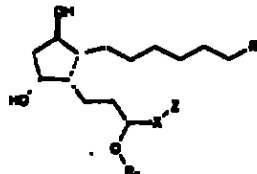


RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee nuevos análogos de PGF, en particular, la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura según la siguiente fórmula:



En donde R₁, R₂, X y Z son como se definen más adelante.

Esta invención también incluye isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la fórmula antes mencionada, y sales farmacéuticamente aceptables, amidas biohidrolizables, ésteres e imidas de estos.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones, tales como trastornos óseos. Por consiguiente, la invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. La invención provee adicionalmente métodos para el tratamiento de trastornos óseos utilizando estos compuestos o las composiciones que las contienen.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	No. 15698	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	No. 15698	☒
Recibo de la tasa respectiva	No. 10,335	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación		☐
Si se reivindica prioridad Andina:		
Copia de la primera solicitud		☐
Traducción oficial		☐
Si se reivindica prioridad Unionista:		
Copia certificada de la primera solicitud:		☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior		
Traducción simple		☐
Capítulo descriptivo		☒
Dibujos planos necesarios		☐
Capítulo reivindicatorio		☒
Tarjeta archivo propiedad según formato		☐
Tarjeta archivo temático según formato		☐
Extracto para publicación según formato		☐
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms		☐
Otros documentos		☐

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

FIRMA
NOMBRE

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. No. 68.228



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

• • • • •

• • • • •

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicacion: 00016012 00000000

Folios: 65

Fecha (DD): 2000-03-06 16:17:32

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE CUENAS COMERCIALES

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

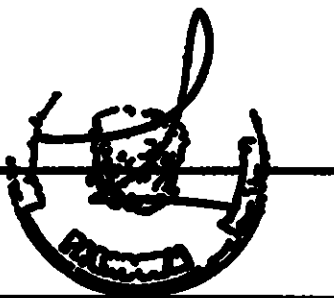
• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

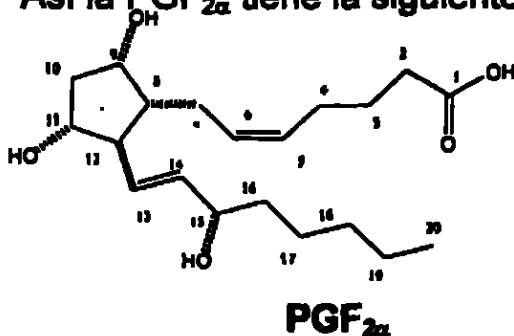
ANALOGOS NO SATURADOS C₁₈ DE PROSTAGLANDINAS SELECTIVOS DE FP

CAMPO TECNICO

La materia del invento se refiere a ciertos nuevos análogos de las prostaglandinas de ocurrencia natural. Específicamente, la materia del invento se refiere a nuevos análogos de Prostaglandina F. La materia del invento también se refiere a los métodos de uso de dichos nuevos análogos de Prostaglandina. Los usos preferidos incluyen métodos para tratar desordenes de los huesos y glaucoma.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

Las Prostaglandinas de ocurrencia natural (PGA, PGB, PGE, PGF y PGI) son ácidos grasos no saturados C₂₀. La Prostaglandina F de ocurrencia natural en los humanos PGF_{2α}, está caracterizada por medio de grupos hidroxilo en las posiciones C₉ y C₁₁ en el anillo alicíclico, un enlace doble cis entre C₅ y C₆ y un doble enlace trans entre C₁₃ y C₁₄. Así la PGF_{2α} tiene la siguiente fórmula:



Los análogos de Prostaglandina F de ocurrencia natural han sido revelados en la técnica. Por ejemplo ver la U.S. Patent No. 4,024,179 expedida a Bindra y Johnson el 17 de mayo de 1977; la Patente Alemana No. DT-002,460,990 expedida a Beck, Lerch, Seeger y Teufel publicada el 1 de julio de 1976; la U.S. Patent No. 4,128,720 expedida a Hayashi, Kori y Miyake el 5 de diciembre de 1978; la U.S. Patent No. 4,011,262 expedida a Hess, Johnson, Bindra y Schaaf el 8 de marzo de 1977; la U.S. Patent No. 3,776,938 expedida a Bergstrom y Sjovali el 4 de diciembre de 1973; "Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandin and Prostacyclin Analogs" (Síntesis de Análogos de Prostaglandina y la Prostaciclina Terapéuticamente Útiles" de P.W. Collins y W. Djuric, Chem. Rev. Vol. 93 (1993), págs. 1533-1564; "Synthesis of 17-Phenil-18,19,20-Trinorprostaglandins: I, The PG₁ Series" (Síntesis de 17-Phenil-18,19,20-Trinorprostaglandins: I. La Serie PG₁) Prostaglandins Vol. 9 No. 1 (1975), págs 1-4; "Luteolytic Prostaglandins: Synthesis and Biological Activity" (Prostaglandinas Luteolíticas: Síntesis y Actividad Biológica" Prostaglandins Vol. 17 No. 2 (1979) págs. 301-311 de W. Bartman, G. Beck, U. Lerch, H. Teufel y B. Scholkens; "Derivatives of 17-Phenil-18,19,20-trinorprostaglandins F_{2α} Isopropyl Ester: Potential Antiglaucoma Agents" (Derivados de 17-Phenil-18,19,20-trinorprostaglandins: F_{2α} Ester Isopropilo: Agentes Potenciales Antiglaucoma", de C. Liljebris, G. Selen, B. Resul, J. Stemschantz y U. Hacksell, Journal of Medicinal Chemistry Vol. 38 No. 2 (1995), págs. 289-304.

Las prostaglandinas de ocurrencia natural se sabe que poseen un amplio rango de propiedades farmacológicas. Por ejemplo las

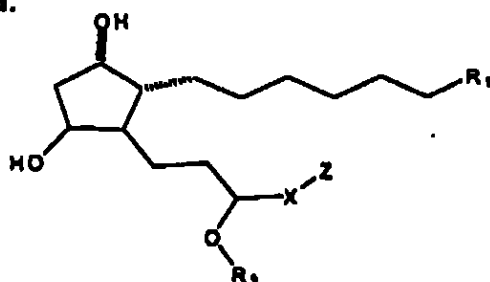
prostaglandinas han mostrado que: relajan los músculos blandos lo cual da como resultado vasodilatación y broncodilatación, que inhiben la secreción ácida gástrica, que inhiben la agrupación de plaquetas, que reducen la presión intraocular y que inducen al trabajo. Aunque las prostaglandinas de ocurrencia natural están caracterizadas por su actividad contra un receptor particular prostaglandina, generalmente no son específicas para ningún receptor prostaglandina. Por lo tanto, las prostaglandinas de ocurrencia natural se sabe que causan efectos secundarios como inflamación, así como irritación superficial cuando se administran sistémicamente. Se cree generalmente que el rápido metabolismo de las prostaglandinas de ocurrencia natural seguido de su liberación en el cuerpo limita algunos de los efectos de la prostaglandina a un área localizada. Esto efectivamente evita que la prostaglandina estimule los receptores prostaglandina en todo el cuerpo y cause los efectos vistos con la administración sistémica de las prostaglandinas de ocurrencia natural.

