4

PCT POWER OF ATTORNEY

		Office (USPTO) (RO/US)
1-5	and to make or receive payments on behalf of the undersigned	
2-1	Signature of applicant, agent or common representative	
2-1-1	Name	AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
2-1-2	Name of signatory	Andrea Q. Ryan
2-1-3	Capacity	Assistant Secretary
2-2	Signature of applicant, agent or common representative	 3-5-06
2-2-1	Name (LAST, First)	COLLIS, Alan John
2-2-2	Name of signatory	
2-2-3	Capacity	
2-3	Signature of applicant, agent or common representative	
2-3-1	Name (LAST, First)	POLI, Gregory Bernard
2-3-2	Name of signatory	
2-3-3	Capacity	
2-4	Signature of applicant, agent or common representative	
2-4-1	Name (LAST, First)	CHOI-SLEDESKI, Yong Mi
2-4-2	Name of signatory	
2-4-3	Capacity	
3	Date	09 February 2006 (09.02.2006)

49
30

US20040157WO

1/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4.1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.175)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	US20040157WO
I	Title of Invention	SUBSTITUTED PROPANE PHOSPHINIC ACID ESTERS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
II-5	Address	300 Somerset Corporate Boulevard Bridgewater, New Jersey 08807-2854 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(908) 231-3800
II-9	Facsimile No.	(908) 231-2626
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	COLLIS, Alan John
III-1-5	Address	3 Peartree Drive Lexington, Massachusetts 02420 United States of America
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	US

208
31

US20040157WO

2/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	POLI, Gregory Bernard
III-2-5	Address	2054 Pheasant Court Bethlehem, Pennsylvania 18015 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	CHOI-SLEDESKI, Yong Mi
III-3-5	Address	24 Fisher Farm Road Belle Mead, New Jersey 08502 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	GUPTA, Balaram
IV-1-2	Address	sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, New Jersey 08807-0800 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(908) 231-3364
IV-1-4	Facsimile No.	(908) 231-2626
IV-1-5	e-mail	balu.gupta@sanofi-aventis.com
IV-1-6	Agent's registration No.	40009
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	BENDER, Kelly(52610); BOLCSAK, James, W.(39912); DARKES, Paul, R.(33862); JONES, George(38508); KNIGHT, Julie, Anne(48867); KRUPEN, Karen, I.(34647); KURYS, Barbara, E.(34650); LIN, Jiang(51065); NELLIGAN, Mark, C.(36389); NEWMAN, Irving(22638);

24
32

US20040157WO

3/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

		OEHLER, Ross, J. (33270); ORT, Ronald, G. (36969); PARKER, Raymond, S., III (34893); STRUPCZEWSKI, Joseph (50903); SZCZEPANIK, Ann Marie (52267)	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	11 February 2005 (11.02.2005)	
VI-1-2	Number	60/652,152	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	1	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

28
33

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 August 2006 (17.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/086734 A1

(51) International Patent Classification:
C07F 9/655 (2006.01) *A61K 31/66* (2006.01)
C07F 9/48 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/004938

(22) International Filing Date:
10 February 2006 (10.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/652,152 11 February 2005 (11.02.2005) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.** [US/US]; 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-2854 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **COLLIS, Alan, John** [GB/US]; 3 Peartree Drive, Lexington, Massachusetts 02420 (US). **POLJ, Gregory, Bernard** [US/US]; 2054 Pheasant Court, Bethlehem, Pennsylvania 18015 (US). **CHOI-SLEDESKI, Yong Mi** [US/US]; 24 Fisher Farm Road, Belle Mead, New Jersey 08502 (US).

(74) Agents: **GUPTA, Balaram et al.**; Sanofi-Aventis, Route 202-206, P. O. Box 6800, Bridgewater, New Jersey 08807-0800 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*
- *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

- *with international search report*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2006/086734 A1

(54) Title: SUBSTITUTED PROPANE PHOSPHINIC ACID ESTERS

(57) Abstract: The present invention relates to certain esters of substituted 3-aminopropane phosphinic acid derivatives of formula I as disclosed herein. The compounds of this invention are useful in treating a variety of diseases including but not limited to depression, anxiety, certain psychiatric symptoms, cognitive impairment and schizophrenia.

23
34

10

SUBSTITUTED PROPANE PHOSPHINIC ACID ESTERS

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Field of the Invention

The present invention relates to certain esters of substituted 3-aminopropane phosphinic acid derivatives. More specifically, the present invention relates to esters of 3-amino-2-propane-cycloalkyl(aryl)methyl phosphinic acid derivatives of formula I. This invention also relates to methods of making these compounds. The compounds of this invention are transformed *in vivo* into biologically active compounds and are, therefore, useful as pharmaceutical agents, especially in the treatment and/or prevention of a variety of diseases including diseases associated with the central nervous system.

20

Description of the Art

25 U. S. Patent No. 5,190,933 discloses certain substituted propane phosphinic compounds having therapeutic utility in treating various disorders including cognition and memory disorders, anxiety and depression. However, a problem posed by these compounds is their poor bioabsorption. It has also been reported in the literature that certain compounds such as bisphosphonates exhibit poor absorption from the GI tract. In fact, only one percent of the oral dose is absorbed. As a result, a series of peptidyl prodrugs of these bisphosphonates have been made and shown to improve the drug absorption. See, Ezra, et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 3641.

30

204
35

Another concern associated with these structural types of compounds is their oral administration. Generally, such compounds result in patient complaints shortly after dosing; said complaints are usually characterized by the patients as heartburn, esophageal burning, pain and/or difficulty upon swallowing, and/or pain existing behind and/or mid-sternum. It is
5 believed that these complaints originate from esophagitis or esophageal irritation caused by the erosion, ulceration, or other like irritation of the epithelial and mucosal tissues of the upper gastrointestinal tract, generally the mouth through the esophagus, most generally the esophagus.

Another concern with these phosphinic acid compounds is that their slow oral
10 absorption due to high polarity thereby lengthening the time to reach maximum concentration in the plasma. As a consequence, the concentration of the compound is also low in the brain. However, in order to have a faster onset of activity it is necessary that the drug substance level in the brain is high.

It has been reported in the literature that phosphonic acids can be derivatized to form
15 prodrugs, wherein a group that can hydrolyze remotely from the phosphorus oxygen bond (distal hydrolysis) was found to provide better pharmacological profiles including better oral absorption and faster onset of action by having higher levels of the drug substance in the plasma.

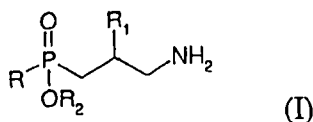
All of the references described herein are incorporated herein by reference in their
20 entirety.

Accordingly, it is an object of this invention to provide a series of substituted 3-aminopropane phosphinic acid derivatives which hydrolyze readily under physiological conditions and provide improved pharmacological properties

Other objects and further scope of the applicability of the present invention will
25 become apparent from the detailed description that follows.

SUMMARY OF THE INVENTION

Thus in accordance with this invention there is provided a compound, including enantiomers, stereoisomers, and tautomers of said compound and pharmaceutically acceptable
30 salts, solvates or derivatives thereof, with said compound having the general structure shown in formula I:



wherein:

R is C₁₋₈alkyl, C₃₋₈cycloalkylC₁₋₄alkyl, arylC₁₋₄alkyl or fluoroalkyl of the formula C_nH_xF_y wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

R₁ is hydrogen or hydroxy;

R₂ is substituted or unsubstituted aryl, arylC₁₋₄alkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, or CHWOCOX; wherein

W is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

X is C₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, aryl, heteroaryl, NHY or OY; and wherein

Y is C₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, aryl or heteroaryl.

The compounds of this invention can be formulated into pharmaceutical compositions and are useful in treating a variety of disease states including but not limited to depression, bipolar disorders, anxiety disorders, psychiatric symptoms, cognitive impairment or memory disorders, schizophrenia, neuropathic pain and fibromyalgia.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The terms as used herein have the following meanings:

As used herein, the expression "C₁₋₆alkyl" includes methyl and ethyl groups, and straight-chained or branched propyl, butyl, pentyl and hexyl groups. Particular alkyl groups are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl and tert-butyl. Derived expressions such as "C₁₋₄alkoxy", "C₁₋₄thioalkyl", "C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl", "hydroxyC₁₋₄alkyl", "C₁₋₄alkylcarbonyl", "C₁₋₄alkoxycarbonylC₁₋₄alkyl", "C₁₋₄alkoxycarbonyl", "aminoC₁₋₄alkyl", "C₁₋₄alkylamino", "C₁₋₄alkylcarbamoylC₁₋₆alkyl", "C₁₋₄dialkylcarbamoylC₁₋₄alkyl", "mono- or di-C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl", "aminoC₁₋₄alkylcarbonyl", "diphenylC₁₋₄alkyl", "phenylC₁₋₄alkyl", "phenylcarbonylC₁₋₄alkyl" and "phenoxyC₁₋₄alkyl" are to be construed accordingly.

As used herein, the expression "cycloalkyl" includes all of the known cyclic radicals. Representative examples of "cycloalkyl" includes without any limitation cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, and the like. Derived expressions such as "cycloalkoxy", "cycloalkylalkyl", "cycloalkylaryl", "cycloalkylcarbonyl" are to be construed accordingly.

26
37

As used herein the expression "C₁₋₄acyl" shall have the same meaning as "C₁₋₆alkanoyl", which can also be represented structurally as "R-CO-," where R is a C₁₋₃alkyl as defined herein. Additionally, "C₁₋₃alkylcarbonyl" shall mean same as C₁₋₄acyl. Specifically, "C₁₋₄acyl" shall mean formyl, acetyl or ethanoyl, propanoyl, n-butanoyl, etc. Derived expressions such as "C₁₋₄acyloxy" and "C₁₋₄acyloxyalkyl" are to be construed accordingly.

As used herein, the expression "C₁₋₆ perfluoroalkyl" means that all of the hydrogen atoms in said alkyl group are replaced with fluorine atoms. Illustrative examples include trifluoromethyl and pentafluoroethyl, and straight-chained or branched heptafluoropropyl, nonafluorobutyl, undecafluoropentyl and tridecafluorohexyl groups. Derived expression, "C₁₋₆ perfluoroalkoxy", is to be construed accordingly.

As used herein, the expression "C₆₋₁₂aryl" means substituted or unsubstituted phenyl or naphthyl. Specific examples of substituted phenyl or naphthyl include o-, p-, m-tolyl, 1,2-, 1,3-, 1,4-xylyl, 1-methylnaphthyl, 2-methylnaphthyl, etc. "Substituted phenyl" or "substituted naphthyl" also include any of the possible substituents as further defined herein or one known in the art. Derived expression, "C₆₋₁₂arylsulfonyl," is to be construed accordingly.

As used herein, the expression "C₆₋₁₂arylC₁₋₄alkyl" means that the C₆₋₁₂aryl as defined herein is further attached to C₁₋₄alkyl as defined herein. Representative examples include benzyl, phenylethyl, 2-phenylpropyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl and the like.

As used herein, the expression "heteroaryl" includes all of the known heteroatom containing aromatic radicals. Representative 5-membered heteroaryl radicals include furanyl, thienyl or thiophenyl, pyrrolyl, isopyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, and the like. Representative 6-membered heteroaryl radicals include pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, and the like radicals. Representative examples of bicyclic heteroaryl radicals include, benzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl, quinoliny, isoquinoliny, cinnolyl, benzimidazolyl, indazolyl, pyridofuranyl, pyridothienyl, and the like radicals. Other suitable "heteroaryl" for purposes of this invention include oxo-1,3-dihydroisobenzofuranyl, 5-methyl-[1,3]dioxol-2-one-methyl, and the like.

"Halogen" or "halo" means chloro, fluoro, bromo, and iodo.

As used herein, "patient" means a warm blooded animal, such as for example rat, mice, dogs, cats, guinea pigs, and primates such as humans.

227
38

As used herein, the expression "pharmaceutically acceptable carrier" means a non-toxic solvent, dispersant, excipient, adjuvant, or other material which is mixed with the compound of the present invention in order to permit the formation of a pharmaceutical composition, i.e., a dosage form capable of administration to the patient. One example of such
5 a carrier is pharmaceutically acceptable oil typically used for parenteral administration.

The term "pharmaceutically acceptable salts" as used herein means that the salts of the compounds of the present invention can be used in medicinal preparations. Other salts may, however, be useful in the preparation of the compounds according to the invention or of their pharmaceutically acceptable salts. Suitable pharmaceutically acceptable salts of the
10 compounds of this invention include acid addition salts which may, for example, be formed by mixing a solution of the compound according to the invention with a solution of a pharmaceutically acceptable acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, fumaric acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, malic acid, ascorbic acid, succinic acid, glutaric acid, acetic
15 acid, salicylic acid, cinnamic acid, 2-phenoxybenzoic acid, hydroxybenzoic acid, phenylacetic acid, benzoic acid, oxalic acid, citric acid, tartaric acid, glycolic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, carbonic acid or phosphoric acid. The acid metal salts such as sodium monohydrogen orthophosphate and potassium hydrogen sulfate can also be formed. Also, the salts so formed may present either as mono- or di- acid salts and can exist substantially
20 anhydrous or can be hydrated. Furthermore, where the compounds of the invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof may include alkali metal salts, e.g. sodium or potassium salts; alkaline earth metal salts, e.g. calcium or magnesium salts, and salts formed with suitable organic ligands, e.g. quaternary ammonium salts.

As used herein, the term "prodrug" shall have the generally accepted meaning in the
25 art. One such definition includes a pharmacologically inactive chemical entity that when metabolized or chemically transformed by a biological system such as a mammalian system is converted into a pharmacologically active substance.

The expression "stereoisomers" is a general term used for all isomers of the individual molecules that differ only in the orientation of their atoms in space. Typically it includes
30 mirror image isomers that are usually formed due to at least one asymmetric center, (enantiomers). Where the compounds according to the invention possess two or more asymmetric centers, they may additionally exist as diastereoisomers, also certain individual

28
39

molecules may exist as geometric isomers (cis/trans). Similarly, certain compounds of this invention may exist in a mixture of two or more structurally distinct forms that are in rapid equilibrium, commonly known as tautomers. Representative examples of tautomers include keto-enol tautomers, phenol-keto tautomers, nitroso-oxime tautomers, imine-enamine tautomers, etc. It is to be understood that all such isomers and mixtures thereof in any proportion are encompassed within the scope of the present invention.

The term "solvate" as used herein means that an aggregate that consists of a solute ion or molecule with one or more solvent molecules. Similarly, a "hydrate" means that a solute ion or molecule with one or more water molecules.

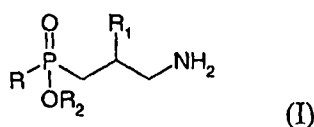
In a broad sense, the term "substituted" is contemplated to include all permissible substituents of organic compounds. In a few of the specific embodiments as disclosed herein, the term "substituted" means substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆perfluoroalkyl, phenyl, hydroxy, -CO₂H, an ester, an amide, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆thioalkyl, C₁₋₆perfluoroalkoxy, -NH₂, Cl, Br, I, F, -NH-lower alkyl, and -N(lower alkyl)₂. However, any of the other suitable substituents known to one skilled in the art can also be used in these embodiments.

"Therapeutically effective amount" means an amount of the compound which is effective in treating the named disease, disorder or condition.

The term "treating" refers to:

- (i) preventing a disease, disorder or condition from occurring in a patient that may be predisposed to the disease, disorder and/or condition, but has not yet been diagnosed as having it;
- (ii) inhibiting the disease, disorder or condition, i.e., arresting its development; and
- (iii) relieving the disease, disorder or condition, i.e., causing regression of the disease, disorder and/or condition.

Thus, in accordance with the practice of this invention there is provided a compound, including enantiomers, stereoisomers, and tautomers of said compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof, with said compound having the general structure shown in formula I:



wherein:

R is C₁₋₈alkyl, C₃₋₈cycloalkylC₁₋₄alkyl, arylC₁₋₄alkyl or fluoroalkyl of the formula C_nH_xF_y wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

R₁ is hydrogen or hydroxy;

5 R₂ is substituted or unsubstituted aryl, arylC₁₋₄alkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, or CHWOCOX; wherein

W is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

X is C₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, aryl, heteroaryl, NHY or OY; and wherein

Y is C₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, aryl or heteroaryl.

10 In one aspect of this invention the compound of formula (I) having the following substituents are preferred:

R is cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl, cyclohexylethyl, cyclohexylpropyl, benzyl, and phenylethyl;

R₁ is hydroxy;

15 R₂ is substituted or unsubstituted phenyl, benzyl or oxo-1,3-dihydroisobenzofuranyl, 5-methyl-[1,3]dioxol-2-one-methyl, gamma-butyrolacton-4-yl, CHWOCOX; wherein

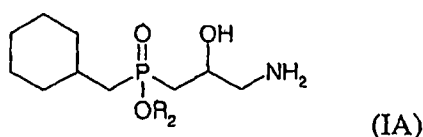
W is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or sec-butyl;

20 X is methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, cyclohexyl or OY; and wherein

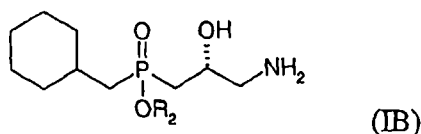
Y is methyl, ethyl or n-propyl.

In this particular embodiment of the invention, the compound of formula (I), wherein R is C₃₋₈cycloalkylC₁₋₄alkyl and R₁ is hydroxy is preferred. In another embodiment of this aspect of the invention, the compound of formula (I), wherein R is arylC₁₋₄alkyl and R₁ is hydroxy is preferred. In yet another embodiment of this invention, the compound of formula (I), wherein R is C₅₋₇cycloalkylC₁₋₄alkyl and R₁ is hydroxy is also preferred. Finally, in another embodiment of this invention, the compound of formula (I), wherein R is phenylC₁₋₄alkyl and R₁ is hydroxy is preferred.