Las prostaglandinas, especialmente las prostaglandinas de la serie E (PGE), se sabe que son potentes estimulantes de reabsorción ósea. La $\text{PGF}_{2\alpha}$ también ha mostrado ser un estimulante de reabsorción ósea pero no tan potente como la PGE_2 . También, se ha demostrado que la $\text{PGF}_{2\alpha}$ tiene muy poco efecto en la formación de huesos, comparada con la PGE_2 . Se ha sugerido que algunos de los efectos de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ en la reabsorción ósea, formación y replicación de las células puede ser lograda por medio de un incremento en la producción endógena de PGE_2 .

En vista del amplio rango de propiedades farmacológicas de las prostaglandinas de ocurrencia natural y de los efectos secundarios vistos en la administración sistémica de estas prostaglandinas de ocurrencia natural, se han hecho intentos para preparar análogos de las prostaglandinas de ocurrencia natural que son selectivos para un receptor o receptores específicos. Un número de tales análogos han sido revelados en la técnica. Aunque una variedad de análogos de prostaglandina han sido revelados, hay una necesidad continua de potentes análogos de prostaglandina selectivos, para el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones.

RESUMEN DEL INVENTO

El invento provee nuevos análogos de PGF. En particular, el presente invento se refiere a compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



Formula A

donde R₁, R₂, X y Z son definidos más adelante.

Este invento también incluye isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la fórmula anterior y sales farmacéuticamente aceptables, amidas biohidrolizables, ésteres e imidas de ellos.

Los compuestos del presente invento son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones, tales como desordenes de los huesos y glaucoma. Concordantemente, el invento también provee de composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos. El invento también provee además métodos de tratamiento para desordenes de huesos y glaucoma usando estos compuestos o las composiciones que los contienen.

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

Términos y Definiciones

“Alquilo” es una cadena hidrocarburo saturada o no saturada que tiene desde 1 hasta 18 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 12, mas preferiblemente desde 1 hasta 6, mucho más preferiblemente desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Las cadenas alquilo pueden ser rectas o ramificadas. Los alquilo ramificados preferidos tienen una o dos ramificaciones, preferiblemente una ramificación. Los alquil preferidos son saturados. Los alquilo no saturados tienen uno o más enlaces dobles y/o uno o más enlaces triples. Los alquilo no saturados preferidos tienen uno o dos enlaces dobles o un triple enlace, más preferiblemente un doble enlace. Las cadenas alquilo pueden ser sustituidas o no sustituidas con 1 a 4 sustituyentes. Los alquilo sustituidos preferidos son mono, di o tri sustituidos. Los sustituyentes pueden ser alquilo inferior, halo, hidroxí, ariloxi, (por ejemplo fenoxi), aciloxi (por ejemplo acetoxi), carboxi, anillo aromático

monocíclico (por ejemplo fenilo), anillo heteroaromático monocíclico, anillo alifático carbocíclico monocíclico, anillo alifático heterocíclico monocíclico y amino.

"Alquilo inferior" es una cadena alquilo compuesta de 1 a 6, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono.

"Anillo aromático" es un anillo hidrocarburo aromático. Los anillos aromáticos son monocíclicos o sistemas bicíclicos fusionados. Los anillos aromáticos monocíclicos contiene desde 5 hasta 10 átomos de carbono, preferiblemente desde 5 hasta 7 átomos de carbono y mucho más preferiblemente desde 5 hasta 6 átomos de carbono en el anillo. Los anillos aromáticos bicíclicos contiene desde 8 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente 9 ó 10 átomos de carbono en el sistema del anillo. Los anillos aromáticos bicíclicos incluyen sistemas de anillos donde un anillo en el sistema es aromático. Los anillos aromáticos bicíclicos preferidos son sistemas de anillos donde ambos anillos del sistema son aromáticos. Los anillos aromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos con desde 1 hasta 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de ellos. Los sustituyentes preferidos incluyen halo y haloalquilo. Los anillos aromáticos preferidos incluyen naftilo y fenilo. El anillo aromático más preferido es fenilo.

"Anillo alifático carbocíclico" es un anillo hidrocarburo saturado o no saturado. Los anillos alifáticos carbocíclicos no son aromáticos. Los

anillos alifáticos carbocíclicos son monocíclicos. Los anillos monocíclicos alifáticos carbocíclicos contienen desde 4 hasta 10 átomos de carbono, preferiblemente desde 4 hasta 7 átomos de carbono y mucho más preferiblemente desde 5 hasta 6 átomos de carbono en el anillo. Los anillos alifáticos carbocíclicos pueden ser n sustituidos o sustituidos con desde 1 hasta 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de ellos. Los sustituyentes preferidos incluyen halo y haloalquilo. Los anillos alifáticos carbocíclicos preferidos incluyen ciclopentilo, ciclohexil, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los anillos alifáticos carbocíclicos más preferidos incluyen ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

"Halo" es flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo; los más preferidos son cloro y flúor, especialmente flúor.

"Haloalquilo" es un hidrocarburo recto, ramificado o cíclico sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. Los haloalquilo preferidos son C_1 - C_{12} ; más preferidos son los C_1 - C_6 ; más preferidos aún son C_1 - C_3 . Los sustituyentes halógeno preferidos son flúor y cloro. El haloalquilo más preferido es el trifluorometilo.

"Heteroalquilo" es una cadena saturada o no saturada que contiene carbono y al menos un heteroátomo, donde no hay dos heteroátomos adyacentes. Las cadenas heteroalquilo contienen desde 1 hasta 18

átomos miembros (carbonos y heteroátomos) en la cadena, preferiblemente 1 hasta 12, más preferiblemente 1 hasta 6, mucho más preferiblemente 1 hasta 4. Las cadenas heteroalquilo pueden ser rectas o ramificadas. Los heteroalquilo ramificados preferidos tienen una o dos ramificaciones, preferiblemente una ramificación. Los heteroalquilo preferidos son saturados. Los heteroalquilo no saturados tienen uno o más enlaces dobles y/o uno o más enlaces triple. Los heteroalquilo no saturados preferidos tienen uno o dos enlaces dobles o un triple enlace, más preferiblemente un doble enlace. Las cadenas heteroalquilo pueden ser no sustituidas o sustituidas con desde 1 hasta 4 sustituyentes. Los heteroalquilo sustituidos preferidos son mono, di o trisustituidos. Los sustituyentes pueden ser alquilo inferior, halo, hidroxilo, ariloxi (por ejemplo fenoxi), aciloxi (por ejemplo acetoxi), carboxi, anillo aromático monocíclico (por ejemplo fenilo), anillo heteroaromático monocíclico, anillo alifático carbocíclico monocíclico, anillo alifático heterocíclico monocíclico y amino.

"Heteroalquilo inferior" es una cadena heteroalquilo compuesta de 1 hasta 6, preferiblemente 1 hasta 3 miembros átomo.

"Anillo heteroaromático" es un anillo aromático que contiene carbono y desde 1 hasta 4 heteroátomos en el anillo. Los anillos heteroaromáticos son monocíclicos o sistemas bicíclicos de anillos fusionados. Los anillos heteroaromáticos monocíclicos contienen desde 5 hasta 10 átomos miembros (carbono y heteroátomos), preferiblemente desde 5 hasta 7 y mucho más preferiblemente desde 5 hasta 6 en 1 anillo. Los anillos bicíclicos heteroaromáticos incluyen

sistemas de anillo donde solamente un anillo en el sistema es aromático. Los anillos bicíclicos heteroaromáticos son sistemas de anillos donde ambos anillos en el sistema son aromáticos. Los anillos bicíclicos heteroaromáticos contienen desde 8 hasta 12 átomos miembros, preferiblemente 9 ó 10 en el anillo. Los anillos heteroaromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos con desde 1 hasta 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de ellos. Los sustituyentes preferidos incluyen halo, haloalquilo y fenilo. Los anillos heteroaromáticos monocíclicos preferidos incluyen tienilo, tiazolo, purinilo, pirimidilo, piridilo, y furanilo. Los anillos heteroaromáticos monocíclicos más preferidos incluyen tienilo, furanilo y piridilo. El anillo heteroaromático monocíclico más preferido es tienilo. Los anillos bicíclicos heteroaromáticos preferidos incluyen benzo[β]tiazolilo, benzo[β]tiofenilo y benzoxazolilo.

"Heteroátomo" es un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los grupos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos.

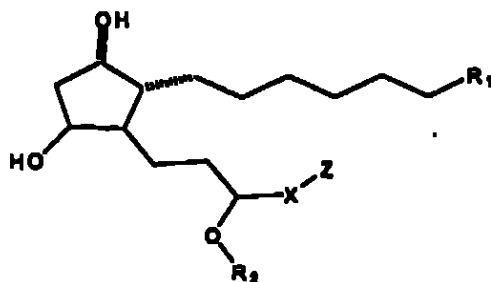
"Anillo alifático heterocíclico" es un anillo saturado o no saturado que contiene carbono y desde 1 hasta 4 heteroátomos en el anillo, donde no hay dos heteroátomos que sean adyacentes en el anillo y ningún carbón en el anillo que tenga un heteroátomo unido a él también tenga un grupo hidroxilo, amino o tiol unido a él. Los anillos alifáticos heterocíclicos no son aromáticos. Los anillos alifáticos heterocíclicos son monocíclicos. Los anillos alifáticos heterocíclicos contienen desde

4 hasta 10 átomos miembros (carbono y heteroátomos), preferiblemente desde 4 hasta 7 y mucho más preferiblemente desde 5 hasta 6 en el anillo. Los anillos alifáticos heterocíclicos pueden ser no sustituidos o sustituidos con desde 1 hasta 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes del anillo alifático heterocíclico preferidos incluyen: halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de ellos. Los sustituyentes más preferidos incluyen halo y haloalquilo. Los anillos alifáticos heterocíclicos preferidos incluyen piperzilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y piperdilo.

"Fenilo" es un anillo aromático monocíclico el cual puede o puede no ser sustituido con desde 1 hasta 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser fusionados pero no puenteados y pueden ser sustituidos en las posiciones *orto*, *meta* o *para* del anillo fenilo o cualquier combinación de ellos. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi, o cualquier combinación de ellos. Los sustituyentes preferidos en el anillo fenilo incluyen halo y haloalquilo. El sustituyente más preferido es halo. El patrón de sustitución preferido en el anillo fenilo es *orto* o *meta*. El patrón de sustitución más preferido en el anillo fenilo es *meta*.

Compuestos

La materia del invento involucra compuestos que tienen la siguiente estructura:



Fórmula A

En la estructura anterior, R_1 es CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_3 , CH_2OH , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_4$ ó tetrazol; donde R_3 es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático o anillo heteroaromático monocíclico; y R_4 es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático monocíclico o anillo aromático monocíclico. Los R_3 preferidos son metilo, etilo e isopropilo. Los R_1 preferidos son CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_3 , $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_4$ y tetrazol. Los R_1 más preferidos son CO_2H , CO_2R_3 .

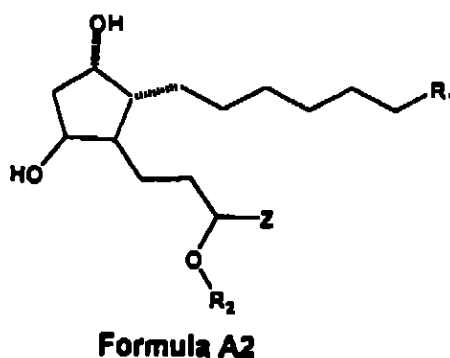
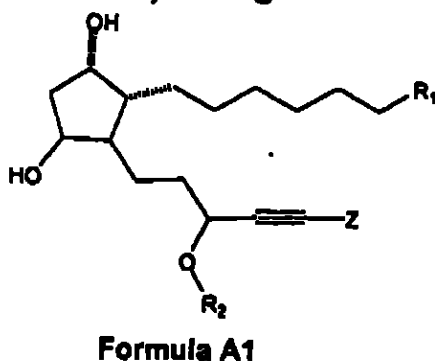
En la estructura anterior, R_2 es H o alquilo inferior. El R_2 más preferido es H.

En la estructura anterior, X es $\text{C}=\text{C}$ o un enlace covalente.

En la estructura anterior Z es un anillo aromático o un anillo heteroaromático a condición que cuando Z sea un anillo heteroaromático y X sea un enlace covalente, Z esté unida a C₁₅ mediante un átomo de carbono miembro. Cuando X es C=C, el Z preferido es un anillo aromático monocíclico. Cuando X es C=C el Z más preferido es furanilo, tienilo y fenilo. Cuando X es un enlace covalente, el Z preferido es un anillo heteroaromático bicíclico.

El invento también incluye isómeros ópticos, diastereómeros y nantiómeros de la estructura anterior. Así, en todos los estereocentros donde la estereoquímica no está definida (C₁₁, C₁₂ y C₁₅), también los epímeros están representados. La estereoquímica preferida en todos los tales estereocentros de los compuestos del invento imita a aquellos PGF_{2α} de ocurrencia natural.

Como puede ser fácilmente visto a partir de la descripción anterior, el invento puede ser ubicado en dos subgéneros basado en el grupo funcional "X". La Fórmula A1 (X es C=C) y la Fórmula A2 (X es un enlace covalente) enseguida ilustran estos dos subgéneros:



Se ha descubierto que los nuevos análogos de PGF materia d l invento son útiles para el tratamiento de desordenes en los huesos, especialmente aquellos que requieren un incremento significativo en la masa ósea, volumen óseo o resistencia ósea. Sorprendentemente los compuestos materia del invento se ha encontrado que proveen las siguientes ventajas sobre terapias conocidas para los desorden s óseos: (1) Un incremento del miembro trabecular a través de la formación de nuevos trabéculos; (2) Un incremento en la masa ósea y del volumen óseo al tiempo que se mantiene una rata de cambio ósea normal; y/o (3) Un incremento en la formación ósea en la superficie endoósea sin incrementar la porosidad cortical.