In one embodiment, the compound of the invention is represented by formula IA:



In another embodiment of this invention, the compound of this invention is a stereospecific isomer of formula IB:



wherein

- 5 R_2 is substituted or unsubstituted phenyl, benzyl, oxo-1,3-dihydroisobenzofuranyl or 5-methyl-[1,3]dioxol-2-one-methyl, or CHWOCOX; wherein
- W is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or sec-butyl;
- X is methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, cyclohexyl or OY; and wherein
- 10 Y is methyl, ethyl or n-propyl.

As representative examples of compounds of formula I of this invention, without any limitation, the following compounds may be enumerated:

- ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl ester;
- 15 2,2-dimethyl-propionic acid ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinoyloxymethyl ester;
- ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid ethoxycarbonyloxymethyl ester;
- ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid phenyl ester;
- 20 ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid benzyl ester;
- ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 5-methyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmethyl ester; or
- a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

25 In another preferred embodiment of this invention, the following specific compound within the scope of formula I may be mentioned: 2,2-dimethyl-propionic acid ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinoyloxymethyl ester or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

In another preferred embodiment of this invention, the following specific compound within the scope of formula I may be mentioned: ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-

cyclohexylmethyl-phosphinic acid benzyl ester or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

The compounds of this invention can be synthesized by any of the procedures known to one skilled in the art. Specifically, several of the starting materials used in the preparation of the compounds of this invention are known or are themselves commercially available. The compounds of this invention and several of the precursor compounds may also be prepared by methods used to prepare similar compounds as reported in the literature and as further described herein especially by way of specific examples.

More specifically, the starting material, compound 1 is a known compound and can be synthesized by any of the procedures reported in the literature. For example, its synthesis is reported in U. S. Patent No. 5,300,679 as well as in the articles of Froestl et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 3297-3312, and Froestl et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 3313-3331; all of which are incorporated herein by reference in their entirety. The compounds of formula IA or formula IB as disclosed herein can also be synthesized according to the following procedures of Scheme 1, wherein the R, R₁ and R₂ are as defined for Formula I unless otherwise indicated. It should be understood that various compounds encompassed within the scope of formula I can be synthesized following the procedures of Scheme 1 and employing suitable starting materials.

Scheme 1 illustrates a method for the preparation of the compounds of this invention. Again, various modifications can be made using other procedures known in the art which is readily appreciated by one skilled in the art. In step 1, Scheme 1, the amino group of compound 1 is suitably protected using any of the known amino protecting groups to form compound 2, wherein Pg is a suitable amino protecting group. For instance, the amino group of compound 1 is protected by tert-butyloxycarbonyl (Boc) by reacting with di-tert-butyl-dicarbonate (Boc₂O) in the presence of a suitable base such as potassium carbonate to afford amino-protected compound 2. This reaction is generally carried out at ambient reaction temperatures in a suitable organic solvent or a mixture of solvents, such as THF and water. Various other amino functional groups can similarly be employed in this reaction. See for example T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991).

Scheme 1

In another aspect of this embodiment, a specific disease, a disorder or a condition that can be treated with the compound of formula I of this invention include, without any limitation: depression, bipolar disorders, anxiety disorders, psychiatric symptoms, cognitive impairment or memory disorders, schizophrenia, neuropathic pain and fibromyalgia. Again, in this embodiment of the invention the compound of formula I as described hereinabove includes enantiomers, stereoisomers, and tautomers of said compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof, optionally in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients. Various embodiments of the compound of formula I as described hereinabove can be employed in this method of the invention.

23
44

One of skill in the art readily appreciates that the pathologies and disease states expressly stated herein are not intended to be limiting rather to illustrate the efficacy of the compounds of the present invention. Thus it is to be understood that the compounds of this invention may be used to treat any disease caused by the effects of γ -aminobutyric acid (GABA). That is, the active metabolite of the compounds of the present invention is a GABA_B antagonist and thus compounds of this invention may be effectively administered to ameliorate any disease state which is mediated all or in part by the GABA_B antagonist.

In one of the preferred embodiments of this invention the compounds of this invention are particularly suitable for treating depression. Various types of depressive disorders that can be treated by the compounds of this invention include without any limitation are the following: major depressive episode, dysthymia, melancholia, seasonal affective disorders and depression arising from pre-menstrual tension and adolescence.

A feature of depression or depressive disorders ("unipolar depression") is one or more major depressive episodes without a history of manic, mixed, or hypomanic episodes. See, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., ("DSM-IV") American Psychiatric Association, 1995, incorporated herein by reference. Each of the sub-classes of depressive disorders is differentiated by symptoms exhibited by a patient. For instance, a major depressive disorder is characterized by one or more major depressive episodes (i.e., at least two weeks of depressed mood or loss of interest accompanied by at least four additional symptoms of depression). Whereas dysthymia or dysthymic disorder is characterized by at least two years of depressed mood for more days than not, accompanied by additional depressive symptoms that do not meet criteria for a major depressive episode. Thus, dysthymic disorder and major depressive disorder are differentiated based on severity, chronicity, and persistence. In major depressive disorder, the depressive mood must be present for most of the day, nearly every day, for a period of at least two weeks, whereas dysthymic disorder must be present for more days than not over a period of at least two years.

A melancholic feature is loss of interest or pleasure in all, or almost all, activities or a lack of reactivity to usually pleasurable stimuli. The individual's depressed mood does not improve, even temporarily, when something good happens. In addition, at least three of the following symptoms are present: a distinct quality of the depressed mood, depression that is regularly worst in the morning, early morning awakening, psychomotor retardation or agitation, significant anorexia or weight loss, or excessive or inappropriate guilt.

34
48

A feature of the seasonal affective disorders is the onset and remission of major depressive episodes at characteristic times of the year. In most cases, the episodes begin in fall or winter and remit in spring. Less commonly, there may be recurrent summer depressive episodes. See, DSM-IV or E. M. Tam et al., Can. J. Psychiatry 1995, 40, 457-466.

5 Bipolar disorders are further classified into four sub-categories: bipolar I disorder, bipolar II disorder, cyclothymic disorder and bipolar disorder not otherwise specified. Generally, bipolar disorders involve the presence (or history) of manic episodes, mixed episodes, or hypomanic episodes, usually accompanied by the presence (or history) of major depressive episodes. Bipolar I disorder is characterized by one or more manic or mixed
10 episodes, usually accompanied by major depressive episodes. Bipolar II disorder is characterized by one or more major depressive episodes accompanied by at least one hypomanic episode. Cyclothymic disorder is characterized by at least two years of numerous periods of hypomanic symptoms that do not meet criteria for a manic episode and numerous periods of depressive symptoms that do not meet criteria for a major depressive episode.

15 In another aspect of this invention, the compounds of this invention are particularly useful in the treatment of a variety of anxiety disorders. Various types of anxiety disorders that can be treated without any limitation include the following: panic attack, social phobia, obsessive compulsive disorder, posttraumatic stress disorder and generalized anxiety disorder.

A panic attack or a panic disorder is a discrete period in which there is the sudden
20 onset of intense apprehension, fearfulness, or terror, often associated with feelings of impending doom. During these attacks, symptoms such as shortness of breath, palpitations, chest pain or discomfort, choking or smothering sensations, and fear of "going crazy" or losing control are present.

Social phobia or social anxiety disorder is characterized by clinically significant
25 anxiety provoked by exposure to certain types of social performance situations, often leading to avoidance behavior.

Obsessive compulsive disorder is characterized by obsessions (which cause marked anxiety or distress) and/or by compulsions (which serve to neutralize anxiety).

Posttraumatic stress disorder is characterized by the reexperiencing of an extremely
30 traumatic event accompanied by symptoms of increased arousal and by avoidance of stimuli associated with the trauma.

35
46

Generalized anxiety disorder is characterized by at least six months of persistent and excessive anxiety and worry.

In a further aspect of the method of this invention, the compounds of formula I are particularly useful in treating psychiatric symptoms. Various psychiatric symptoms that can be treated by the compounds of this invention include without any limitation the following:
5 anger, rejection sensitivity and lack of mental or physical energy.

In a further aspect of this embodiment of the invention, the compounds of this invention can also be used to treat psychiatric symptoms that are associated with premenstrual disorders. Specific psychiatric symptoms associated with menstrual disorders are selected from the group consisting of: anger, rejection sensitivity and lack of mental or physical
10 energy.

Cognitive impairment or memory disorders is characterized by "memory loss", i.e., any disruption related to learning and memory. A "disruption relating to learning and memory" refers to any impairment associated with memory formation and/or memory recall. "Memory"
15 can be, for example, short-term memory, long-term memory, explicit memory, i.e., memory for a conscious fact, e.g., the memory of a specific, event, or implicit or procedural memory, i.e., memory relating to an "unconsciously" performed task, e.g., riding a bicycle.

"Schizophrenia" is a disturbance that lasts for at least six months and includes at least one month of active-phase symptoms. That is, two or more of the following: delusions,
20 hallucinations, disorganized speech, grossly disorganized speech, grossly disorganized or catatonic behavior and negative symptoms. The compounds of this invention can also be used to treat a variety of subtypes of schizophrenia. Various subtypes of schizophrenia and their definitions are set forth below.

Schizophreniform disorder is characterized by a symptomatic presentation that is
25 equivalent to schizophrenia except for its duration (i.e., the disturbance lasts from one to six months) and the absence of a requirement that there be a decline in functioning.

Schizoaffective disorder is a disturbance in which a mood episode and the active-phase symptoms of schizophrenia occur together and were preceded or are followed by at least two weeks of delusions or hallucinations without prominent mood symptoms.

0 Delusional disorder is characterized by at least one month of nonbizarre delusions without other active-phase symptoms of schizophrenia.

Brief psychotic disorder is a psychotic disturbance that lasts more than one day and remits by one month.

Shared psychotic disorder is a disturbance that develops in an individual who is influenced by someone else who has an established delusion with similar content.

5 In psychotic disorder due to a general medical condition, the psychotic symptoms are judged to be a direct physiological consequence of a general medical condition.

In substance-induced psychotic disorder, the psychotic symptoms are judged to be a direct physiological consequence of a drug of abuse, a medication, or toxin exposure.

As used herein the term "Neuropathic pain" refers to a condition of pain associated
10 with a nerve injury. Depending on the particular syndrome, the pain may be due to alterations of the brain or spinal cord or may be due to abnormalities in the nerve itself. Neuropathic pain may be idiopathic or induced by any causes including diseases (for example, amyloidosis, alcoholism, HIV, syphilis, virus, autoimmune disorder, cancer, porphyria, arachnoiditis, post herpetic neuralgia, Guillain-Barre syndrome, and diabetes, including Type I and Type II
15 diabetes), chemicals (for example, toxins, lead, dapsone, vitamins, paclitaxel chemotherapy, and HAART therapy) and physical injuries to a particular nerve or nerve plexus (for example, trauma, compression, and constriction).

The inventive method is particularly useful for treating peripheral neuropathy and neuropathic pain such as peripheral neuropathy or neuropathic pain induced by HIV,
20 chemicals (for example, toxins, lead, dapsone, vitamins, paclitaxel chemotherapy, HAART therapy), or diabetes such as type 1 and type 2 diabetes.

There are many ways to show that the compounds of the present invention are useful in treating various diseases as described herein, such as in animal models. See for example, "Animal Models as Simulations of Depression" by Paul Willner, TiPS 12:131-136 (April
25 1991); "Animal Models of Depression: An overview" by Paul Willner, Pharmac. Ther. 45:425-455 (1990), both of which are incorporated herein by reference. One such model to show efficacy of the compounds of this invention in treating depression is the chronic mild stress model of depression ("CMS").

CMS uses mild stressors, such as food and water deprivation, cage tilts, changes of
30 cage mates, etc. Over a period of weeks of exposure to the mild stressors, the animals gradually reduce their consumption of a highly preferred sucrose solution which persists (in untreated animals) for several weeks following the cessation of stress. This decreased

sensitivity to reward (the sucrose solution) reflects anhedonia, a symptom of a major depressive episode (see for example, Behavioral Pharmacol. 5: Suppl.1, p. 86 (1994) where lithium, carbamazepine and ketoconazole were evaluated in CMS; Psychopharmacology 93:358-364 (1987) where a tricyclic antidepressant was evaluated in CMS; Behavioral Pharmacology: 5:344-350 (1994) where a catechol-O-methyl transferase inhibitor was evaluated in CMS).

Similarly, suitable other *in vivo* animal models that can be used to show the efficacy of the compounds of this invention in treating depression include forced swim test and/or social conflict test. The latter test can also be used to show the efficacy of the compounds of this invention in treating certain anxiety disorders. Another animal model to show the efficacy of the compounds of this invention in treating anxiety disorder is a social phobia test.

Object recognition test is another commonly used animal model to test the efficacy of the compounds in treating diseases involving various cognition impairment. See, for example Ennaceur et al., Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59. The test is based on the spontaneous exploratory activity of the animal and has the characteristics of episodic memory in humans. This memory test is sensitive to aging (Scali et al., Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180) and to cholinergic dysfunctions (Bartolini et al., Pharm. Biochem. Behav. 1996, 53(2), 277-283) and is based on the differences in the exploration of two objects of fairly similar shape--one familiar, the other new.

Of course, clinical trials on humans may also be used to show the usefulness of the compounds of the present invention in treating depression such as using the abbreviated Hamilton Psychiatric Rating Scale for depression. This comprises a series of 17 categories in which the individual is rated, e.g., for depressed mood, guilt, suicide tendencies, insomnia, anxiety, etc., to reach a score which indicates to the clinician whether or not the patient is suffering depression.

Finally, various preferred embodiments of compounds of formula I and/or IB as described herein can be used in treating various diseases as discussed herein. That is, various preferred embodiments including specific compounds as described hereinabove can be used in the method of this invention.

In another embodiment of the method of this invention, the compounds of this invention can be administered by any of the methods known in the art. Specifically, the compounds of this invention can be administered by oral, intramuscular, subcutaneous, rectal,

38
49

intratracheal, intranasal, intraperitoneal or topical route. More preferably, the compounds of this invention are administered by an oral route.

Finally, in yet another embodiment of this invention, there is also provided a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a compound, including enantiomers, stereoisomers, and tautomers of said compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof, with said compound having the general structure shown in formula I as described hereinabove. Again, various embodiments of the compound of formula I as described hereinabove can be employed in this composition of the invention.

As described herein, the pharmaceutical compositions of this invention feature GABA_B antagonist activity and thus are useful in treating any disease, condition or a disorder caused due to the effects of GABA_B in a patient. Again, as described above, all of the preferred embodiments of the compounds of this invention as disclosed hereinabove can be used in preparing the pharmaceutical compositions as described herein.

Preferably the pharmaceutical compositions of this invention are in unit dosage forms such as tablets, pills, capsules, powders, granules, sterile parenteral solutions or suspensions, metered aerosol or liquid sprays, drops, ampoules, auto-injector devices or suppositories; for oral, parenteral, intranasal, sublingual or rectal administration, or for administration by inhalation or insufflation. Alternatively, the compositions may be presented in a form suitable for once-weekly or once-monthly administration; for example, an insoluble salt of the active compound, such as the decanoate salt, may be adapted to provide a depot preparation for intramuscular injection. An erodible polymer containing the active ingredient may be envisaged. For preparing solid compositions such as tablets, the principal active ingredient is mixed with a pharmaceutical carrier, e.g. conventional tableting ingredients such as corn starch, lactose, sucrose, sorbitol, talc, stearic acid, magnesium stearate, dicalcium phosphate or gums, and other pharmaceutical diluents, e.g. water, to form a solid preformulation composition containing a homogeneous mixture of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. When referring to these preformulation compositions as homogeneous, it is meant that the active ingredient is dispersed evenly throughout the composition so that the composition may be readily subdivided into equally effective unit dosage forms such as tablets, pills and capsules. This solid preformulation composition is then subdivided into unit dosage forms of the type described above containing

34
50

from 0.1 to about 500 mg of the active ingredient of the present invention. Flavored unit dosage forms contain from 1 to 100 mg, for example 1, 2, 5, 10, 25, 50 or 100 mg, of the active ingredient. The tablets or pills of the novel composition can be coated or otherwise compounded to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action. For
5 example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer which serves to resist disintegration in the stomach and permits the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of
10 polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, cetyl alcohol and cellulose acetate.

The liquid forms in which the novel compositions of the present invention may be incorporated for administration orally or by injection include aqueous solutions, suitably flavored syrups, aqueous or oil suspensions, and flavored emulsions with edible oils such as
15 cottonseed oil, sesame oil, coconut oil or peanut oil, as well as elixirs and similar pharmaceutical vehicles. Suitable dispersing or suspending agents for aqueous suspensions include synthetic and natural gums such as tragacanth, acacia, alginate, dextran, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinyl-pyrrolidone or gelatin.

The pharmaceutical compositions of this invention can be administered by any of the
20 methods known in the art. In general, the pharmaceutical compositions of this invention can be administered by oral, intramuscular, subcutaneous, rectal, intratracheal, intranasal, intraperitoneal or topical route. The preferred administrations of the pharmaceutical composition of this invention are by oral and intranasal routes. Any of the known methods to administer pharmaceutical compositions by an oral or an intranasal route can be used to
25 administer the composition of this invention.