Con el fin de determinar y comprobar la actividad farmacológica, se han llevado a cabo pruebas de los compuestos materia del invento en animales usando varios ensayos conocidos para aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo la actividad ósea de los compuestos materia, puede ser convenientemente demostrada usando un ensayo diseñado para probar la capacidad de los compuestos materia del invento para incrementar el volumen óseo, la masa o la densidad. Un ejemplo d tales ensayos es el ensayo de ratas ovariectomizadas.

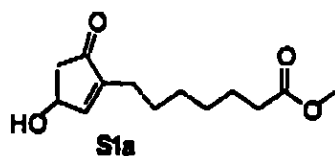
En el ensayo de ratas ovariectomizadas, ratas de seis meses de edad son ovariectomizadas, envejecidas por dos meses y luego se les dosifica una vez al día subcutáneamente con un compuesto d prueba. A la terminación del estudio, la masa ósea y/o la densidad puede ser medida mediante absorptometría de rayos X de energía dual (DXA) o tomografía periférica cuantitativa computada (pQCT) o por

tomografía micro computada (mCT). Alternativamente histomorfometría estática o dinámica puede ser usada para medir el incremento en el volumen o formación ósea.

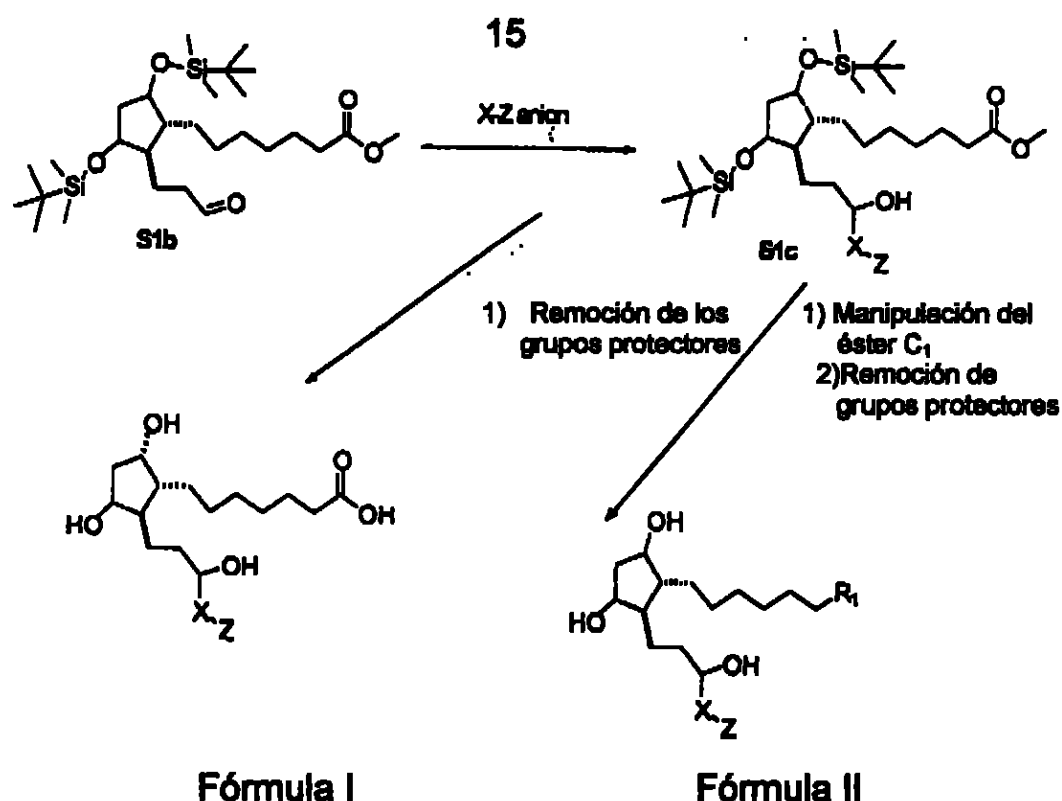
La actividad farmacológica en glaucoma puede ser demostrada usando ensayos diseñados para probar la capacidad de los compuestos materia del invento para disminuir la presión intraocular. Ejemplos de tales ensayos están descritos en la siguiente referencia incorporada aquí: "Derivatives of 17-Phenil-18,19,20-trinorprostaglandin $F_{2\alpha}$ Isopropil Ester: Potential Antiglaucoma Agents" (Derivados de 17-fenil-18,19,20-trinorprostaglandin $F_{2\alpha}$ Ester Isopropilo: Agentes Potenciales Antiglaucoma) de C. Liljebris, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz y U. Hacksell, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 38 No. 2 (1995), págs. 289-304.

Los compuestos útiles en la materia del invento pueden ser hechos mediante el uso síntesis orgánica convencional. Una síntesis particularmente preferida es el siguiente esquema general de reacción:

Esquema 1



- | | |
|----|---|
| 1) | Alcohol Protector |
| 2) | Adición Conjugada |
| 3) | Reduce Acetona, Protege el alcohol resultante |
| 4) | Descompone alqueno en aldehído |



En el Esquema 1, R₁, R₂, X y Z están definidos como antes. El metil 7[3-(R)-hidroxi-5-oxo-1-ciclopent-1-ilo]heptanoato (S1a) representado como material de inicio para el Esquema 1 está disponible comercialmente (producida por Sumitomo Chemical o Cayman Chemical).

El alcohol C₁₁ de metilo 7[3-(R)-hidroxi-5-oxo-1-ciclopent-1-ilo] heptanoato (S1a) está protegido con un grupo protector apropiado. El grupo protector más preferido es un grupo sililo. En el Esquema 1 anterior, el metilo 7[3-(R)-hidroxi-5-oxo-1-ciclopent-1-ilo] heptanoato (S1a) es reaccionado con un agente de sililación y una base en solvente que permitirá que suceda la sililación. Los agentes de sililación preferidos incluyen cloruro de tert-butildimetilsililo y trifluorometanosulfonato de tert-butildimetilsililo. El agente de sililación

más preferido es el trifluorometanosulfonato de tert-butildimetilsililo. Las bases preferidas incluyen trietilamina, trimetilamina y 2,6-lutidina. Las bases más preferidas incluyen trietilamina y 2,6-lutidina. La base más preferida es 2,6-lutidina. Los solventes preferidos incluyen solventes halocarbono con diclorometano siendo el solvente más preferido. La reacción se permite que proceda a una temperatura preferiblemente entre -100°C y 100°C , más preferiblemente entre -80°C y 80°C y mas preferiblemente entre -70°C y 23°C .

El compuesto resultante silatado es aislado por métodos conocidos por aquellos de experticia ordinaria en la técnica. Tales métodos incluyen pero no están limitados a extracción, evaporación por solvente, destilación y cristalización. Preferiblemente, el éter sililo es purificado después del aislamiento mediante destilación bajo vacío.