In the treatment of various disease states as described herein, a suitable dosage level is about 0.01 to 250 mg/kg per day, preferably about 0.05 to 100 mg/kg per day, and especially about 0.05 to 20 mg/kg per day. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times per day.

30 This invention is further illustrated by the following examples which are provided for illustration purposes and in no way limit the scope of the present invention.

Examples (General)

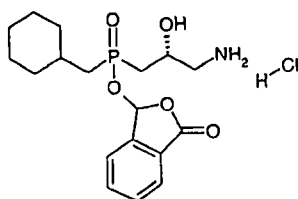
Reactions generally are run under a nitrogen atmosphere. Solvents are dried over magnesium sulfate and are evaporated under vacuum on a rotary evaporator. TLC analyses are performed with EM Science silica gel 60 F254 plates with visualization by UV irradiation. Flash chromatography is performed using Alltech preppacked silica gel cartridges. The ¹H NMR spectra are run at 300 MHz on a Gemini 300 or Varian VXR 300 spectrometer and are determined in a deuterated solvent, such as DMSO-D₆ or CDCl₃ unless otherwise noted. Chemical shifts values are indicated in parts per million (ppm) with reference to tetramethylsilane (TMS) as the internal standard. The LC/MS are run on a Micromass Platform LCZ.

As used in the examples and preparations that follow, the terms used therein shall have the meanings indicated: "kg" refers to kilograms, "g" refers to grams, "mg" refers to milligrams, "μg" refers to micrograms, "pg" refers to picograms, "lb" refers to pounds, "oz" refers to ounces, "mol" refers to moles, "mmol" refers to millimoles, "μmole" refers to micromoles, "nmole" refers to nanomoles, "L" refers to liters, "mL" or "ml" refers to milliliters, "μL" refers to microliters, "gal" refers to gallons, "°C" refers to degrees Celsius, "R_f" refers to retention factor, "mp" or "m.p." refers to melting point, "dec" refers to decomposition, "bp" or "b.p." refers to boiling point, "mm of Hg" refers to pressure in millimeters of mercury, "cm" refers to centimeters, "nm" refers to nanometers, "abs." refers to absolute, "conc." refers to concentrated, "c" refers to concentration in g/mL, "THF" refers to tetrahydrofuran, "DMF" refers to dimethylformamide, "NMP" refers to 1-methyl-2-pyrrolidinone, "brine" refers to a saturated aqueous sodium chloride solution, "M" refers to molar, "mM" refers to millimolar, "μM" refers to micromolar, "nM" refers to nanomolar, "N" refers to normal, "TLC" refers to thin layer chromatography, "HPLC" refers to high performance liquid chromatography, "HRMS" refers to high resolution mass spectrum, "L.O.D." refers to loss on drying, "μCi" refers to microcuries, "i.p." refers to intraperitoneally, "i.v." refers to intravenously, anhyd = anhydrous; aq = aqueous; min = minute; hr = hour; d = day; sat. = saturated; s = singlet, d = doublet; t = triplet; q = quartet; m = multiplet; dd = doublet of doublets; br = broad; LC = liquid chromatograph; MS = mass spectrograph; ESI/MS = electrospray ionization/mass spectrograph; RT = retention time; M = molecular ion.

The following examples describe the procedures used for the preparation of various starting materials employed in the preparation of the compounds of this invention.

Example 1

((R)-3-Amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl ester hydrochloride



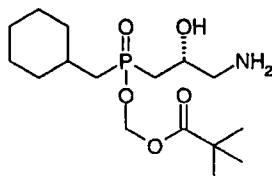
- Step 1: ((R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid: ((R)-3-Amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid (20.2 g, 86 mmol) was dissolved in an aqueous solution of potassium carbonate (35.6 g, 258 mmol in 270 mL of water), and stirred at room temperature during the slow addition of a solution of di-t-butyl-dicarbonate (24.36 g, 112 mmol) in THF (90 mL). The reaction mixture was left at room temperature for 4 hours, after which ethyl acetate (200 mL) was added. The aqueous phase was separated and washed with a second portion of ethyl acetate (200 mL), before carefully acidifying with 1N HCl (~450mL) to pH2. Extraction into ethyl acetate (500 mL total), and drying (MgSO₄) gave a clear, colorless solution. Product began to crystallize from this solution upon standing. The total volume was reduced to ~150 mL (in vacuo) before adding heptane (300 mL). The solution was left at room temperature for 30 minutes to cool & crystallize. The solid product was filtered off, washed with 30% ethyl acetate/heptane (2x100 mL), and dried under high vacuum. ((R)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid (26.54 g, 92%) was isolated as colorless needles. ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 4.75 (s, H), 4.18 (br s, H), 3.4-3.24 (m, H), 3.21-3.09 (m, H), 2.01-1.58 (m, 10H), 1.43 (s, 9H), 1.37-0.95 (m, 6H). LC/MS m/z: [M+H]⁺=336.4.
- Step 2: ((R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl ester: To a solution of ((R)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid (0.5 g, 1.49 mmol) in 30 mL toluene was added 3-bromo-3H-isobenzofuran-1-one (952 mg, 4.47 mmol) and silver carbonate (1.23 g, 4.47 mmol). The reaction mixture was heated to 120°C for 2h. After filtering hot and concentrating *in vacuo* the crude product was purified by gradient flash chromatography (methanol/methylene chloride) on a 35 g RediSep disposable column to give ((R)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl ester (150 mg, 0.32 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.92 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.4-3.22 (m,

1H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.01-1.58 (m, 10H), 1.48 (s, 9H), 1.40-0.95 (m, 6H). LC/MS *m/z*: [M+H]⁺=468.

Step 3: ((R)-3-Amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl ester hydrochloride: To a solution of ((R)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl ester (140 mg, 0.3 mmol) in 2mL dioxane was added a 4N HCl/dioxane solution (5.0 mL, 20 mmol). After 2h the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting residue taken up in ethyl acetate and was concentrated *in vacuo* to yield ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl ester hydrochloride (120 mg, 0.3 mmol). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.92(m, 1H), 7.73(m, 2H), 7.15(m, 1H), 4.40(m, 1H), 3.4-3.22(m, 1H), 3.20-3.04(m, 1H), 2.01-1.8(m, 6H), 1.75-1.60(m, 4H), 1.50-1.0(m, 7H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 61.4, 60.6. LC/MS *m/z*: [M+H]⁺= 368

Example 2

2,2-Dimethyl-propionic acid ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinoyloxymethyl ester



Step 1: ((R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid: To a mixture of ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid (7.05 g, 30 mmol) and potassium carbonate (12.42 g, 90 mmol) in water (90 mL) and THF (30 mL) was added benzyl chloroformate (7.65 g, 45 mmol). After stirring for 3h at room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (150 mL) and 2N HCl (90 mL). After stirring vigorously for 10 min the aqueous layer was removed and the organic layer was diluted with heptane (200 mL). The resulting white precipitate was collected to yield ((R)-3-benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid (10.5 g, 28 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.32 (m, 5H), 5.45 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 3.4 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.01-1.55 (m, 10H), 1.40-0.95 (m, 5H). ³¹P NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 57.3. LC/MS *m/z*: [M+H]⁺=370.

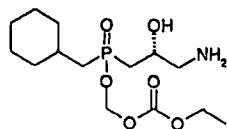
43
54

Step 2: 2,2-Dimethyl-propionic acid ((R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinoyloxymethyl ester: To a solution of ((R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid (1.0 g, 2.71 mmol) and chloromethyl pivalate (407 mg, 2.71 mmol) in chloroform (50 mL) at 60°C was added silver oxide (754 mg, 3.25 mmol). After 3h the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in ether (20 mL) and filtered through celite. The organic layer was diluted with ethyl acetate (100 mL) and was washed with 1N HCl (15 mL), saturated sodium bicarbonate solution (15 mL) and brine (20 mL). The organic was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude product. Purification by gradient flash chromatography (methanol/methylene chloride) on a 35 g RediSep disposable column gave 2,2-dimethyl-propionic acid ((R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinoyloxymethyl ester (190 mg, 0.39 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.32 (m, 5H), 5.65 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.01-1.55 (m, 14H), 1.40-0.95 (m, 11H). ³¹P NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 57.3. LC/MS *m/z*: [M+H]⁺=484.

Step 3: 2,2-Dimethyl-propionic acid ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinoyloxymethyl ester: 2,2-Dimethyl-propionic acid ((R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinoyloxymethyl ester (0.90 g, 0.39 mmol) was dissolved in ethanol (35 mL) and was hydrogenated via a hydrogen par shaker for 3h at 50 psi with 10%Pd/C (0.09 g) as a catalyst. The reaction was filtered through celite and concentrated *in vacuo* to give 2,2-dimethyl-propionic acid ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinoyloxymethyl ester (130 mg, 0.37 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.65 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.01-1.55 (m, 14H), 1.40-0.95 (m, 11H). ³¹P NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 60.65, 59.20. LC/MS *m/z*: [M+H]⁺=350.

Example 3

((R)-3-Amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid
ethoxycarbonyloxymethyl ester



Step 1: (3-Benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid ethoxycarbonyloxymethyl ester: To a solution of ((R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-

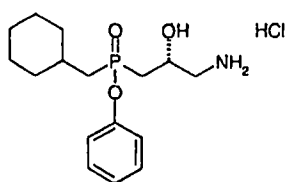
propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid (1.0 g, 2.71 mmol) and carbonic acid chloromethyl ester ethyl ester (1.13 g, 8.16 mmol) in toluene (60 mL) was added silver carbonate (2.26 g, 8.16 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 3h. The reaction mixture was then filtered and was concentrated *in vacuo*. Purification by gradient flash chromatography (methanol/methylene chloride) on a 35 g RediSep disposable column gave (3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid ethoxycarbonyloxymethyl ester (300 mg, 0.63 mmol). ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 7.35 (m, 5H), 5.65 (m, 2H), 5.45 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.01-1.55 (m, 11H), 1.40-0.95 (m, 8H).

Carbonic acid chloromethyl ester ethyl ester as used hereinabove is prepared in accordance of the procedures as set forth in Boehme, Horst; Budde, Juergen; "Chloromethyl, Mercaptomethyl, and Imidomethyl Carbonates" *Synthesis*, 1971, (11), 588-90.

Step 2: ((R)-3-Amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid ethoxycarbonyloxymethyl ester: (3-Benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid ethoxycarbonyloxymethyl ester (0.263 g, 0.56 mmol) was dissolved in absolute ethanol (28 mL) and hydrogenated at RT via a hydrogen Paar shaker for 1h at 55 psi with 10% Pd/C (0.127 g). The reaction mixture was filtered through celite and concentrated *in vacuo* to yield the title compound (187 mg, 0.56 mmol) as a foamy white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.90 (bs, 2H), 5.69 (m, 2H), 4.51 (bs, 1H), 4.23 (q, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.88-1.64 (m, 8H), 1.34-1.00 (m, 6H), 1.32 (t, 3H). ³¹P NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 61.14, 59.63. LC/MS *m/z*: [M+H]⁺=338.

Example 4

((R)-3-Amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid phenyl ester hydrochloride



Step 1: ((R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid phenyl ester: To a solution of ((R)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid (0.67 g, 2.0 mmol) in 10 mL THF at 0°C was added 1-chloro-N,N,2-trimethyl-1-propenylamine (319 mg, 2.4 mmol). After stirring for 10 min at

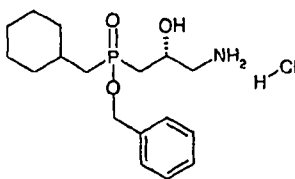
48
56

0°C, a solution of phenol (188 mg, 2.0 mmol) and triethylamine (243 mg, 2.4 mmol) in THF (3 mL) was added dropwise. After addition the reaction mixture was stirred at 0°C for 2h and then room temperature for 16h. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic layer was dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude product. Purification by gradient flash chromatography (methanol/methylene chloride) on a 35 g RediSep disposable column gave ((R)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid phenyl ester (500 mg, 1.22 mmol). ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 4.18 (br s, H), -33.21-3.09 (m, 2H), 2.01-1.58 (m, 10H), 1.43-0.95 (m, 15H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 57.90, 58.65.

Step 2: ((R)-3-Amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid phenyl ester hydrochloride: To a 0°C solution of ((R)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid phenyl ester (495 mg, 1.2 mmol) in ethyl acetate (10 mL) was bubbled in HCl gas until saturated, via a pipette at a rate such that the temperature did not exceed 10°C. Once saturated, the reaction mixture was stirred at room temperature for 2h and then concentrated *in vacuo*. The resulting residue was triturated with ether (100 mL) and the resulting solid collected to give ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid phenyl ester hydrochloride (248 mg, 0.71 mmol). ¹H-NMR(CD₃OD, 300 MHz): δ 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 4.18 (br s, H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.01-1.58 (m, 10H), 1.43-0.95 (m, 9H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 57.12, 57.47. LC/MS *m/z*: [M+H]⁺=312.

Example 5

((R)-3-Amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid benzyl ester hydrochloride.



Step 1: ((R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid was prepared following the procedures as set forth in Step 1, Example 1.

Step 2: ((R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid benzyl ester: ((R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid (8.0 g, 23.8 mmol) was dissolved in a solution of potassium carbonate (3.30 g,

46
57

23.8 mmol) and water (33mL) and stirred with gentle warming. The water was removed *in vacuo* and the residue dried under vacuum for 24 hours at 75°C in the presence of phosphorous pentoxide to give the potassium salt as a white solid. To the potassium salt under a nitrogen atmosphere was added acetonitrile (200 mL), benzylbromide (4.08 g, 23.8 mmol) and 18-crown-6 (0.03 g, 0.120 mmol), and the mixture refluxed overnight at 80°C, with stirring. The reaction was cooled to room temperature, filtered and the filtrate concentrated *in vacuo* to give the crude product as a foam (10.2 g). The crude product was purified by gradient flash chromatography (25% ethyl acetate/methylene chloride to 100% ethyl acetate) to give the product as a white solid (6.43 g, 15.05 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.42-7.31 (m, 5H), 5.05 (t, 3H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.18-4.02 (m, 1H), 3.42-3.22 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.01-1.58 (m, 10H), 1.48 (s, 9H), 1.40-0.95 (m, 5H). LC/MS *m/z*: [M+H]⁺ = 426.2.

Step 3: ((R)-3-Amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid benzyl ester hydrochloride: ((R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid benzyl ester (300 mg, 0.7 mmol) was dissolved in ethyl acetate (7 mL) and cooled in an ice bath with stirring. HCl gas was bubbled into the solution, until saturated, via a pipette at a rate such that the temperature did not exceed 10°C. The reaction was stirred at 0°C and the progress monitored by HPLC. Upon completion (3-4 hours) the reaction was concentrated *in vacuo* at room temperature and the residue placed under high vacuum for a few hours to give a sticky foam (215 mg, 0.6 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.26 (br s, 3H), 7.51-7.23 (m, 5H), 5.38-4.93 (br.m, 3H), 4.58 (br.s, 1H), 3.48-3.03 (m, 2H), 2.40-2.02 (m, 2H), 1.98-1.52 (m, 8H), 1.38-0.85 (m, 5H). LC/MS *m/z*: [M+H]⁺ = 326.1.

Biological Examples

Example 6

This Example 6 demonstrates the improved and/or comparable bioavailability of the compounds of the present invention.

Animals: Male CD1 mice (Charles River) weighing about 25 g - with free access to food and water.

Dose Groups: The compounds of this invention were administered to the test animals at a dose, which is molar equivalent to 10 mg/kg of the parent compound, ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid. Each of the test compounds was formulated at this dose level to yield a dose volume of 10 mL/kg and administered by oral gavage to a group of three mice per time point in each study group.

47
58

Formulations: The compounds of this invention were dissolved in vehicle of 0.2% Tween 80 and 0.5% methylcellulose (MC) at a concentration of about 1 mg/mL.

Samples: The blood samples (for plasma) were collected at the following time points: 5, 15 30 and 45 min predose; and 1, 2, 3, 4, 5, and 7 hrs post-dose. Brains were collected at 2, 4 and 7 hrs post-dose

Blood Handling: The blood samples were added to tubes containing 20 µL of a stock 10 mg/ml solution of sodium fluoride. The blood tubes were then stored in a refrigerator at approximately about 4°C. The volume of blood in each of these samples was about 0.4 mL. The samples were then centrifuged in a refrigerated centrifuge. The plasma samples were then stored in a freezer maintained at about -20°C.

Brain Handling: The brains were removed following dissection of the animals at the specified time intervals and stored on dry ice and transferred to a freezer maintained at about -20°C. Each of the mouse brain was first homogenized with 3.0 mL of 25% acetonitrile before using for bioanalysis as described below.

Bioanalysis: All plasma and brain samples were then analyzed for concentrations of the test compound as well as the parent compound, ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid by LC/MS/MS. The relative amounts of parent compound, ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid, observed in the plasma for each of the test compounds of this invention are summarized in Table 1.

Table 1

EXAMPLE NO.	Percent Relative Bioavailability of compound in plasma*
2	101
5	122

* Relative to the bioavailability of the parent compound when dosed as itself.

The analyses of the brain samples by LC/MS/MS showed that the concentration of the parent compound in brain was proportional to the concentration of the parent compound in plasma. Whereas, in most cases, the levels of the test compound was too small to be detected for all of the test compounds analyzed.

Example 7

Porsolt's Forced Swim Test

48
59

The effects measured in this model have been correlated to antidepressant efficacy for drugs. The paradigm of this model is that an effective antidepressant compound will cause a rat to make greater attempts to escape a water-filled cylinder than a rat given vehicle only.