El compuesto sililado es luego reaccionado con el cuprato generado a través de la formación de Grignard del bromuro de alqueno apropiado como está revelado por ejemplo en las siguientes referencias: "The Chemistry of Carbanions : A Convenient Precursor for the Generation of Lithium Organocuprates" (La Química de los Carbaniones : Un Precursor Conveniente para la Generación de Organocupratos de Litio) de H.O. House y otros en J. Org. Chem. Vol. 40 (1975) pags. 1460-69 ; y "Zinc and Copper Carbenoids as Efficient and Selective a'/d' Multicoupling Reagents" (Carbenoides de Cinc y Cobre como Eficientes y Selectivos a'/d' Reagentes de Multiacople) de P. Knochel y otros en J. Amer. Chem. Soc. Vol. 111 (1989) págs. 6474-76. Los bromuros de alqueno preferidos incluyen 4-bromo-1-buteno, 4-bromo-

1-butino, 4-bromo-2-metil-1-buteno y 4-bromo-2-etil-1-buteno. El bromuro de alqueno más preferido es el 4-bromo-1-buteno. Los solventes preferidos incluyen solventes de éter, de los cuales el éter dietilo y el tetrahidrofurano son los preferidos. El solvente más preferido es el tetrahidrofurano. El reagente Grignard se deja formar a una temperatura entre 100°C y 23°C , más preferiblemente entre 85°C y 30°C y mucho más preferiblemente entre 75°C y 65°C . El tiempo de reacción es preferiblemente entre 1 hora y 6 horas, con un tiempo de reacción más preferido entre 2 horas y 5 horas y mucho más preferido tiempo de reacción entre 3 horas y 4 horas.

Una vez se ha formado el reagente Grignard, el cuprato es generad a partir de especies de alqueno de magnesio. El rango de temperatura para la formación de cuprato es entre -100°C y 0°C . El rango de temperatura preferido es entre -80°C y -20°C . El rango de temperatura mucho más preferido es entre -75°C y -50°C . El tiempo de reacción preferido es entre 30 minutos y 6 horas. El tiempo de reacción más preferido es entre 45 minutos y 3 horas. En tiempo de reacción mucho más preferido es entre 1 hora y 1.5 horas.

El alqueno así formado es aislado por medio de métodos conocidos para uno de ordinaria experticia en la técnica. Tales métodos incluyen pero sin estar limitados a extracción, evaporación por solvente, destilación y cristalización. Preferiblemente, el alqueno es purificado mediante cromatografía instantánea sobre sílice gel (Merck, 230-400 mesh) usando 10% EtOAc/hexanos como eluyente. El alqueno es luego reaccionado con un agente reductor hídrido y un solvente polar

prótico para dar l alcohol C₉. Los ag ntes reductores preferidos incluyen litio aluminio hídrido, sodio borohídrido y L-selectride. Los agentes más preferido incluyen sodio borohídrido y L-selectride. El agente reductor más preferido sodio borohídrido. Los solventes preferidos incluyen metanol. etanol y butanol. El solvente más preferido es el metanol. La reducción es llevada cabo a una temperatura entre -100°C y 23°C. El rango de temperatura preferido es entre -60°C y 0°C. El rango mucho más preferido de temperatura es entre -45°C y -20°C.

El alcohol resultante es aislado por medio de métodos conocidos para uno de experticia ordinaria en la técnica. Tales métodos incluyen pero sin estar limitados a extracción, evaporación por solvente, destilación y cristalización. Preferiblemente, el alcohol es purificado mediante cromatografía instantánea sobre sílice gel (Merck, 230-400 mesh) usando 20% EtOAc/hexanos como eluente.

El alcohol resultante puede ser protegido como se describió previamente aquí. Los agentes de sililación preferidos en este caso, incluyen también el cloruro de tert-butildimetilsililo y trifluorometanosulfonato de tert-butildimetilsililo. El agente de sililación más preferido es el trifluorometanosulfonato de tert-butildimetilsililo. Las bases preferidas incluyen trietilamina, trimetilamina y 2,6-lutidina. Las bases más preferidas incluyen trietilamina y 2,6-lutidina. La base más preferida es 2,6—lutidina. Los solventes preferidos incluyen solventes halocarbono con diclorometano siendo el solvente más preferido. La reacción se permite que proceda a una temperatura

preferiblemente entre -100°C y 100°C , más preferiblemente entre -80°C y 80°C y mas preferiblemente entre -70°C y 23°C .

El compuesto resultante sililado es aislado por métodos conocidos por aquellos de experticia ordinaria en la técnica. Tales métodos incluyen pero no están limitados a extracción, evaporación por solvente, destilación y cristalización. Preferiblemente, el éter sililo es purificado después del aislamiento mediante destilación bajo vacío.

El protegido o alcohol es luego tratado con una forma de osmio y periodato sódico en un solvente en el cual ambos sean solubles. Las formas preferidas de osmio incluyen el tetraóxido de osmio y el osmato potásico. Los sistemas de solventes preferidos incluyen mezclas 1:1 de ácido acético y agua y mezclas 1:1:2 de agua, ácido acético y THF. El resultado de este tratamiento es el aldehído S1b.

El compuesto S1b es aislado por medio de métodos conocidos para uno de experticia ordinaria en la técnica. Tales métodos incluyen pero sin estar limitados a extracción, evaporación por solvente, destilación y cristalización. Preferiblemente, el S1b es purificado mediante cromatografía instantánea sobre sílice gel (Merck, 230-400 mesh) usando 20% EtOAc/hexanos como eluyente.

El aldehído intermedio clave representado como S1b puede ser reaccionado con una variedad de nucleófilos de carbono no saturados para dar los derivados protegidos C_9 y C_{11} 13,14-dihidro-16-tetranor prostaglandina $\text{F1}\alpha$ representados como S1c.

Con los nucleófilos de alquileo la reacción es llevada a cabo preferiblemente entre -80°C y 0°C , más preferiblemente entre -80°C y -20°C y mucho más preferiblemente entre -80°C y -40°C . Las bases preferidas para la reacción incluyen litio *n*-butilo, litio *s*-butilo, litio *t*-butilo y litio diisopropilo amida (LDA). Los solventes preferidos para la reacción son solventes de éter. Los solventes preferidos incluyen éter dietilo y tetrahidrofurano. El solvente más preferido es tetrahidrofurano. Con los nucleófilos heterocíclicos, los solventes preferidos incluyen solventes de éteres. Los solventes de éter más preferidos incluyen éter dietilo, éter dibutilo y tetrahidrofurano. El solvente de éter más preferido es el tetrahidrofurano.

Los compuestos resultantes representados como S1c pueden ser luego desprotegidos usando técnicas conocidas para uno de experto en la técnica y aislados produciendo los derivados 13,14-dihidro-15-sustituido-15-pentano prostaglandina F1 α representados por medio de la Fórmula I. Los compuestos representados por medio de la Fórmula I son ejemplificados en los Ejemplos 1 al 43.

Los compuestos representados por la Fórmula II pueden ser hechos directamente a partir de los derivados protegidos C₉ y C₁₁ 13,14-dihidro-16-tetranor prostaglandina F1 α representados como S1c por medio de métodos conocidos para uno de experto en la técnica. Por ejemplo, la condensación de ésteres de metilo de S1c con aminas o hidroxilamina produce los compuestos representados por la Fórmula II. Los compuestos representados por la Fórmula II están ejemplificados en los Ejemplos 44 al 47. Estos compuestos son

aislados por métodos conocidos para uno de xpericia ordinaria en la técnica. Tales métodos incluyen pero no están limitados a extracción, vaporación por solventes, destilación y cristalización.

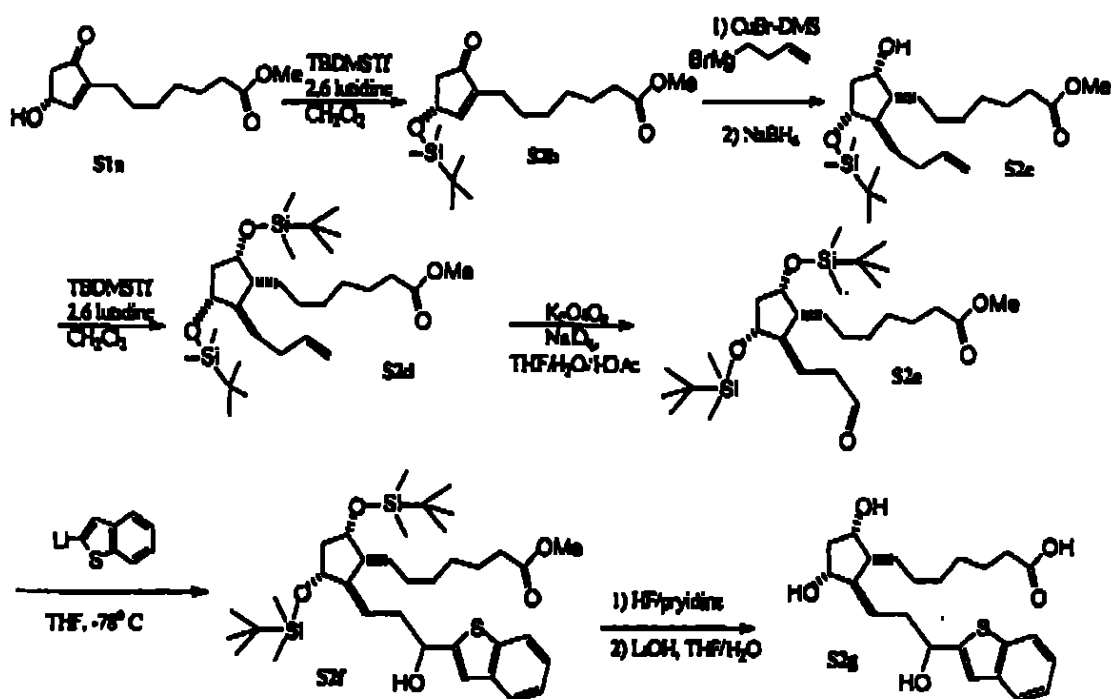
Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los compuestos, composiciones y usos del presente invento.

Ejemplos

Los compuestos son analizados usando Análisis Elemental ^1H y ^{13}C NMR, espectro de masa, espectro de masa de alta resolución y/o espectro IR según sea lo apropiado.

Típicamente son usados solventes inertes, preferiblemente en forma seca. Por ejemplo el tetrahidrofurano (THF) es destilado a partir de sodio y benzofenona, la diisopropilamina es destilada a partir de hidruro cálcico y todos los otros solventes son adquiridos en el grado apropiado. La cromatografía es ejecutada sobre sílice gel (70-230 mesh ; Aldrich) ó (230-400 mesh ; Merck) según sea lo apropiado. El análisis de cromatografía de capa es ejecutado sobre placas de sílice gel montadas sobre vidrio (200-300 mesh ; J.T. Baker) y visualizado usando luz uv , 5% ácido fosfomolibdico en EtOH o molibdato de amonio/sulfato cárrico en H_2SO_4 10% acuoso.

Ejemplo 1

Preparación de 13,14-dihidro-15-(tianaftil)pentanor prostaglandina $F_{1\alpha}$ 

a. Metilo 7-(2-oxo-4-(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)

ciclopent-1-enil) heptanoato S2b : A una solución de Metilo-7-[3-(R)-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenteno-1-ilo]heptanoato S2a (1 equiv.) en CH_2Cl_2 a -78°C es adicionada lutidina 2,6 (1.3 equiv.) gota a gota por 15 minutos. La solución es mantenida a -78°C y se le adiciona TBDMS Trifilato (1.2 equiv.) en CH_2Cl_2 gota a gota p r 15 minutos. La reacción

es calentada gradualmente hasta temperatura de habitación y agitada por 15 horas a temperatura de habitación. HCl acuoso al 10% es adicionado y las capas son separadas. La capa de agua es extraída con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas son combinadas. La capa orgánica es lavada con salmuera, secada (Na_2SO_4) y concentrada. El residuo es destilado bajo vacío (10 mm Hg) para dar el éter sililo S2b.

b. Metilo 7-(5-but-3-enilo-2-hidroxi-4-(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentil) heptanoato S2c: A una lechada de polvo de MgO (2 equiv.) en THF a temperatura de habitación es adicionado un cristal de yodo (I_2 catalítico) y 1-bromobuteno (2 equiv.) gota a gota por 10 minutos. La reacción es exotérmica mientras la adición continúa. Después que se completa la adición la reacción es refluída por 3 horas y enfriada hasta temperatura de habitación. El Grignard es diluido con THF y es adicionado a través de una cánula a un matraz de tres cuellos equipado con agitación mecánica y es cargado con CuBr.DMS (2 equiv.) en una solución 1 :1 de THF/DMS a -78°C . Después de la adición del reagente Grignard (≈ 20 minutos), la reacción es agitada por 1 hora a -78°C . En este punto el color de la reacción es rojo oscuro. Una solución de acetona S2b (1 equiv.) en THF es adicionada luego gota a gota por 25 minutos. La reacción es agitada a -78°C por 15 minutos y luego se deja calentar lentamente hasta temperatura de habitación por 2 horas. La reacción es apagada con NH_4Cl acuoso y el exceso de DMS se deja evaporar por toda la noche. La reacción es dividida entre salmuera y CH_2Cl_2 y las capas son separadas. La capa acuosa es extraída con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas son combinadas y secadas (Na_2SO_4). El solvente es retirado en vacío y el residuo

cromatografiado sobre SiO₂ (10% hexano/EtOAc) para dar el precursor acetona para S2c.