5 Animals used in this study are non-naive male Sprague Dawley rats weighing between 225-350 grams. The test apparatus consists of 6 clear PLEXIGLAS[®] cylinders 40 cm high x 19 cm wide. Cylinders are filled to 18 cm with 25°C water. Each rat is placed in a cylinder for a 15 minute training session. Following either subchronic or acute dosing of either vehicle (0.5% methylcellulose) or compound, animals are brought back 24 hours later for a 5 minute test session. These test sessions are videotaped for later scoring.

10 Subchronic dosing consists of administering drug three times in the 24-hour period between training and testing. The drug is administered 24 hrs., 5 hrs., and 1 hr. prior to the test session. Acute dosing consists of administering the drug once, 1 hour prior to the test session. Scoring is done using a time-sampling computer program. Every five seconds, animals are rated as demonstrating one of three behaviors: immobility, mild swim, or
15 climbing. These sampling scores are then converted into percentages of the test session.

Example 8

Social Conflict Test

() The effects measured in this model have been correlated either to antidepressant efficacy and/or anxiety efficacy for drugs. This test provides complex measures for prediction
20 of anxiolytic and anxiogenic activity of drugs in behaviorally different groups of animals.

Male albino random-bred mice, weighing 18-20 g are used in this study. They are housed singly in self cleaning cages or in groups of ten. The cages used for the individual housing are made of solid metal walls 13 cm high with wire mesh floors (8x17 cm), which are placed 3 cm above trays with wood shavings. This wire-mesh floor ensured that the isolates
25 are not handled throughout the period of single housing. The mice kept in groups are housed in large standard plastic cages (26x42x15 cm) with floors covered with wood shavings. All mice are housed under room lighting (with lights on from 0600 hours to 1800 hours) and under temperature ranging from 22°C to 24°C. Food and water are available ad libitum.

30 The mice are observed in transparent cages (20x30x20 cm) with wood shavings on the floor and tops covered with transparent covers with apertures for air. The observations are performed under moderate room lighting from 0800 hours to 1300 hours.

Social interaction tests are started after 3 weeks of isolation and involve one singly housed mouse paired with the same group housed mouse. The isolates are allowed 15 min adaptation in the observational cages before the group-housed partners are introduced; the interaction ends after 4 min. This procedure, which suppresses aggression in group-housed mice and reduces their social behavior, facilitates active social behavior in isolates. The observation cages are cleaned and their floors are covered with new wood shavings after each interaction.

All subjects undergo four social interaction tests at 1-week intervals. The isolates are given a particular dose of the compounds of this invention (usually at about 1 mg/kg) or vehicle in a randomized order, while the group-housed partners remained untreated. The group-housed mice served only to stimulate social behavior in the isolates. In the event that a group-housed 'stimulus' mouse attacks the isolated mouse, the pair is excluded from the experiment.

The behavior of animals during the interactions are recorded on videotape. The tapes are later analyzed by an observer with no knowledge of the drug treatment. The frequency, total duration and latency of a number of aggressive, defensive-escape (timid), social and locomotor activities are recorded. Changes in social interaction time and total activity are then determined by comparing the means of the test compound administered groups to the vehicle control groups.

The social activities include the social sniff – sniffing the partner's head, body, genitals or tail; climb – the mouse places its forepaws on the partner's back, mostly in the shoulder region, and usually sniffs this area at the same time; and follow – following the partner by quiet walking.

The aggressive activities include attack – a fierce lunging at the partner often associated with biting; threat – a sideways or an upright stance with head and forebody movements toward the partner, and trying to bite the partner (offensive sideways or upright posture); and tail rattle – rapid vibration of the tail.

The timid activities include defense – the mouse responds to the partner's social behavior by raising forepaws, hunching the back (defensive upright posture) or by some rotation of the body bringing the legs closest to the other animal off the ground (defensive sideways posture); escape – a rapid running or jumping away from the partner; and alert

61
50

posture – a sudden interruption of all movements with eyes and ears being directed toward the partner.

Locomotor activities include walk – any walking across the cage that is not apparently related to the partner; and rear – the mouse stands only on his hind legs and usually sniffs air or walls at the same time.

Example 9

Chronic Mild Stress Model (CMS)

The following CMS study is performed using the parent compound, ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid, (hereafter "compound") in comparison to known anti-depressant compound imipramine.

Male Wistar rats are brought into the laboratory two months before the start of the experiment at which time they weighed approximately 300 grams. Except as described below, the animals are singly housed, with food and water freely available, and maintained on a 12 hour light/dark cycle (lights on at 8 AM) at a temperature of about 22 °C.

The animals are first trained to consume a 1% sucrose solution; training consists of eight 1 hour baseline tests in which sucrose is presented, in the home cage, following 14 hours food and water deprivation; intake is measured by weighing pre-weighed bottles containing the sucrose solution at the end of the test. Subsequently, sucrose consumption is monitored, under similar conditions, at weekly intervals throughout the whole experiment.

On the basis of their sucrose intakes in the final baseline test, the animals are divided into two matched groups. One group of animals is subjected to a chronic mild stress procedure for a period of 9 consecutive weeks. Each week of stress regime consisted of: two periods of food or water deprivation (12 and 14 hour), two periods of 45 degree cage tilt (12 and 14 hour+), two periods of intermittent overnight illumination (lights on and off every 2 hours), two 14 hour periods of soiled cage (200 ml water in sawdust bedding), two 14 hour periods of paired housing, two 14 hour periods of low intensity stroboscopic illumination (150 flashes/min). Stressors are applied continuously throughout the day and night, and scheduled randomly. Control animals are housed in a separate room and have no contact with the stressed animals. They are deprived of food and water for the 14 hours preceding each sucrose test, but otherwise food and water are freely available in the home cage. On the basis of their sucrose intake scores following 3 weeks of stress, both stressed and control animals are each divided further into matched subgroups (n=8), and for subsequent five weeks they receive

sf2

daily administrations of vehicle (1ml/kg, intraperitoneally (ip)) imipramine (10mg/kg, ip) or compound (3 and 30 mg/kg orally). All drug injections are in a volume of 1 ml/kg body weight. Drugs are administered at 10 AM and sucrose tests are carried out 24 hours following the last drug treatment. After five weeks, the treatments are terminated and after one week of withdrawal a final sucrose test is carried out. Stress is continued throughout the period of treatment and withdrawal.

Results are analyzed by multiple analysis of variance, followed by Fisher's LSD test for post hoc comparisons of means. The activity of compound at the tested dose level of 3 and 30 mg/kg is equal to that of imipramine.

Example 10

Object Recognition Test

The object recognition test is a memory test. It measures the ability of mice (and rats) to differentiate between known and unknown objects and is therefore suitable for the determination of the memory-improving action of the compounds according to the invention.

The test can generally be carried out as described in the literature. (Blokland et al. NeuroReport 1998, 9, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., Behav. Brain Res. 1988, 31, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., Psychopharmacology 1992, 109, 321-330; Prickaerts, et al. Eur. J. Pharmacol. 1997, 337, 125-136).

In a first passage, a mouse in an otherwise empty relatively large observation arena is confronted with two identical objects. The mouse will extensively examine, i.e. sniff and touch, both objects. In a second passage, after an interval of 24 hours, the mouse is again tested in the observation arena. One of the known objects is now replaced by a new, unknown object. When a mouse recognizes the known object, it will especially examine the unknown object. After 24 hours, a mouse, however, has normally forgotten which object it has already examined in the first passage, and will therefore inspect both objects equally intensively. The administration of a substance having learning- and memory-improving action will lead to a mouse recognizing the object already seen 24 hours beforehand, in the first passage, as known. It will examine the new, unknown object in greater detail than the already known one. This memory power is expressed in a discrimination index. A discrimination index of zero means that the mouse examines both objects, the old and the new one, for the same length of time; i.e. it has not recognized the old object and reacts to both objects as if they were both unknown

42
63

and new. A discrimination index of greater than zero means that the mouse has inspected the new object for longer than the old one; i.e. the mouse has recognized the old object.

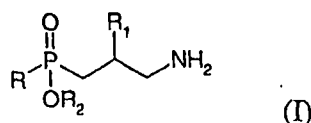
5 Although the invention has been illustrated by certain of the preceding examples, it is not to be construed as being limited thereby; but rather, the invention encompasses the generic area as hereinbefore disclosed. Various modifications and embodiments can be made without departing from the spirit and scope thereof.

83
64

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound, including enantiomers, stereoisomers, and tautomers of said compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof, with said compound having the general structure shown in formula I:



wherein:

R is C₁₋₈alkyl, C₃₋₈cycloalkylC₁₋₄alkyl, arylC₁₋₄alkyl or fluoroalkyl of the formula C_nH_xF_y wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

R₁ is hydrogen or hydroxy;

R₂ is substituted or unsubstituted aryl, arylC₁₋₄alkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, or CHWOCOX; wherein

W is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

X is C₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, aryl, heteroaryl, NHY or OY; and wherein

Y is C₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, aryl or heteroaryl.

2. The compound as set forth in claim 1, wherein

R is cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl, cyclohexylethyl, cyclohexylpropyl, benzyl, and phenylethyl;

R₁ is hydroxy;

R₂ is substituted or unsubstituted phenyl, benzyl or oxo-1,3-dihydroisobenzofuranyl, 5-methyl-[1,3]dioxol-2-one-methyl, gamma-butyrolacton-4-yl, or CHWOCOX; wherein

W is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or sec-butyl;

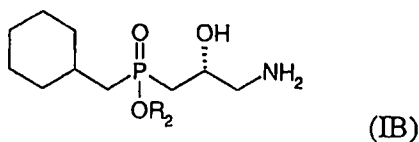
X is methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, cyclohexyl or OY; and wherein

Y is methyl, ethyl or n-propyl.

3. The compound as set forth in claim 1, wherein R is C₃₋₈cycloalkylC₁₋₄alkyl and R₁ is hydroxy.

84
65

4. The compound as set forth in claim 1, wherein R is arylC₁₋₄alkyl and R₁ is hydroxy.
5. The compound as set forth in claim 1, wherein R is C₅₋₇cycloalkylC₁₋₄alkyl and R₁ is hydroxy.
6. The compound as set forth in claim 1, wherein R is phenylC₁₋₄alkyl and R₁ is hydroxy.
7. The compound as set forth in claim 1, wherein said compound is of the formula IB:



wherein

R₂ is substituted or unsubstituted phenyl, benzyl, oxo-1,3-dihydroisobenzofuranyl or 5-methyl-[1,3]dioxol-2-one-methyl, or CHWOCOX; wherein

W is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or sec-butyl;

X is methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, cyclohexyl or OY; and wherein

Y is methyl, ethyl or n-propyl.

8. The compound as set forth in claim 1, which is selected from the group consisting of:
- ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl ester;
- 2,2-dimethyl-propionic acid ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinoyloxymethyl ester;
- ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid ethoxycarbonyloxymethyl ester;
- ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid phenyl ester;
- ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid benzyl ester;
- (3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 5-methyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmethyl ester; or
- a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

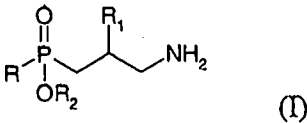
88
66

9. The compound as set forth in claim 1, which is 2,2-dimethyl-propionic acid ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinoyloxymethyl ester or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

5

10. The compound as set forth in claim 1, which is ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid benzyl ester or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

10 11. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds of formula I, including enantiomers, stereoisomers, and tautomers of said compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof, in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients:



15 wherein:

R is C₁₋₈alkyl, C₃₋₈cycloalkylC₁₋₄alkyl, arylC₁₋₄alkyl or fluoroalkyl of the formula C_nH_xF_y wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

R₁ is hydrogen or hydroxy;

20 R₂ is substituted or unsubstituted aryl, arylC₁₋₄alkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, or CHWOCOX; wherein

W is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

X is C₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, aryl, heteroaryl, NHY or OY; and wherein

Y is C₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, aryl or heteroaryl.

25

12. The composition as set forth in claim 11, wherein said compound of formula I is having:

R is cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl, cyclohexylethyl, cyclohexylpropyl, benzyl, and phenylethyl;

30

R₁ is hydroxy;

86
6A

R₂ is substituted or unsubstituted phenyl, benzyl or oxo-1,3-dihydroisobenzofuranyl, 5-methyl-[1,3]dioxol-2-one-methyl, or CHWOCOX; wherein

W is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or sec-butyl;

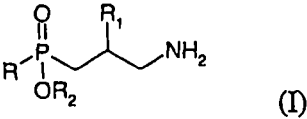
5 X is methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, cyclohexyl or OY; and wherein
Y is methyl, ethyl or n-propyl

13. The composition as set forth in claim 11, wherein said compound is selected from the group consisting of:

10 ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl ester;
2,2-dimethyl-propionic acid ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinoyloxymethyl ester;
15 ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid ethoxycarbonyloxymethyl ester;
((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid phenyl ester;
((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid benzyl ester;
20 (3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 5-methyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmethyl ester; or
a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

14. A method of treating a disease in a patient comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I, including enantiomers, stereoisomers, and tautomers of said compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof, optionally in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients:

25



wherein:

57
68

R is C₁₋₈alkyl, C₃₋₈cycloalkylC₁₋₄alkyl, arylC₁₋₄alkyl or fluoroalkyl of the formula C_nH_xF_y wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

R₁ is hydrogen or hydroxy;

5 R₂ is substituted or unsubstituted aryl, arylC₁₋₄alkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, or CHWOCOX; wherein

W is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

X is C₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, aryl, heteroaryl, NHY or OY; and wherein

Y is C₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, aryl or heteroaryl; and

10 wherein said disease is selected from the group consisting of: depression, bipolar disorders, anxiety disorders, psychiatric symptoms, cognitive impairment, schizophrenia, neuropathic pain and fibromyalgia.

15. The method as set forth in claim 14, wherein said compound of formula I is having:

15 R is cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl, cyclohexylethyl, cyclohexylpropyl, benzyl, and phenylethyl;

R₁ is hydroxy;

R₂ is substituted or unsubstituted phenyl, benzyl or oxo-1,3-dihydroisobenzofuranyl, 5-methyl-[1,3]dioxol-2-one-methyl, or CHWOCOX; wherein

20 W is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or sec-butyl;

X is methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, cyclohexyl or OY; and wherein

Y is methyl, ethyl or n-propyl

25

16. The method as set forth in claim 14, wherein said disease is depression.

17. The method as set forth in claim 16, wherein said depression is selected from the group consisting of: major depressive episode, dysthymia, melancholia, seasonal affective disorders and depression arising from pre-menstrual tension and adolescence.

30

18. The method as set forth in claim 14, wherein said disease is anxiety disorders.

58
69

19. The method as set forth in claim 18, wherein said anxiety disorders is selected from the group consisting of: panic attack, social phobia, obsessive compulsive disorder, posttraumatic stress disorder and generalized anxiety disorder.

5

20. The method as set forth in claim 14, wherein said disease is psychiatric symptoms.

21. The method as set forth in claim 20, wherein said psychiatric symptoms are selected from the group consisting of: anger, rejection sensitivity and lack of mental or physical energy.

10

22. The method as set forth in claim 20, wherein said psychiatric symptoms are associated with premenstrual disorders.

15

23. The method as set forth in claim 22, wherein said psychiatric symptoms associated with menstrual disorders are selected from the group consisting of: anger, rejection sensitivity and lack of mental or physical energy.

24. The method as set forth in claim 14, wherein said disease is neuropathic pain.

20

25. The method as set forth in claim 14, wherein said disease is fibromyalgia.

26. The method as set forth in claim 14, wherein said compound is selected from the group consisting of:

25

((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl ester;

2,2-dimethyl-propionic acid ((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinoyloxymethyl ester;

30

((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid ethoxycarbonyloxymethyl ester;

((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid phenyl ester;

((R)-3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid benzyl ester;

SEP
70

(3-amino-2-hydroxy-propyl)-cyclohexylmethyl-phosphinic acid 5-methyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmethyl ester; or
a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

U

60
71

ÉSTERES DE ÁCIDO PROPANO-FOSFÍNICO SUSTITUIDO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a ciertos ésteres de derivados de ácido 3-aminopropano-fosfínico sustituido. De manera más específica, la presente invención se refiere a ésteres de derivados de ácido 3-amino-2-propano-cicloalquil(aril)metil-fosfínico de fórmula I. Esta invención también se refiere a métodos para preparar estos compuestos. Los compuestos de esta
10 invención son transformados *in vivo* en compuestos biológicamente activos, y por lo tanto, son útiles como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento y/o prevención de una variedad de enfermedades, incluyendo enfermedades asociadas con el sistema nervioso central.

Descripción de la técnica

15 La patente de EE.UU. n° 5.190.933 describe algunos compuestos propano-fosfínicos sustituidos que tienen utilidad terapéutica para tratar diferentes trastornos, que incluyen trastornos de cognición y memoria, ansiedad y depresión. Sin embargo, un problema que plantean estos compuestos es su mala bioabsorción. También se ha descrito en la bibliografía que algunos compuestos tales como los bifosfonatos presentan mala absorción en el tracto GI. De hecho, sólo
20 es absorbido el uno por ciento de la dosis oral. Como resultado, se ha hecho una serie de profármacos de peptidilo de estos bifosfonatos, y se ha mostrado que mejora la absorción del fármaco. Véase, Ezra, et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 3641.

Otro asunto asociado con estos tipos estructurales de compuestos es su administración oral. De manera general, tales compuestos dan como resultado quejas de los pacientes poco
25 después de la dosificación; dichas quejas son caracterizadas usualmente por los pacientes como ardor de estómago, ardor esofágico, dolor y/o dificultad al tragar, y/o dolor existente detras o en el centro del esternón. Se cree que estas quejas se originan de esofaguitis o irritación esofágica causada por la erosión, ulceración, u otra irritación similar de los tejidos epiteliales y mucosos del tracto gastrointestinal superior, generalmente desde la boca hasta el esófago, lo más generalmente
30 el esófago.