El precursor acetona para S2c (1 equiv.) es disuelto en MeOH y enfriado a -40°C. Sodio borohidrido (0.9 equiv.) es adicionado en porciones por 10 minutos. Después que la adición está completa la reacción es agitada a -40°C por 13 horas y luego a -78°C por 12 horas. La reacción es apagada con agua, dividida entre salmuera y CH₂Cl₂ y las capas separadas. La capa acuosa es extraída con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas y secadas (Na₂SO₄). El solvente es retirado en vacío y el residuo es cromatografiado sobre SiO₂ (30% EtOAc/hexanos) para dar el alcohol S2c.

c. **Metilo 7-(5-but-3-enil-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentilo) heptanoato S2d** : El alcohol S2c (1 equiv.) es disuelto en CH₂Cl₂ y enfriado hasta 0°C y adicionada 2,6-lutidina (1.3 equiv.) gota a gota por 15 minutos. La solución es mantenida a -78 y es adicionado TBDMS Trifilato (1.2 equiv.) en CH₂Cl₂ gota a gota por 15 minutos. La reacción es calentada gradualmente hasta temperatura de habitación y agitada a temperatura de habitación por 15 horas. HCl acuoso al 10% es adicionado y las capas son separadas. La capa de agua es extraída con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas son combinadas. La capa orgánica es lavada con salmuera, secada (Na₂SO₄) y concentrada. El residuo es cromatografiado sobre SiO₂ (10% EtOAc en hexanos) para dar el éter de sililo S2d.

d. Metil 7-(5-(3-oxopropanil)-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentilo) heptanoato S2e: En un matraz de 50 ml de fondo redondeado, son adicionados periodato sódico (2 equiv.) y 10 ml de agua. Este es agitado hasta que el periodato esté completamente disuelto. Luego una proporción igual de ácido acético glacial es adicionado, seguido de dos porciones de tetrahidrofuran. Finalmente, un pequeño porcentaje de moles de osmato potásico es adicionado, seguido del alqueno S2d (1 equiv.). La reacción es agitada a temperatura de habitación bajo nitrógeno con TLC siendo usado para monitorear la reacción. La reacción es apagada con salmuera y extraída con acetato de etilo y hexanos en una relación 4:1. La capa orgánica es lavada con salmuera para neutralizar el pH, secada sobre sulfato sódico y concentrada. Después de cromatografía de columna (7:3, hexano: acetato de etilo) se obtiene S2e.

e. Metilo 7-(5-(3-hidroxi-3-tianaftilo-propanilo)-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silaproxil) ciclopentil) heptanoato S2f: El aldehído S2 es disuelto en unos pocos ml de THF seco y adicionado gota a gota a una solución de anión de litio de tianaftileno a -78°C (preparada por medio de combinar litio *n*-butilo y tianaftileno a -78°C) en un matraz de fondo redondeado de 50 ml. Este es agitado hasta que la reacción ha cesado de progresar como se evidencia mediante TLC. Luego la reacción es apagada a -78°C con una solución saturada de cloruro de amonio y es extraída con acetato de etilo y hexanos en una relación de 4:1. La capa orgánica es lavada con salmuera hasta un pH neutro,

secada sobre sulfato sódico y concentrada. Después de cromatografía de columna (7:3, hexano: acetato de etilo) se obtiene S2e.

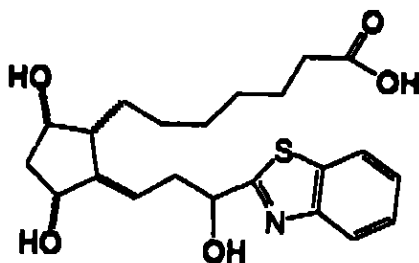
f. Metilo 13,14-dihidro-15-(tianaftilo)-15-pentanor prostaglandina F1 α (S2g): A un pequeño matraz de fondo redondeado son adicionados éster de metilo S2f y 3 ml de CH₃CN y 0.1 ml de HF/Piridina (0.1 mmol, 1 equiv.) mientras el matraz es calentado desde 0°C hasta temperatura de habitación. Después de tres horas a 21°C, la reacción es apagada con NaCl acuoso saturado. La capa acuosa es extraída tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas son combinadas y lavadas tres veces con HCl 1N, salmuera y secadas (Na₂SO₄). Después de la cromatografía de columna (7:3, hexano: acetato de etilo) un aceite claro es obtenido. Este aceite es adicionado a unos pocos ml de una solución 3:1 de THF:agua y el matraz es enfriado a 0°C. Una cantidad adicional de hidróxido de litio (2.5 equiv.) es adicionada, el baño de hielo es retirado y la reacción es agitada a temperatura de habitación de un día para otro. Son adicionados cloruro de metileno y ácido cítrico saturado a la mezcla de reacción, la capa acuosa es lavada tres veces con cloruro de metileno, las capas orgánicas son combinadas y lavadas con salmuera, secadas (Na₂SO₄), concentradas *en vacío* y el residuo es cromatografiado (cloruro de metileno, metanol, ácido acético, 9.6, 0.4, 0.015) para dar S2g.

Ejemplos 2 al 22

Los Ejemplos 2 al 22 son preparados usando substancialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 1, substituyendo los materiales de inicio apropiados. El artesano experto puede cambiar temperatura, presión, atmósfera, solventes del orden de reacción según sea apropiado. Adicionalmente, el artesano experto puede usar grupos protectores para bloquear reacciones secundarias o incrementar el rendimiento según sea lo apropiado. Todas tales modificaciones pueden fácilmente ser llevadas a cabo por el artesano experto en la técnica de la química orgánica y de esta forma están dentro del alcance del invento.

Ejemplo 2

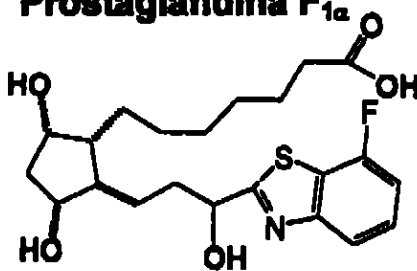
13,14-dihidro-15-(2-benzotiazoli)-15-pentanor Prostaglandina F_{1α}

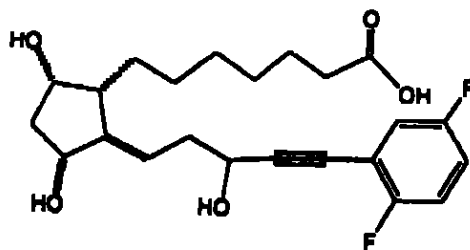
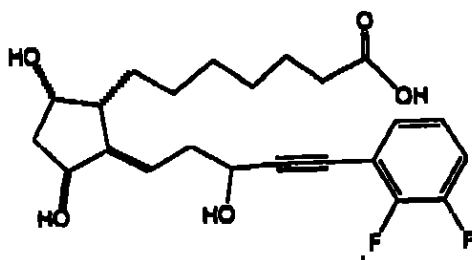
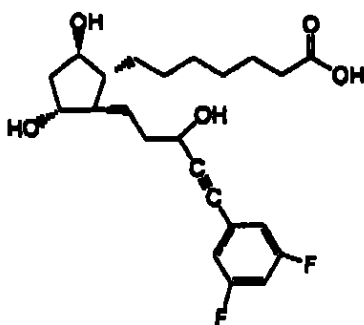