Otro asunto relacionado con estos compuestos de ácido fosfínico es el de su lenta absorción oral debida a una alta polaridad, alargándose de este modo el tiempo en alcanzar la concentración máxima en el plasma. Como consecuencia, la concentración del compuesto es baja también en el cerebro. Sin embargo, para tener un comienzo más rápido de la actividad, es
35 necesario que el nivel de la sustancia fármaco en el cerebro sea alto.

Se ha descrito en la bibliografía que los ácidos fosfónicos pueden derivatizarse para formar profármacos, en los que se encontró que un grupo que se puede hidrolizar de manera

62
33

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "alquilo C_{1-6} " incluye grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo, pentilo y hexilo de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo concretos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo. Las expresiones derivadas tales como "alcoxi C_{1-4} ", "tioalquilo C_{1-4} ", "alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4})", "hidroxialquilo C_{1-4} ", "alquil(C_{1-4})-carbonilo", "alcoxi(C_{1-4})-carbonil-alquilo(C_{1-4})", "alcoxi(C_{1-4})-carbonilo", "aminoalquilo(C_{1-4})", "alquil(C_{1-4})-amino", "alquil(C_{1-4})-carbamoil-alquilo(C_{1-6})", "dialquil(C_{1-4})-carbamoil-alquilo(C_{1-4})", "mono- o di-alquil(C_{1-4})-amino-alquilo(C_{1-4})", "aminoalquil(C_{1-4})-carbonilo", "difenil-alquilo(C_{1-4})", "fenil-alquilo(C_{1-4})", "fenilcarbonil-alquilo(C_{1-4})" y "fenoxialquilo(C_{1-4})" deben interpretarse en consecuencia.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión "cicloalquilo" incluye todos los radicales cíclicos conocidos. Los ejemplos representativos de "cicloalquilo" incluyen, sin ninguna limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares. Las expresiones derivadas, tales como "cicloalcoxi", "cicloalquilalquilo", "cicloalquilarilo", "cicloalquilcarbonilo" deben interpretarse en consecuencia.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "acilo C_{1-4} " tendrá el mismo significado que "alcanoilo C_{1-6} ", que también puede ser representado estructuralmente como "R-CO-", donde R es un alquilo C_{1-3} como se define en la presente memoria. Además, "alquil(C_{1-3})-carbonilo" significa lo mismo que acilo C_{1-4} . De forma específica, "acilo C_{1-4} " significará formilo, acetilo o etanoilo, propanoilo, n-butanoilo, etc. Las expresiones derivadas, tales como "aciloxi (C_{1-4})" y "acil(C_{1-4})-oxialquilo" deben interpretarse en consecuencia.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "perfluoroalquilo C_{1-6} " significa que todos los átomos de hidrógeno en dicho grupo alquilo se reemplazan por átomos de flúor. Los ejemplos ilustrativos incluyen grupos trifluorometilo y pentafluoroetilo, y heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluoropentilo y tridecafluorohexilo de cadena lineal o ramificada. La expresión derivada "perfluoroalcoxi C_{1-6} " debe interpretarse en consecuencia.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión "arilo C_{6-12} " significa fenilo o naftilo sustituido o sin sustituir. Los ejemplos específicos de fenilo o naftilo sustituido incluyen o-, p-, m-tolilo, 1,2-, 1,3-, 1,4-xililo, 1-metilnaftilo, 2-metilnaftilo, etc. "Fenilo sustituido" o "naftilo sustituido" también incluyen cualquiera de los posibles sustituyentes, como se define a continuación en esta memoria o uno conocido en la técnica. La expresión derivada "aril(C_{6-12})-sulfonilo," debe interpretarse en consecuencia.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión "aril(C_{6-12})-alquilo(C_{1-4})" significa que el arilo C_{6-12} , como se define en esta memoria, está unido además a alquilo C_{1-4} , como se define en esta memoria. Los ejemplos representativos incluyen bencilo, feniletilo, 2-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo y similares.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "heteroarilo" incluye todos los radicales aromáticos que contienen heteroátomos conocidos. Los radicales heteroarilo de 5 miembros

63
74

representativos incluyen furanilo, tienilo o tiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y similares. Los radicales heteroarilo de 6 miembros representativos incluyen radicales piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y semejantes. Los ejemplos representativos de radicales heteroarilo bicíclicos incluyen radicales benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolilo, bencimidazolilo, indazolilo, piridofuranilo, piridotienilo y similares. Otros "heteroarilo" adecuados para los fines de esta invención incluyen oxo-1,3-dihidroisobenzofuranilo, 5-metil-[1,3]dioxol-2-ona-metilo, y similares.

"Halógeno" o "halo" significa cloro, flúor, bromo y yodo.

Tal y como se utiliza en esta memoria, "paciente" significa un animal de sangre caliente, tal como por ejemplo, ratas, ratones, perros, gatos, cobayas, y primates tales como los seres humanos.

Tal como se emplea en esta memoria, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico, que se mezcla con el compuesto de la presente invención, con el fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación que se pueda administrar al paciente. Un ejemplo de tal vehículo es un aceite farmacéuticamente aceptable que se utiliza de forma típica para la administración parenteral.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se usa en esta memoria, significa que las sales de los compuestos de la presente invención pueden usarse en preparaciones medicinales. Sin embargo, pueden resultar útiles otras sales en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto de acuerdo con la invención, con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido acético, ácido salicílico, ácido cinámico, ácido 2-fenoxiacético, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido carbónico o ácido fosfórico. También pueden formarse sales de metales ácidas, como monohidrógeno-ortofosfato de sodio e hidrógeno-sulfato de potasio. Además, las sales formadas de esta manera pueden estar presentes como sales mono- o di-ácidas, y pueden existir en forma sustancialmente anhidra o pueden estar hidratadas. Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de

6-8
75

metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o de magnesio, y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

Tal como se emplea en esta memoria, el término "profármaco" tendrá el significado generalmente aceptado en la técnica. Dicha definición incluye un producto químico farmacológicamente inactivo que cuando es metabolizado o transformado químicamente por un sistema biológico tal como un sistema de mamífero, se convierte en una sustancia farmacológicamente activa.

La expresión "estereoisómeros" es un término general utilizado para todos los isómeros de las moléculas individuales que se diferencian sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Típicamente, incluye los isómeros de imagen especular que normalmente se forman debido al menos a un centro asimétrico (enantiómeros). Cuando los compuestos según la invención tienen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros, y también algunas moléculas individuales pueden existir como isómeros geométricos (cis/trans). De forma similar, ciertos compuestos de esta invención pueden existir en una mezcla de dos o más formas estructuralmente diferenciadas que están en equilibrio rápido, habitualmente conocidas como tautómeros. Los ejemplos representativos de tautómeros incluyen tautómeros ceto-enol, tautómeros fenol-ceto, tautómeros nitroso-oxima, tautómeros imina-enamina, etc. Debe entenderse que todos estos isómeros y sus mezclas en cualquier proporción se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

El término "solvato" tal como se emplea en esta memoria, significa un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto con una o más moléculas de disolvente. De forma similar, un "hidrato" significa un ión o molécula de soluto con una o más moléculas de agua.

En un sentido amplio, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. En algunas de las realizaciones específicas descritas en esta memoria, el término "sustituido" significa sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, fenilo, hidroxilo, -CO₂H, un éster, una amida, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, perfluoroalcoxi C₁₋₆, -NH₂, Cl, Br, I, F, -NH-(alquilo inferior), y -N(alquilo inferior)₂. Sin embargo, en estas realizaciones también se pueden usar otros sustituyentes cualesquiera adecuados conocidos por el especialista en la técnica.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz para tratar la enfermedad, trastorno o estado mencionado.

El término "tratar" se refiere a:

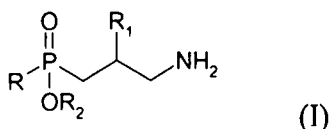
(i) prevenir una enfermedad, trastorno o afección para que no se produzca en un paciente que pueda estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero que aún no se le ha diagnosticado que lo padezca;

(ii) inhibir la enfermedad, trastorno o estado, es decir, detener su desarrollo; y

65
76

- (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o estado, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de esta invención, se proporciona un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuestos y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuestos la estructura general mostrada en la fórmula I:



donde:

R es alquilo C₁₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄), aril-alquilo(C₁₋₄) o fluoroalquilo de la fórmula C_nH_xF_y, en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9, y la suma de x e y es 2n+1;

R₁ es hidrógeno o hidroxil;

R₂ es arilo sustituido o sin sustituir, aril-alquilo(C₁₋₄), heteroarilo o heteroarilalquilo, ó CHWOCOX; donde

W es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo, NHY ó OY; y donde

Y es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo.

En un aspecto de esta invención, se prefieren los compuestos de la fórmula (I) que tienen los siguientes sustituyentes:

R es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, bencilo, y feniletilo;

R₁ es hidroxil;

R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo u oxo-1,3-dihidroisobenzofuranilo, 5-metil-[1,3]dioxol-2-ona-metilo, gamma-butirolacton-4-ilo, CHWOCOX; donde

W es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o sec-butilo;

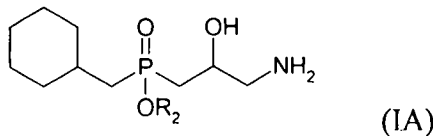
X es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclohexilo ó OY; y donde

Y es metilo, etilo o n-propilo.

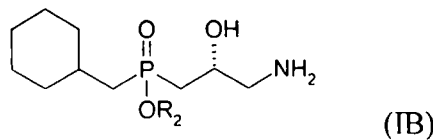
En esta realización particular de la invención, se prefiere el compuesto de la fórmula (I), en la que R es cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄) y R₁ es hidroxil. En otra realización de este aspecto de la invención, se prefiere el compuesto de la fórmula (I), en la que R es aril-alquilo(C₁₋₄) y R₁ es hidroxil. En aún otra realización de esta invención, se prefiere también el compuesto de la fórmula (I), en la que R es cicloalquil(C₅₋₇)-alquilo(C₁₋₄) y R₁ es hidroxil. Finalmente, en otra realización de esta invención, se prefiere el compuesto de la fórmula (I), en la que R es fenil-alquilo(C₁₋₄) y R₁ es hidroxil.

66
77

En una realización, el compuesto de la invención se representa por la fórmula formula IA:



En otra realización de esta invención, el compuesto de esta invención es un isómero estereoespecífico de fórmula IB:



donde

R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo, oxo-1,3-dihidroisobenzofuranilo o 5-metil-[1,3]dioxol-2-ona-metilo, ó CHWOCOX; donde

W es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o sec-butilo;

X es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclohexilo ó OY; y donde

Y es metilo, etilo o n-propilo.

Como ejemplos representativos de los compuestos de fórmula I de esta invención, se pueden enumerar los siguientes compuestos, sin ninguna limitación:

éster de 3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-ilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

éster de ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico;

éster de etoxycarboniloximetilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

éster de fenilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

éster de bencilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido (3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico; o

una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida de esta invención, se pueden mencionar los siguientes compuestos específicos dentro del alcance de la fórmula I: éster de ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida de esta invención, se pueden mencionar los siguientes compuestos específicos dentro del alcance de la fórmula I: éster de bencilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable.

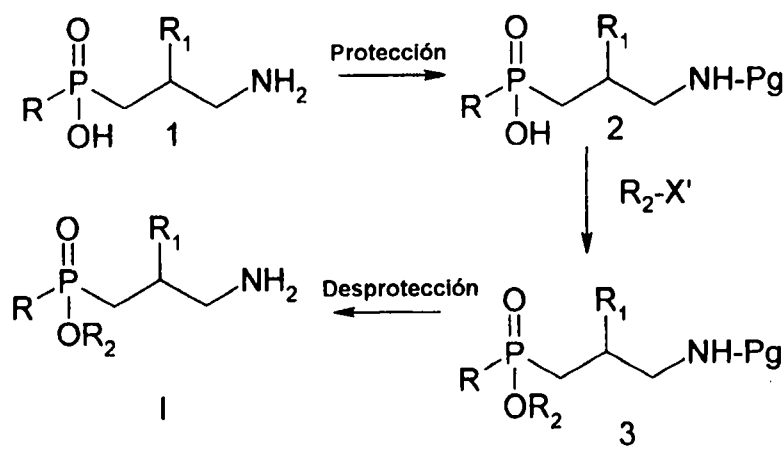
Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. De forma específica, varios de los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de esta invención se conocen o se pueden adquirir en el mercado. Los compuestos de esta invención y varios de los compuestos precursores también pueden prepararse mediante métodos utilizados para preparar compuestos similares, como se indica en la bibliografía, y como se describe a continuación en la presente memoria, especialmente por medio de ejemplos específicos.

De manera más específica, el material de partida, compuesto 1, es un compuesto conocido y puede ser sintetizado por cualquiera de los procedimientos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, su síntesis se describe en la patente de EE.UU. nº 5.300.679 así como en los artículos de Froestl et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 3297-3312, y Froestl et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 3313-3331; los cuales se incorporan todos en la presente memoria en su totalidad como referencia. Los compuestos de la fórmula IA o de la fórmula IB descritos en la presente memoria también pueden ser sintetizados según los siguientes procedimientos del Esquema 1, en el que los R, R₁ y R₂ son como se define para la Fórmula I, a menos que se indique lo contrario. Se debe entender que también se pueden sintetizar diversos compuestos englobados dentro del alcance de la fórmula I siguiendo los procedimientos del Esquema 1 y empleando materiales de partida adecuados.

El Esquema 1 ilustra un método para la preparación de los compuestos de esta invención. De nuevo, se pueden hacer diversas modificaciones usando otros procedimientos conocidos en la técnica, lo que comprenderá fácilmente el experto en la técnica. En la etapa 1 del Esquema 1, el grupo amino del compuesto 1 se protege adecuadamente usando cualquiera de los grupos protectores de amino conocidos, para formar el compuesto 2, en el que Pg es un grupo protector de amino adecuado. Por ejemplo, el grupo amino del compuesto 1 se protege con terc-butiloxycarbonilo (Boc) haciéndolo reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂O) en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico para dar el compuesto 2 amino protegido. Esta reacción se lleva a cabo, de manera general, a temperaturas de reacción ambientes en un disolvente orgánico adecuado, o una mezcla de disolventes, tales como THF y agua. En esta reacción se pueden emplear de forma similar otros grupos funcionales amino diferentes. Véase, por ejemplo, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991).

Esquema 1

68
79



En la etapa 2 del Esquema 1, el compuesto 2 amino protegido se hace reaccionar con un derivado adecuado de un compuesto formador de ésteres, tal como $\text{R}_2-\text{X}'$, en el que X' es halógeno o un grupo saliente adecuado tal como sulfonato, por ejemplo, metanosulfonato (mesilato), trifluorometanosulfonato (triflato) o p-toluenosulfonato (tosilato) o similares, o carboxilato, tal como acetato. Esta reacción se lleva a cabo, de manera general, en un disolvente orgánico inerte adecuado, tal como tolueno, pero también se puede usar cualquier otro disolvente que sea adecuado para llevar a cabo esta reacción, incluyendo mezclas de disolventes. Adicionalmente, la reacción se lleva a cabo, de manera general, a temperaturas por debajo de la ambiente, ambiente o por encima de la ambiente. Normalmente, se prefieren temperaturas por encima de la ambiente, ya que incrementan la velocidad de reacción.

En la Etapa 3 del Esquema 1, el compuesto 3 se somete a condiciones de reacción adecuadas con el fin de desproteger la función amino. De manera general, dichas reacciones de desprotección se llevan a cabo a temperaturas por debajo de la ambiente, por ejemplo, aproximadamente a 0°C en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, en un disolvente orgánico adecuado tal como acetato de etilo, para proporcionar el compuesto I en forma de hidrocloreuro de la amina.

En otro aspecto de esta realización, una enfermedad específica, un trastorno o un estado que se puede tratar con el compuesto de fórmula I de esta invención, incluyen, sin ninguna limitación: depresión, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, síntomas psiquiátricos, deterioro cognitivo o trastornos de la memoria, esquizofrenia, dolor neuropático y fibromialgia. De nuevo, en esta realización de la invención, el compuesto de fórmula I descrito anteriormente en la presente memoria incluye enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en asociación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En este método de la invención se pueden emplear diversas realizaciones del compuesto de fórmula I descrito anteriormente en la presente memoria.

Un experto en la técnica apreciará con facilidad que las patologías y estados de enfermedad indicados expresamente en la presente no pretenden ser limitativos, sino que ilustran

69
80

la eficacia de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, hay que entender que los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar cualquier enfermedad producida por los efectos del ácido γ -aminobutírico (GABA). Es decir, el metabolito activo de los compuestos de la presente invención es un antagonista de GABA_B, y por lo tanto los compuestos de esta invención se pueden administrar eficazmente para mejorar cualquier estado patológico que es mediado todo o en parte por el antagonista de GABA_B.

En una de las realizaciones preferidas de esta invención, los compuestos de esta invención son particularmente adecuados para tratar la depresión. Los diferentes tipos de trastornos depresivos que se pueden tratar con los compuestos de esta invención incluyen, sin ninguna limitación, los siguientes: episodio de depresión mayor, distimia, melancolía, trastornos afectivos estacionales, y depresión que surge de la tensión premenstrual y adolescencia.

Una característica de la depresión o los trastornos depresivos ("depresión unipolar") es uno o más episodios de depresión mayor sin una historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaniacos. Véase, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., ("DSM-IV") American Psychiatric Association, 1995, incorporado en esta memoria como referencia. Cada una de las subclases de trastornos depresivos se diferencia por los síntomas presentados por un paciente. Por ejemplo, un trastorno de depresión mayor se caracteriza por uno o más episodios de depresión mayor (es decir, al menos dos semanas de estado de ánimo deprimido o falta de interés, acompañado por al menos cuatro síntomas adicionales de depresión). Mientras que la distimia o trastorno distímico se caracteriza por al menos dos años con más días con estado de ánimo deprimido que no deprimido, acompañado de síntomas depresivos adicionales que no cumplen los criterios de un episodio de depresión mayor. Por lo tanto, el trastorno distímico y el trastorno de depresión mayor se diferencian basándose en la gravedad, cronicidad y persistencia. En el trastorno de depresión mayor, el estado de ánimo depresivo debe estar presente durante la mayor parte del día, prácticamente cada día, durante un periodo de al menos dos semanas, mientras que en el estado distímico durante un periodo de al menos dos años debe estar presente durante más días que días en los que no está presente.

Una característica melancólica es la pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades, o una falta de reactividad a estímulos normalmente placenteros. El estado de ánimo deprimido del individuo no mejora, ni temporalmente, cuando ocurre algo bueno. Además, están presentes al menos tres de los siguientes síntomas: una cualidad distinta del estado de ánimo deprimido, depresión que normalmente es peor por la mañana, despertar por la mañana temprano, retardo psicomotor o agitación, anorexia significativa o pérdida de peso, o culpabilidad excesiva o inadecuada.

Una característica de los trastornos afectivos estacionales es la aparición y remisión de episodios de depresión mayor en momentos característicos del año. En la mayoría de los casos, los episodios empiezan en otoño o invierno y remiten en primavera. Puede haber episodios

depresivos en verano recurrentes, pero es menos común. Véase, DSM-IV o E. M. Tam et al., Can. J. Psychiatry 1995, 40, 457-466.

Los trastornos bipolares se clasifican además en cuatro subcategorías: trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado. En general, los
5 trastornos bipolares implican la presencia (o historia) de episodios maníacos, episodios mixtos, o episodios hipomaniacos, normalmente acompañados de la presencia (o historia) de episodios de depresión mayor. El trastorno bipolar I se caracteriza por uno o más episodios maníacos o mixtos, normalmente acompañados por episodios de depresión mayor. El trastorno bipolar II se caracteriza por uno o más episodios de depresión mayor acompañados por al menos un episodio
10 hipomaniaco. El trastorno ciclotímico se caracteriza por al menos dos años con numerosos periodos de síntomas hipomaniacos que no cumplen los criterios de un episodio maníaco y numerosos periodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios de una episodio de depresión mayor.

En otro aspecto de esta invención, los compuestos de esta invención son particularmente
15 útiles para tratar una variedad de trastornos de ansiedad. Los diferentes tipos de trastornos de ansiedad que se pueden tratar sin ninguna limitación incluyen los siguientes: ataque de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de ansiedad generalizada.

Un ataque de pánico o un trastorno de pánico es un periodo discreto en el que se produce
20 la aparición repentina de una aprensión, timidez o terror intenso, con frecuencia asociado con sentimientos de muerte inminente. Durante estos ataques, se encuentran síntomas tales como falta de aliento, palpitaciones, dolor en el pecho o malestar, ahogo o sensaciones de asfixia, y temor de "volverse loco" o perder el control.

La fobia social o el trastorno de ansiedad social se caracteriza por una ansiedad
25 clínicamente significativa provocada por la exposición a determinados tipos de situaciones sociales, que con frecuencia conducen al comportamiento de evitación.

El trastorno obsesivo-compulsivo se caracteriza por obsesiones (que producen una notable ansiedad o angustia) y/o por compulsiones (que sirven para neutralizar la ansiedad).

El trastorno de estrés postraumático se caracteriza por volver a experimentar un suceso
30 extremadamente traumático acompañado de síntomas de aumento de la excitación y por evitar los estímulos asociados con el trauma.

El trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza por al menos seis meses de ansiedad y preocupación persistente o excesiva.

En un aspecto adicional del método de esta invención, los compuestos de fórmula I son
35 particularmente útiles para tratar síntomas psiquiátricos. Los diferentes síntomas psiquiátricos que se pueden tratar con los compuestos de esta invención incluyen, sin ninguna limitación, los siguientes: ira, sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física.

En un aspecto adicional de esta realización de la invención, los compuestos de esta invención también se pueden usar para tratar síntomas psiquiátricos que están asociados con trastornos premenstruales. Los síntomas psiquiátricos específicos asociados con los trastornos menstruales se seleccionan del grupo que consiste en: ira, sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física.

El deterioro cognitivo o los trastornos de la memoria se caracterizan por "pérdida de memoria", es decir, cualquier alteración relacionada con el aprendizaje y la memoria. Una "alteración relacionada con el aprendizaje y la memoria" se refiere a cualquier deterioro asociado con la formación de la memoria y/o el recuerdo en la memoria. La "memoria" puede ser por ejemplo, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, memoria explícita, es decir, memoria para un hecho consciente, por ejemplo, la memoria de un suceso específico, o la memoria implícita o de procedimiento, es decir, memoria relacionada con una tarea realizada "inconscientemente", por ejemplo, ir en bicicleta.

La "esquizofrenia" es una alteración que dura al menos seis meses e incluye al menos un mes de síntomas en fase activa. Es decir, dos o más de los siguientes: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, discurso extremadamente desorganizado, o comportamiento extremadamente desorganizado o catatónico y síntomas negativos. Los compuestos de esta invención también se pueden usar para tratar una variedad de subtipos de esquizofrenia. A continuación se presentan diferentes subtipos de esquizofrenia y sus definiciones.

El trastorno esquizofreniforme se caracteriza por una presentación sintomática que es equivalente a la esquizofrenia excepto por su duración (es decir, la alteración dura de uno a seis meses) y la ausencia de una necesidad que será un deterioro del funcionamiento.

El trastorno esquizoafectivo es una alteración en la que se producen a la vez un episodio de estado de ánimo y los síntomas de la fase activa de la esquizofrenia, y son precedidos o seguidos por al menos dos semanas de delirios o alucinaciones sin síntomas de estado de ánimo destacados.

El trastorno del delirio se caracteriza por al menos un mes de delirios que no son raros sin otros síntomas de esquizofrenia de fase activa.

El trastorno psicótico breve es una alteración psicótica que dura más de un día y remite en un mes.

El trastorno psicótico compartido es una alteración que se desarrolla en un individuo influido por otra persona que tiene un delirio probado con contenido similar.

En el trastorno psicótico debido a un estado médico general, los síntomas psicóticos se considera que son una consecuencia psicológica directa de un estado médico general.

En el trastorno psicótico inducido por una sustancia, se considera que los síntomas psicóticos son una consecuencia fisiológica directa del abuso de una droga, un medicamento, o exposición a toxina.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "dolor neuropático" se refiere a un estado de dolor asociado con una lesión nerviosa. Dependiendo del síndrome particular, el dolor puede ser debido a alteraciones del cerebro o la médula espinal, o puede ser debido a anomalías en el propio nervio. El dolor neuropático puede ser idiopático o inducido por cualquier causa, incluyendo enfermedades (por ejemplo, amiloidosis, alcoholismo, HIV, sífilis, virus, trastorno autoinmune, cáncer, porfiria, aracnoiditis, neuralgia post herpética, síndrome de Guillain-Barre y diabetes, incluyendo diabetes de Tipo I y Tipo II), productos químicos (por ejemplo, toxinas, plomo, dapsona, vitaminas, quimioterapia con paclitaxel, y terapia HAART) y lesiones físicas en un nervio o plexo nervioso particular (por ejemplo, trauma, compresión y constricción).

El método inventivo es particularmente útil para tratar neuropatía periférica y dolor neuropático, tal como neuropatía periférica y dolor neuropático inducidos por HIV, productos químicos (por ejemplo, toxinas, plomo, dapsona, vitaminas, quimioterapia con paclitaxel, terapia HAART), o diabetes tales como diabetes de tipo 1 y de tipo 2.

Hay muchas formas de mostrar que los compuestos de la presente invención son útiles para tratar diferentes enfermedades como se describe en esta memoria, tal como en modelos animales. Véase por ejemplo, "Animal Models as Simulations of Depression" de Paul Willner, TiPS 12:131-136 (April 1991); "Animal Models of Depression: An overview" by Paul Willner, Pharmac. Ther. 45:425-455 (1990), los cuales se incorporan ambos en la presente memoria como referencia. Uno de dichos modelos para mostrar la eficacia de los compuestos de esta invención para tratar la depresión es el modelo de depresión de estrés moderado crónico ("EMC").

El EMC usa estresantes moderados, tales como privación de alimento y agua, inclinaciones de la jaula, cambios de los compañeros de jaula, etc. Después de un periodo de semanas de exposición a los estresantes moderados, los animales reducen gradualmente su consumo de una solución de sacarosa muy preferida, lo cual persiste (en animales no tratados) durante varias semanas después de cesar el estrés. Esta menor sensibilidad a la recompensa (la solución de sacarosa) refleja anhedonia, un síntoma de un episodio de depresión mayor (véase por ejemplo, Behavioral Pharmacol. 5: Suppl.1, p. 86 (1994), donde se evaluaban el litio, carbamazepina y ketoconazol en el EMC. Psychopharmacology 93:358-364 (1987) donde se evaluaba un antidepresivo tricíclico en el EMC; Behavioral Pharmacology: 5:344-350 (1994) donde se evaluaba un inhibidor de la catecol-O-metil-transferasa en el EMC).

De manera similar, otros modelos animales *in vivo* adecuados que se pueden usar para mostrar la eficacia de los compuestos de esta invención para tratar la depresión, incluyen la prueba del nado forzado y/o la prueba de conflicto social. Esta última prueba también se puede usar para mostrar la eficacia de los compuestos de esta invención para tratar determinados trastornos de ansiedad. Otro modelo animal para mostrar la eficacia de los compuestos de esta invención para tratar el trastorno de ansiedad es una prueba de fobia social.

73
84

La prueba de reconocimiento de objetos es otro modelo animal que se usa habitualmente para probar la eficacia de los compuestos para tratar enfermedades que implican diferentes deterioros cognitivos. Véase, por ejemplo, Ennaceur et al., Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59. La prueba se basa en la actividad exploradora espontánea del animal, y tiene las características de la memoria episódica en seres humanos. Esta prueba de memoria es sensible al envejecimiento (Scali et al., Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180) y a las disfunciones colinérgicas (Bartolini et al., Pharm. Biochem. Behav. 1996, 53(2), 277-283) y se basa en las diferencias en la exploración de dos objetos de forma bastante parecida, uno familiar, y el otro nuevo.

Por supuesto, también se pueden usar ensayos clínicos en seres humanos para mostrar la utilidad de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de la depresión, tal como usando la escala de clasificación psiquiátrica de Hamilton abreviada para la depresión. Ésta comprende una serie de 17 categorías en la que se valora en el individuo, por ejemplo, el estado de ánimo deprimido, culpabilidad, tendencias suicidas, insomnio, ansiedad, etc., para alcanzar una puntuación que indica al médico si un paciente padece o no depresión.

Finalmente, se pueden usar diversas realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula I y/o IB descritos en la presente memoria, para tratar las diversas enfermedades discutidas en la presente memoria. Esto es, se pueden usar en el método de esta invención diversas realizaciones preferidas que incluyen los compuestos específicos descritos anteriormente en la presente memoria.

En otra realización del método de esta invención, los compuestos de esta invención pueden administrarse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. De forma específica, los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal o tópica. Más preferiblemente, los compuestos de esta invención se administran por vía oral.

Finalmente, aún en otra realización de esta invención, se proporciona también una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula I como se describe anteriormente en la presente memoria. De nuevo, en esta composición de la invención se pueden emplear diversas realizaciones del compuesto de fórmula I descrito anteriormente en la presente memoria.

Como se describe en la presente memoria, las composiciones farmacéuticas de esta invención presentan actividad antagonista de GABA_B y por lo tanto son útiles en el tratamiento de cualquier enfermedad, estado o un trastorno producido por los efectos de GABA_B en un paciente. De nuevo, como se describió anteriormente, todas las realizaciones preferidas de los compuestos de esta invención, descritos anteriormente en la presente memoria, pueden utilizarse para preparar las composiciones farmacéuticas, según se describe en la presente memoria.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se encuentran en formas de dosificación unitaria, como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizados líquidos o en aerosoles dosificados, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios, para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, las composiciones pueden presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular. Puede contemplarse un polímero erosionable que contiene el principio activo. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, p.ej. ingredientes convencionales para formar comprimidos, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido estearico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p.ej. agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, significa que el principio activo está disperso de modo uniforme en toda la composición, de forma que la composición puede subdividirse con facilidad en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente, que contienen desde 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Las formas de dosificación unitaria aromatizadas contienen desde 1 a 100 mg, por ejemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50 ó 100 mg, del principio activo. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden revestirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando éste último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la disgregación en el estómago, y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno, o sea liberado con retraso. Puede utilizarse una diversidad de materiales para estas capas o revestimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos polímeros y mezclas de ácidos polímeros con materiales tales como goma de laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes aromatizados de forma apropiada, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los

agentes dispersantes o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante uno cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. En general, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante la vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal o tópica. Las administraciones preferidas de la composición farmacéutica de esta invención son mediante la vía oral e intranasal. Cualquiera de los métodos conocidos para administrar composiciones farmacéuticas mediante una vía oral o intranasal puede utilizarse para administrar la composición de esta invención.

En el tratamiento de los diversos estados patológicos como se describe en la presente memoria, un nivel de dosificación adecuado es de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg diarios, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg diarios, y en especial de aproximadamente 0,05 a 20 mg/kg diarios. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Esta invención se ilustra más a fondo mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan con fines ilustrativos y no limitan, de manera alguna, el alcance de la presente invención.

Ejemplos (Generales)

Las reacciones se realizan, de manera general, bajo una atmósfera de nitrógeno. Los disolventes se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan al vacío en un evaporador rotatorio. Los análisis de TLC se realizan en placas de gel de sílice 60 F254 de EM Science, con visualización mediante irradiación de UV. La cromatografía de resolución rápida se realiza utilizando cartuchos de gel de sílice precargados de Alltech. Los espectros de RMN de ¹H se realizan a 300 MHz en un espectrómetro Gemini 300 o Varian VXR 300, y se determinan en un disolvente deuterizado, tal como DMSO-²D₆ o CDCl₃, a menos que se indique lo contrario. Los valores del desplazamiento químico se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los LC/MS se realizan en una plataforma LCZ Micromass.

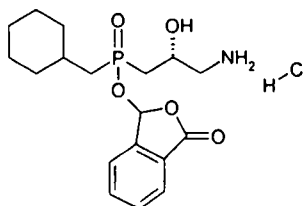
Tal como se utilizan en los ejemplos y preparaciones que aparecen a continuación, los términos y expresiones que se emplean en éstos tienen los significados indicados: "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "µg" se refiere a microgramos, "pg" se refiere a picogramos, "lb" se refiere a libras, "oz" se refiere a onzas, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "µmole" se refiere a micrómoles, "nmole" se refiere a nanomoles, "L" se refiere a litros, "mL" o "ml" se refiere a mililitros, "µL" se refiere a microlitros, "gal" se refiere a galones, "°C" se refiere a grados Celsius, "R_f" se refiere a factor de retención, "mp" o "m.p." se refiere a punto de fusión, "dec" se refiere a descomposición, "bp" o "b.p." se

refiere a punto de ebullición, "mm de Hg" se refiere a presión en milímetros de mercurio, "cm" se refiere a centímetros, "nm" se refiere a nanómetros, "abs." se refiere a absoluto, "conc." se refiere a concentrado, "c" se refiere a concentración en g/mL, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "DMF" se refiere a dimetilformamida, "NMP" se refiere a 1-metil-2-pirrolidinona, "salmuera" se refiere a una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "μM" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "N" se refiere a normal, "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento, "HRMS" se refiere a espectro de masas de alta resolución, "L.O.D." se refiere a pérdida en secado, "μCi" se refiere a microcurios, "i.p." se refiere a intraperitonealmente, "i.v." se refiere a intravenosamente, anhid = anhidro; ac = acuoso; min = minutos; h = horas; d = días; sat. = saturado; s = singlete; d = doblete; t = triplete; c = cuádruplete; m = multiplete; dd = doblete de dobletes; br = ancho; LC = cromatografía líquida; MS = espectrografía de masas; ESI/MS = ionización de electronebulización/espectrografía de masas; TR = tiempo de retención; M = ión molecular.

Los siguientes ejemplos describen los procedimientos utilizados para la preparación de diversos materiales de partida empleados en la preparación de los compuestos de esta invención.

Ejemplo 1

Hidrocloreto del éster de 3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-ilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;



Etapa 1: Ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico: Se disolvió ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (20,2 g, 86 mmol) en una disolución acuosa de carbonato potásico (35,6 g, 258 mmol en 270 mL de agua), y se agitó a temperatura ambiente durante la lenta adición de una disolución de dicarbonato de di-t-butilo (24,36 g, 112 mmol) en THF (90 mL). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 4 horas, después de lo cual se añadió acetato de etilo (200 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con una segunda porción de acetato de etilo (200 ml) antes de acidificar cuidadosamente con HCl 1 N (~450 ml) hasta pH 2. La extracción en acetato de etilo (total 500 ml), y el secado (MgSO₄) dieron una solución incolora, transparente. Al reposar, el producto empezó a cristalizar de esta solución. El volumen total se redujo a ~150 ml (a vacío) antes de añadir heptano (300 ml). La solución se dejó a temperatura ambiente durante 30 minutos para enfriar y cristalizar. El producto sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo/heptano al 30% (2x100 ml), y se secó a alto vacío. Se aisló el ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (26,54 g, 92%) en forma de agujas incoloras. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 4,75 (s,

17
88

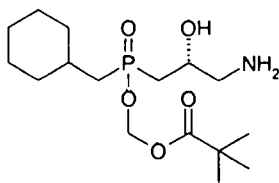
H), 4,18 (br s, H), 3,4-3,24 (m, H), 3,21-3,09 (m, H), 2,01-1,58 (m, 10H), 1,43 (s, 9H), 1,37-0,95 (m, 6H). LC/MS m/z : $[M+H]^+ = 336,4$.

Etapa 2: Hidrocloruro del éster de 3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-ilo del ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico; A una disolución de ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico (0,5 g, 1,49 mmol) en 30 mL de tolueno se le añadió 3-bromo-3H-isobenzofuran-1-ona (952 mg, 4,47 mmol) y carbonato de plata (1,23 g, 4,47 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 2 h. Después de filtrar en caliente y concentrar a vacío, el producto en bruto fue purificado por cromatografía ultrarrápida con gradiente (metanol/cloruro de metileno) en una columna desechable de 35 g RediSep para dar el éster de 3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-ilo del ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico (150 mg, 0,32 mmol). RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,92 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,4-3,22 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 1H), 2,01-1,58 (m, 10H), 1,48 (s, 9H), 1,40-0,95 (m, 6H). LC/MS m/z : $[M+H]^+ = 468$.

Etapa 3: Hidrocloruro del éster de 3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-ilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico; A una disolución del éster de 3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-ilo del ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico (140 mg, 0,3 mmol) en 2 mL de dioxano se le añadió una disolución de HCl/dioxano 4N (5,0 mL, 20 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se extrajo en acetato de etilo y se concentró a vacío para dar el hidrocloruro del éster de 3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-ilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico (120 mg, 0,3 mmol). RMN 1H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,92 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,4-3,22 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 1H), 2,01-1,8 (m, 6H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,50-1,0 (m, 7H). RMN ^{31}P (CD₃OD, 300 MHz): δ 61,4, 60,6. LC/MS m/z : $[M+H]^+ = 368$.

Ejemplo 2

Éster de ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico



Etapa 1: Ácido ((R)-3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico: A una mezcla de ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico (7,05 g, 30 mmol) y carbonato potásico (12,42 g, 90 mmol) en agua (90 mL) y THF (30 mL) se añadió cloroformato de bencilo (7,65 g, 45 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y HCl 2N (90 mL). Después de agitar vigorosamente durante 10 min, se retiró la capa acuosa y la capa orgánica se diluyó con heptano

78
89

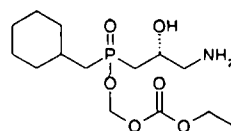
(200 mL). El precipitado blanco resultante se recogió para dar ácido ((R)-3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico (10,5 g, 28 mmol). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,32 (m, 5H), 5,45 (br s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,4 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,01-1,55 (m, 10H), 1,40-0,95 (m, 5H). RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz): δ 57,3. LC/MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 370$.

Etapa 2: Éster de ((R)-3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico: A una disolución de ácido ((R)-3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico (1,0 g, 2,71 mmol) y pivalato de clorometilo (407 mg, 2,71 mmol) en cloroformo (50 mL) a 60°C se le añadió óxido de plata (754 mg, 3,25 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se extrajo en éter (20 mL) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl 1N (15 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (15 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida con gradiente (metanol/cloruro de metileno) en una columna desechable de 35 g RediSep dio el éster de ((R)-3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico (190 mg, 0,39 mmol). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,32 (m, 5H), 5,65 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,01-1,55 (m, 14H), 1,40-0,95 (m, 11H). RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz): δ 57,3. LC/MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484$.

Etapa 3: Éster de ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico: El éster de ((R)-3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico (0,90 g, 0,39 mmol) se disolvió en etanol (35 mL) y fue hidrogenado mediante un agitador de hidrógeno Paar durante 3 h a $3,45 \times 10^5$ Pa con Pd/C 10% (0,09 g) como catalizador. La reacción se filtró a través de celite y se concentró a vacío para dar el éster de ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico (130 mg, 0,37 mmol). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,65 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,01-1,55 (m, 14H), 1,40-0,95 (m, 11H). RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz): δ 60,65, 59,20. LC/MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 350$.

Ejemplo 3

Éster de etoxycarboniloximetilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico;



Etapa 1: Éster de etoxycarboniloximetilo del ácido (3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico: A una disolución de ácido ((R)-3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico (1,0 g, 2,71 mmol) y éster etílico del éster clorometílico del

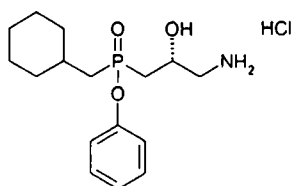
ácido carbónico (1,13 g, 8,16 mmol) en tolueno (60 mL) se le añadió carbonato de plata (2,26 g, 8,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida con gradiente (metanol/cloruro de metileno) en una columna desechable de 35 g RediSep dio el éster de etoxicarboniloximetilo del ácido (3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (300 mg, 0,63 mmol). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,35 (m, 5H), 5,65 (m, 2H), 5,45 (br s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,45 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,01-1,55 (m, 11H), 1,40-0,95 (m, 8H).

El éster etílico del éster clorometílico del ácido carbónico, usado anteriormente, se prepara de acuerdo con los procedimientos expuestos en Boehme, Horst; Budde, Juergen; "Chloromethyl, Mercaptomethyl, and Imidomethyl Carbonates" *Synthesis*, 1971, (11), 588-90.

Etapa 2: Éster de etoxicarboniloximetilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico: El éster de etoxicarboniloximetilo del ácido (3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (0,263 g, 0,56 mmol) se disolvió en etanol absoluto (28 mL) y se hidrógeno a TA mediante un agitador de hidrógeno Paar durante 1 h a $3,79 \times 10^5$ Pa con Pd/C 10% (0,127 g). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (187 mg, 0,56 mmol) en forma de un sólido blanco espumoso. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,90 (bs, 2H), 5,69 (m, 2H), 4,51 (bs, 1H), 4,23 (q, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 8H), 1,34-1,00 (m, 6H), 1,32 (t, 3H). RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz): δ 61,14, 59,63. LC/MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338$.

Ejemplo 4

Hidrocloreto del éster de fenilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico



Etapa 1: Éster de fenilo del ácido ((R)-3-terc-butoxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico: A una disolución de ácido ((R)-3-terc-butoxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (0,67 g, 2,0 mmol) en 10 mL de THF a 0°C se le añadió 1-cloro-N,N-2-trimetil-1-propenilamina (319 mg, 2,4 mmol). Después de agitar durante 10 min a 0°C , se añadió gota a gota una disolución de fenol (188 mg, 2,0 mmol) y trietilamina (243 mg, 2,4 mmol) en THF (3 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida con gradiente (metanol/cloruro de metileno) en una columna desechable de 35 g RediSep dio el éster de fenilo

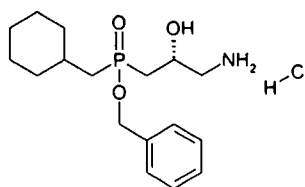
80
91

del ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico (500 mg, 1,22 mmol). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 4,18 (br s, H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,01-1,58 (m, 10H), 1,43-0,95 (m, 15H). RMN ^{31}P (CD_3OD , 300 MHz): δ 57,90, 58,65.

Etapa 2: Hidrocloruro del éster de fenilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico: A una disolución a 0°C del éster de fenilo del ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico (495 mg, 1,2 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se le burbujeó HCl gaseoso hasta que se saturó, mediante una pipeta, a una velocidad tal que la temperatura no excedió de 10°C. Una vez saturada, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter (100 mL) y el sólido resultante se recogió para dar hidrocloruro del éster de fenilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico (248 mg, 0,71 mmol). RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 4,18 (br s, H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,01-1,58 (m, 10H), 1,43-0,95 (m, 9H). RMN ^{31}P (CD_3OD , 300 MHz): δ 57,12, 57,47. LC/MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312$.

Ejemplo 5

Hidrocloruro del éster de bencilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico:



Etapa 1: Se preparó el ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico siguiendo los procedimientos expuestos en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

Etapa 2: Éster de bencilo del ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico: El ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico (8,0 g, 23,8 mmoles) se disolvió en una solución de carbonato de potasio (3,30 g, 23,8 mmoles) y agua (33 ml) y se agitó con calentamiento suave. El agua se separó a vacío y el residuo se secó a vacío durante 24 horas a 75°C en presencia de pentóxido de fósforo para dar la sal de potasio en forma de un sólido blanco. A la sal de potasio en atmósfera de nitrógeno se le añadió acetonitrilo (200 ml), bromuro de bencilo (4,08 g, 23,8 mmoles) y 18-corona-6 (0,03 g, 0,120 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche a 80°C, con agitación. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto bruto en forma de una espuma (10,2 g). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con gradiente (acetato de etilo/cloruro de metileno al 25% a acetato de etilo al 100%) para dar el producto en forma de un sólido blanco (6,43 g, 15,05 mmoles). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,42-7,31 (m, 5H), 5,05 (t, 3H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,18-4,02 (m, 1H),

81
92

3,42-3,22 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 1H), 2,01-1,58 (m, 10H), 1,48 (s, 9H), 1,40-0,95 (m, 5H).

LC/MS m/z : $[M+H]^+ = 426,2$.

Etapa 3: Hidrocloruro del éster de bencilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico: El éster de bencilo del ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-

5 hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (300 g, 0,7 mmoles) se disolvió en acetato de etilo (7 ml) y se enfrió en un baño de hielo con agitación. Se burbujeó gas HCl en la disolución, hasta que se saturó, mediante una pipeta, a una velocidad tal que la temperatura no excedió de 10°C. La reacción se agitó a 0°C y el progreso se verificó por HPLC. Tras completarse (3-4 horas), la reacción se concentró a vacío a temperatura ambiente y el residuo se puso a alto vacío durante
10 unas pocas horas para dar una espuma pegajosa (215 mg, 0,6 mmol). RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,26 (s ancho, 3H), 7,51-7,23 (m, 5H), 5,38-4,93 (m ancho, 3H), 4,58 (s ancho, 1H), 3,48-3,03 (m, 2H), 2,40-2,02 (m, 2H), 1,98-1,52 (m, 8H), 1,38-0,85 (m, 5H). LC/MS m/z : $[M+H]^+ = 326,1$.

Ejemplos biológicos

15 Ejemplo 6

Este Ejemplo 6 demuestra la biodisponibilidad mejorada y/o comparable de los compuestos de la presente invención.

Animales: Ratones macho CD1 (Charles River) que pesan aproximadamente 25 g - con acceso libre al alimento y agua.

20 Grupos de dosis: Los compuestos de esta invención se administraron a los animales de ensayo con una dosis que es equivalente en moles a 10 mg/kg del compuesto padre, el ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico. Se formuló cada uno de los compuestos de ensayo con este nivel de dosis para dar un volumen de dosis de 10 ml/kg y se administraron por alimentación con sonda gástrica oral a un grupo de tres ratones por punto de tiempo en cada grupo
25 de estudio.

Formulaciones: Los compuestos de esta invención se disolvieron en vehículo Tween 80 al 0,2% y metilcelulosa (MC) al 0,5% con una concentración de aproximadamente 1 mg/ml.

Muestras: Las muestras de sangre (para plasma) se recogieron en los siguientes puntos de tiempo: 5, 15, 30 y 45 min antes de la dosis; y 1, 2, 3, 4, 5, y 7 h después de la dosis. Se recogieron los
30 cerebros 2, 4 y 7 h después de la dosis.

Tratamiento de la sangre: Las muestras de sangre se añadieron a tubos que contenían 20 μ l de una solución madre de 10 mg/ml de fluoruro sódico. Después, los tubos de sangre se almacenaron en un frigorífico a aproximadamente 4°C. El volumen de sangre en cada una de estas muestras era aproximadamente 0,4 ml. Después, las muestras se centrifugaron en una centrífuga refrigerada.

35 Después, las muestras de plasma se almacenaron en un congelador a aproximadamente -20°C.

Tratamiento de los cerebros: Los cerebros se quitaron después de diseccionar los animales en los intervalos de tiempo especificados y se almacenaron en hielo seco, y se transfirieron a un

82
93

congelador mantenido a aproximadamente -20°C. Cada uno de los cerebros de ratón se homogeneizó primero con 3,0 ml de acetonitrilo al 25% antes de usarlos para el bioanálisis como se describe a continuación.

Bioanálisis: Después se analizó en todas las muestras de plasma y de cerebro las concentraciones del compuesto de ensayo así como la del compuesto padre, el ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico por CL/EM/EM. Las cantidades relativas del compuesto padre 1, el ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico, observadas en el plasma para cada uno de los compuestos de ensayo de esta invención, se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

EJEMPLO N°	Porcentaje de biodisponibilidad relativa del compuesto en el plasma*
2	101
5	122

* Con respecto a la biodisponibilidad del compuesto padre cuando se dosifica él mismo.

Los análisis de las muestras de cerebro por CL/EM/EM mostraron que la concentración del compuesto padre en el cerebro era proporcional a la concentración del compuesto padre en el plasma. Aunque en la mayoría de los casos, los niveles del compuesto de ensayo eran demasiado pequeños para ser detectados, para todos los compuestos de ensayo analizados.

Ejemplo 7

Ensayo de nado forzado de Porsolt

Los efectos medidos en este modelo se han correlacionado con la eficacia antidepresiva de los fármacos. El paradigma de este modelo es que un compuesto antidepresivo eficaz hará que una rata haga mayores esfuerzos para escapar de un cilindro lleno de agua que una rata a la que se le da sólo vehículo.

Los animales usados en este estudio son ratas Sprague Dawley macho tratadas previamente, que pesan entre 225-350 gramos. El aparato de ensayo consiste en 6 cilindros de PLEXIGLAS® transparentes de 40 cm de alto x 19 cm de ancho. Los cilindros se llenan hasta 18 cm con agua a 25°C. Se pone cada rata en un cilindro durante una sesión de entrenamiento de 15 minutos. Después de administrar la dosis subcrónica o aguda de vehículo (metilcelulosa al 0,5%) o compuesto, los animales se vuelven a traer 24 horas más tarde para una sesión de ensayo de 5 minutos. Estas sesiones de ensayo se graban en vídeo para la posterior valoración.

La administración de dosis subcrónica consiste en administrar fármaco tres veces en el periodo de 24 horas entre el entrenamiento y el ensayo. El fármaco se administra 24 h, 5 h y 1 h antes de la sesión de ensayo. La administración de dosis aguda consiste en administrar el fármaco una vez, 1 hora antes de la sesión de ensayo. La valoración se hace usando un programa de ordenador de toma de muestras frente al tiempo. Cada cinco segundos, se valora a los animales

según demuestren uno de tres comportamientos: inmovilidad, nado suave, o trepada. Después, estas valoraciones de las muestras se convierten en porcentajes de la sesión de ensayo.

Ejemplo 8

Ensayo de conflicto social

5 Los efectos medidos en este modelo se han correlacionado con la eficacia antidepresiva y/o eficacia para la ansiedad de los fármacos. Este ensayo proporciona mediciones complejas para predecir la actividad ansiolítica o ansiogénica de los fármacos de grupos de animales de diferente comportamiento.

10 En este estudio se usan ratones macho albino de raza aleatoria, que pesan 18-20 g. Se alojan individualmente en jaulas de autolimpieza o en grupos de diez. Las jaulas usadas para el alojamiento individual están hechas de paredes metálicas sólidas de 13 cm de altura con suelos de malla metálica (8x17 cm), que se ponen 3 cm por encima de bandejas con virutas de madera. Este suelo de malla metálica asegura que los aislados no son manejados durante el periodo de alojamiento individual. Los ratones mantenidos en grupos se alojan en jaulas de plástico
15 normalizadas grandes (26x42x15 cm) con suelos cubiertos con virutas de madera. Todos los ratones se alojan con iluminación ambiente (con luces de las 6.00 horas a las 18.00 horas) y con temperaturas en el intervalo de 22°C a 24°C. El alimento y el agua están disponibles a voluntad.

Los ratones se observan en jaulas transparentes (20x30x20 cm) con virutas de madera en el suelo y la parte superior cubierta con cubiertas transparentes con aberturas para el aire. Las
20 observaciones se llevan a cabo con luz ambiente moderada desde las 8.00 horas a las 13.00 horas.

Los ensayos de interacción social se inician después de 3 semanas de aislamiento, e implican un ratón alojado individualmente emparejado con el mismo ratón alojado en grupo. Se deja que los ratones aislados se adapten 15 min en las jaulas de observación antes de introducir las parejas alojadas en grupo; la interacción termina 4 min más tarde. Este procedimiento, que
25 suprime la agresión en los ratones alojados en grupo y reduce su comportamiento social, facilita el comportamiento social activo en los ratones aislados. Las jaulas de observación se limpian y los suelos se cubren con nuevas virutas de madera después de cada interacción.

Todos los sujetos se someten a cuatro ensayos de interacción social en intervalos de 1 semana. A los ratones aislados se les da una dosis particular de los compuestos de esta invención
30 (normalmente aproximadamente 1 mg/kg) o vehículo en un orden aleatorio, mientras que las parejas alojadas en grupo permanecen sin tratamiento. Los ratones alojados en grupo sólo sirven para estimular el comportamiento social de los ratones aislados. En el caso de que un ratón de "estímulo" alojado en grupo atacara al ratón aislado, la pareja se excluye del experimento.

El comportamiento de los animales durante las interacciones se graba en vídeo. Después,
35 las cintas son analizadas por un observador que no conoce el tratamiento del fármaco. Se registran la frecuencia, duración total y estado latente de una serie de actividades agresivas, defensivas-de escape (tímida), social y locomotora. Después, se determina el tiempo de

interacción social y la actividad total comparando las medias de los grupos a los que se ha administrado compuesto de ensayo respecto a los grupos testigo con vehículo.

Las actividades sociales incluyen el olfateo social - olfatear la cabeza, cuerpo, genitales o cola de la pareja; trepar - el ratón pone sus patas delanteras en el lomo de la pareja, principalmente en la región de los hombros, y normalmente olfatea esta zona al mismo tiempo; y seguimiento - seguimiento de la pareja con marcha tranquila.

Las actividades agresivas incluyen ataque - una arremetida feroz contra la pareja con frecuencia asociada con mordedura; amenaza - postura lateral o erguida con movimientos de la cabeza y parte delantera del cuerpo hacia la pareja, e intentando morder a la pareja (postura lateral o erguida ofensiva); y agitación de la cola - vibración rápida de la cola.

Las actividades tímidas incluyen defensa - el ratón responde al comportamiento social de la pareja levantando las patas delanteras, encorvando el lomo (postura erguida defensiva) o por alguna rotación del cuerpo llevando las patas más cercanas al otro animal fuera del suelo (postura lateral defensiva); escapada - carrera rápida o salto alejándose de la pareja; y postura de alerta - una interrupción repentina de todos los movimientos dirigiendo los ojos y orejas hacia la pareja.

Las actividades locomotoras incluyen marcha - cualquier caminar a lo largo de la jaula que aparentemente no está relacionada con la pareja; y erguirse - el ratón se levanta sobre sus patas traseras y normalmente olfatea el aire o las paredes al mismo tiempo.

Ejemplo 9

Modelo de estrés moderado crónico (EMC)

El siguiente estudio de EMC se realiza usando el compuesto padre, ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinico, (de aquí en adelante "compuesto") en comparación con el conocido compuesto anti-depresivo imipramina.

Se llevan al laboratorio ratas macho Wistar dos meses antes de iniciar el experimento, momento en el que pesan aproximadamente 300 gramos. Excepto que se describa a continuación, los animales se alojan solos, con alimentos y agua libremente disponibles, y se mantienen con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (se enciende la luz a las 8 a.m.) a una temperatura de aproximadamente 22°C.

Primero se entrena a los animales para que consuman una solución de sacarosa al 1%; el entrenamiento consiste en ocho ensayos de valores iniciales de 1 hora, en los que se presenta la sacarosa en la jaula después de 14 horas de privación de alimento y agua; la ingesta se mide pesando las botellas previamente pesadas que contenían la solución de sacarosa al final del ensayo. Posteriormente, se sigue el consumo de sacarosa, en condiciones similares, a intervalos semanales a lo largo de todo el experimento.

Basándose en su ingestión de sacarosa en el ensayo de valores base finales, los animales se dividen en dos grupos emparejados. Un grupo de animales se somete a un procedimiento de estrés moderado crónico, durante un periodo de 9 semanas consecutivas. Cada semana de

85
96

régimen de estrés consistía en: dos periodos de privación de alimento o agua (12 y 14 horas), dos periodos de inclinación de 45 grados de la jaula (12 y 14 horas +), dos periodos de iluminación intermitente durante la noche (las luces se encienden y apagan cada 2 horas), dos periodos de 14 horas de jaula sucia (200 ml de agua en lecho de serrín), dos periodos de 14 horas de alojamiento con pareja, dos periodos de 14 horas de iluminación estroboscópica de baja intensidad (150 destellos/min). Los estresantes se aplican continuamente a lo largo del día y la noche, y se programan aleatoriamente. Los animales testigo se alojan en una habitación separada y no tienen contacto con los animales estresados. Se les priva de alimento y agua durante las 14 horas previas a cada ensayo de sacarosa, pero por lo demás el alimento y agua están disponibles libremente en la jaula. Basándose en sus valoraciones de ingestión de sacarosa después de 3 semanas de estrés, tanto los animales estresados como los testigo se dividen en subgrupos correspondientes ($n = 8$), y durante las siguientes cinco semanas reciben administraciones diarias de vehículo (1 ml/kg, por vía intraperitoneal (ip)) de imipramina (10 mg/kg, ip) o compuesto (3 y 30 mg/kg por vía oral). Todas las inyecciones de fármaco están en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal. Los fármacos se administran a las 10 a.m., y los ensayos de sacarosa se llevan a cabo 24 horas después del último tratamiento con fármaco. Después de cinco semanas, se terminan los tratamientos y después de una semana de retirada, se lleva a cabo un ensayo final de sacarosa. Se continua el estrés durante el periodo de tratamiento y retirada.

Los resultados se analizan por análisis de varianza múltiple, seguido de ensayo de LSD de Fisher para las comparaciones de las medias a posteriori. La actividad del compuesto con el nivel de dosis ensayado de 3 y 30 mg/kg es igual a la de la imipramina.

Ejemplo 10

Ensayo de reconocimiento de objetos

El ensayo de reconocimiento de objetos es un ensayo de la memoria. Mide la capacidad de los ratones (y ratas) de diferenciar entre objetos conocidos y desconocidos, y por lo tanto es adecuado para determinar la acción de mejora de la memoria de los compuestos de acuerdo con la invención.

En general, el ensayo se puede llevar a cabo como se describe en la bibliografía. (Blokland et al. NeuroReport 1998, 9, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., Behav. Brain Res. 1988, 31, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., Psychopharmacology 1992, 109, 321-330; Prickaerts, et al. Eur. J. Pharmacol. 1997, 337, 125-136).

En un primer paso, un ratón en un ruedo de observación relativamente grande y por lo demás vacío, se enfrenta con dos objetos idénticos. El ratón examinará mucho, es decir, olfateará y tocará, ambos objetos. En un segundo paso, después de un intervalo de 24 horas, se ensaya otra vez el ratón en el ruedo de observación. Ahora uno de los objetos conocidos se sustituye por un objeto nuevo, desconocido. Cuando un ratón reconoce el objeto conocido, examinará especialmente el objeto desconocido. Sin embargo, después de 24 horas, un ratón normalmente

86
97

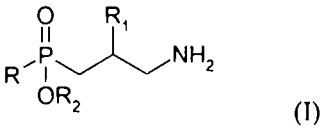
ha olvidado que objeto ha examinado ya en el primer paso, y por lo tanto inspeccionará ambos objetos con la misma intensidad. La administración de una sustancia que tiene una acción de mejora del aprendizaje y la memoria conducirá a que un ratón reconozca el objeto visto 24 horas antes, en el primer paso, como conocido. Examinará el objeto nuevo desconocido con mayor
5 detalle que el ya conocido. Esta capacidad de memoria se expresa en un índice de discriminación. Un índice de discriminación de cero significa que el ratón examina ambos objetos, el viejo y el nuevo, durante el mismo periodo de tiempo; es decir, no ha reconocido el objeto viejo y reacciona ante los dos objetos como si ambos fueran desconocidos y nuevos. Un índice de discriminación mayor que cero, significa que el ratón ha inspeccionado el objeto nuevo durante más tiempo que
10 el viejo; es decir, el ratón ha reconocido el objeto viejo.

Aunque la invención se ha ilustrado mediante algunos de los ejemplos precedentes, no debe considerarse limitada por éstos, sino que más bien la invención incluye el área genérica tal como se ha descrito anteriormente en esta memoria. Pueden realizarse diversas modificaciones y
15 realizaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

87
98

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula I:



donde:

- R es alquilo C₁₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄), aril-alquilo(C₁₋₄) o fluoroalquilo de la fórmula C_nH_xF_y, en la que n es un número enteró de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9, y la suma de x e y es 2n+1;
- R₁ es hidrógeno o hidroxí;
- R₂ es arilo sustituido o sin sustituir, aril-alquilo(C₁₋₄), heteroarilo o heteroarilalquilo, ó CHWOCOX; donde
- W es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- X es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo, NHY ó OY; y donde
- Y es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo.

2. El compuesto que se expone en la reivindicación 1, en el que:

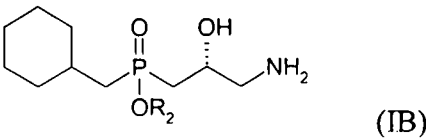
- R es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, bencilo, y feniletilo;
- R₁ es hidroxí;
- R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo u oxo-1,3-dihidroisobenzofuranilo, 5-metil-[1,3]dioxol-2-ona-metilo, gamma-butirolacton-4-ilo, ó CHWOCOX; donde
- W es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o sec-butilo;
- X es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclohexilo ó OY; y donde
- Y es metilo, etilo o n-propilo.

3. El compuesto que se expone en la reivindicación 1, en el que R es cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄) y R₁ es hidroxí.

4. El compuesto que se expone en la reivindicación 1, en el que R es arilalquilo(C₁₋₄) y R₁ es hidroxí.

88
99

5. El compuesto que se expone en la reivindicación 1, en el que R es cicloalquil(C₅₋₇)-alquilo(C₁₋₄) y R₁ es hidroxí.
6. El compuesto que se expone en la reivindicación 1, en el que R es fenilalquilo(C₁₋₄) y R₁ es hidroxí.
7. El compuesto que se expone en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula IB:



donde

R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo, oxo-1,3-dihidroisobenzofuranilo o 5-metil-[1,3]dioxol-2-ona-metilo, ó CHWOCOX; donde

W es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o sec-butilo;

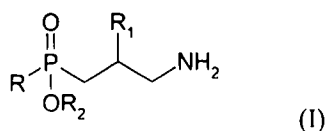
X es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclohexilo ó OY; y donde

Y es metilo, etilo o n-propilo.

8. El compuesto que se expone en la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- éster de 3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-ilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
- éster de ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- éster de etoxicarboniloximetilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
- éster de fenilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
- éster de bencilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
- éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido (3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico; o
- una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable.
9. El compuesto que se expone en la reivindicación 1, que es el éster de ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto que se expone en la reivindicación 1, que es el éster de bencilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable.

5 11. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, en asociación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables:



10 donde:

R es alquilo C₁₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄), aril-alquilo(C₁₋₄) o fluoroalquilo de la fórmula C_nH_xF_y, en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9, y la suma de x e y es 2n+1;

R₁ es hidrógeno o hidroxilo;

15 R₂ es arilo sustituido o sin sustituir, aril-alquilo(C₁₋₄), heteroarilo o heteroarilalquilo, ó CHWOCOX; donde

W es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo, NHY ó OY; y donde

Y es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo.

20

12. El compuesto que se expone en la reivindicación 11, en el que dicho compuesto de fórmula I tiene:

R es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, bencilo, y feniletilo;

25 R₁ es hidroxilo;

R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo u oxo-1,3-dihidroisobenzofuranilo, 5-metil-[1,3]dioxol-2-ona-metilo, ó CHWOCOX; donde

W es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o sec-butilo;

X es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclohexilo ó OY; y donde

30

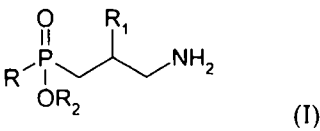
Y es metilo, etilo o n-propilo.

13. La composición que se expone en la reivindicación 11, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

90
101

éster de 3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-ilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
éster de ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
5 éster de etoxicarboniloximetilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
éster de fenilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
éster de bencilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido (3-amino-2-hidroxi-propil)-
10 ciclohexilmetil-fosfínico; o
una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable.

14. Un método para tratar una enfermedad en un paciente, que comprende administrar a dicho
paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, incluyendo
15 enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o
derivados farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en asociación con uno o más
vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.



donde:

- 20 R es alquilo C₁₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄), aril-alquilo(C₁₋₄) o fluoroalquilo de la fórmula C_nH_xF_y, en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9, y la suma de x e y es 2n+1;
- R₁ es hidrógeno o hidroxi;
- R₂ es arilo sustituido o sin sustituir, aril-alquilo(C₁₋₄), heteroarilo o heteroarilalquilo, ó
25 CHWOCOX; donde
- W es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- X es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo, NHY ó OY; y donde
- Y es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo. y

en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: depresión, trastornos
30 bipolares, trastornos de ansiedad, síntomas psiquiátricos, deterioro cognitivo, esquizofrenia, dolor neuropático y fibromialgia.

15. El método que se expone en la reivindicación 14, en el que dicho compuesto de fórmula I tiene:

91
102

R es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, bencilo, y feniletilo;
R₁ es hidroxí;
R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo u oxo-1,3-dihidroisobenzofuranilo, 5-metil-[1,3]dioxol-2-ona-metilo, ó CHWOCOX; donde
W es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o sec-butilo;
X es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclohexilo ó OY; y donde
Y es metilo, etilo o n-propilo.

16. El método que se expone en la reivindicación 14, en el que dicha enfermedad es la depresión.
17. El método que se expone en la reivindicación 16, en el que dicha depresión se selecciona del grupo que consiste en: episodio de depresión mayor, distimia, melancolía, trastornos afectivos estacionales, y depresión que surge de la tensión premenstrual y adolescencia.
18. El método que se expone en la reivindicación 14, en el que dicha enfermedad son trastornos de ansiedad.
19. El método que se expone en la reivindicación 18, en el que dichos trastornos de ansiedad se seleccionan del grupo que consiste en: ataque de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de ansiedad generalizada.
20. El método que se expone en la reivindicación 14, en el que dicha enfermedad son síntomas psiquiátricos.
21. El método que se expone en la reivindicación 20, en el que dichos síntomas psiquiátricos se seleccionan del grupo que consiste en: ira, sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física.
22. El método que se expone en la reivindicación 20, en el que dichos síntomas psiquiátricos están asociados con trastornos premenstruales.

42
103

23. El método que se expone en la reivindicación 22, en el que dichos síntomas psiquiátricos asociados con trastornos menstruales se seleccionan del grupo que consiste en: ira, sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física.

5 24. El método que se expone en la reivindicación 14, en el que dicha enfermedad es dolor neuropático.

25. El método que se expone en la reivindicación 14, en el que dicha enfermedad es fibromialgia.

10 26. El método que se expone en la reivindicación 14, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

éster de 3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-ilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

15 éster de ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico;

éster de etoxicarboniloximetilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

éster de fenilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

20 éster de bencilo del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

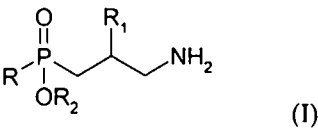
éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido (3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico; o

una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable.

93
104

RESUMEN

La presente invención se refiere a ciertos ésteres de derivados de ácido 3-aminopropano-
fosfínico sustituido de fórmula I:



en la que R, R₁ y R₂ son como se define en la presente memoria. Los compuestos de esta
invención son útiles para tratar una variedad de enfermedades que incluyen, pero no están
limitadas a, la depresión, ansiedad, determinados síntomas psiquiátricos, deterioro cognitivo y
esquizofrenia.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference US20040157WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/004938	International filing date (day/month/year) 10/02/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/02/2005
Applicant AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.		

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 4 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. ☐ 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(b), 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

97
106

INT NATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/004938

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07F9/655 C07F9/48 A61K31/66 A61P25/22		
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) C07F A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FROESTL, WOLFGANG ET AL: "Phosphinic Acid Analogs of GABA. 2. Selective, Orally Active GABAB Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 38(17), 3313-31 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1995, XP002381132 cited in the application abstract and introduction page 3313; table 1 examples 7,8,10,15,17-19,22; table 2 examples 66-72	1-26
A	US 5 376 684 A (MICKEL ET AL) 27 December 1994 (1994-12-27) column 4 lines 7-8; claim 1	1-26
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* 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 document 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. *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 May 2006		Date of mailing of the international search report 12/06/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bourghida, E.M.

76
107

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/004938

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 14-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

97
108

INT NATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/004938

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5376684	A	27-12-1994	
		AU 662938 B2	21-09-1995
		AU 2850492 A	27-05-1993
		AU 4045695 A	26-04-1996
		CA 2083307 A1	22-05-1993
		EP 0543780 A2	26-05-1993
		FI 925243 A	22-05-1993
		JP 5247069 A	24-09-1993
		MX 9206702 A1	30-06-1994
		NO 924479 A	24-05-1993
		NO 974115 A	24-05-1993
		NO 974116 A	24-05-1993
		NO 974117 A	24-05-1993
		NZ 245185 A	27-04-1995
		PH 30097 A	27-12-1996
		ZA 9208979 A	15-04-1994

99
110

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-081876- -00000-0000
Fecha 2007-08-10 16:39:35 Dep. 2020 N. E. C. R. L. A. C. I. O. N. I.
Tra 11 PATENTE Y H. E. V. 379 FAS. N. A. C. I. O. N. A. L. I.
Act 411 PRESENTACION Folios 110

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 61,648
FECHA : JULIO 31 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769915	31/07/2007	55,200,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 482,000.00
			TOTAL : \$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

COLO: 15896-841-020-

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



No. 07-081876- -00000-0000

Fecha: 2007-08-10 16:39:30
Tra: 11 PATENTEIYII
Act: 411 PRESENTACION

Dep: 2020 NUECREACION
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 110



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[☒]

MODELO DE UTILIDAD

[☐]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 [☒]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

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

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

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

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

Claudia M. NENAC
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Ti 4/10