Ejemplo 3

13,14-dihidro-15-(7-fluorobenzotiazoli)-15-pentanor

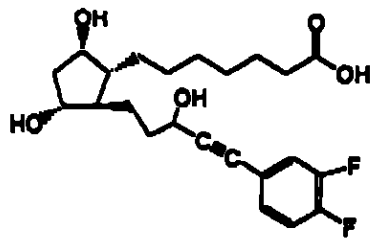
Prostaglandina F_{1α}



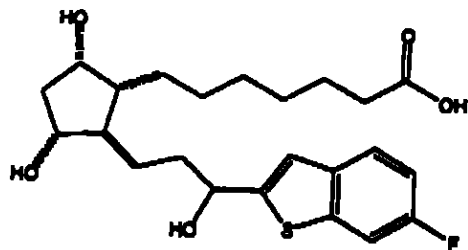
Ejempl 4**13,14-dihidro-16-inilo-17-(2,5-difluorofenilo)-17-trinor****Prostaglandina F_{1α}****Ejemplo 5****13,14-dihidro-16-inilo-17-(2,3-difluorofenilo)-17-trinor****Prostaglandina F_{1α}****Ejemplo 6****13,14-dihidro-16-inilo-17-(3,5-difluorofenilo)-17-trinor****Prostaglandina F_{1α}**

Ejempl 7

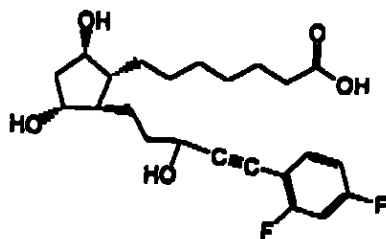
13,14-dihidro-16-inilo-17-(3,4-difluorofenilo)-17-trinor
Prostaglandina F_{1α}

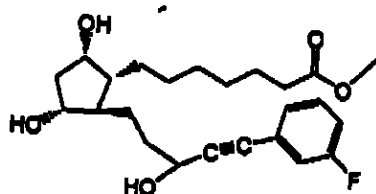
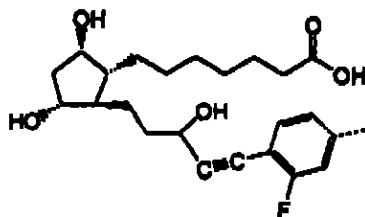
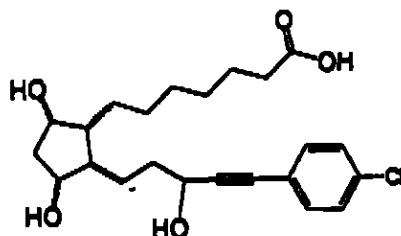
**Ejemplo 8**

13,14-dihidro-15-(6-fluorotianaftilo)-15-pentanor Prostaglandina
F_{1α}

**Ejemplo 9**

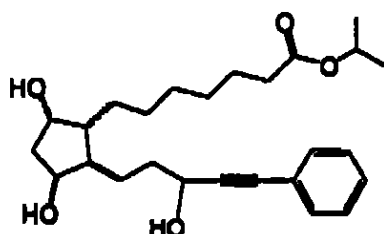
13,14-dihidro-16-inilo-17-(2,4-difluorofenilo)-17-trinor
Prostaglandina F_{1α}



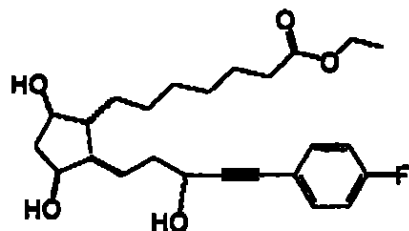
Ejempl 10**13,14-dihidro-16-inilo-17-(3-fluorofenilo)-17-trinor Prostaglandina****F_{1α} éster de metilo****Ejemplo 11****13,14-dihidro-16-inilo-17-(2-fluor-4-metilfenilo)-17-trinor****Prostaglandina F_{1α}****Ejemplo 12****13,14-dihidro-16-inilo-17-(4-clorofenilo)-17-trinor Prostaglandina****F_{1α}**

Ejempl 13

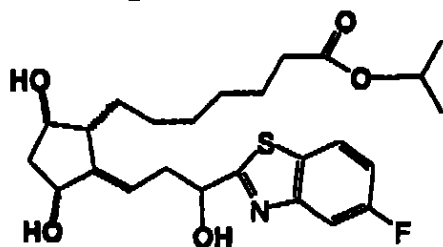
13,14-dihidro-16-inilo-17-fenilo-17-trinor Prostaglandina $F_{1\alpha}$ éster isopropilo

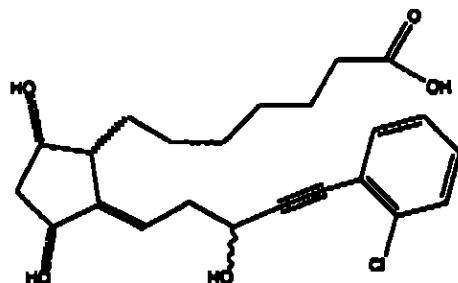
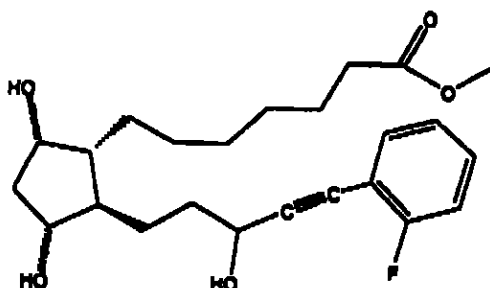
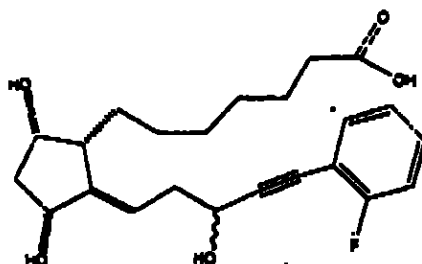
**Ejemplo 14**

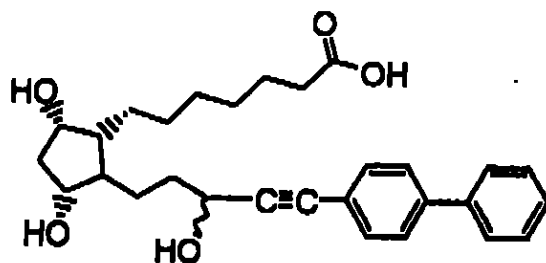
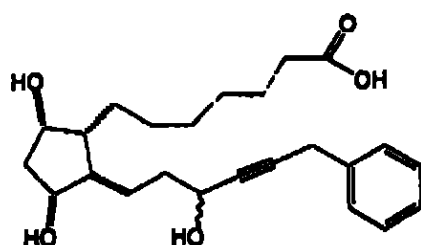
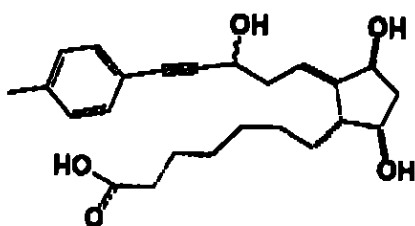
13,14-dihidro-16-inilo-17-(4-fluorofenilo)-17-trinor Prostaglandina $F_{1\alpha}$ éster etilo

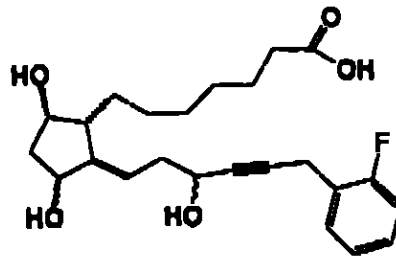
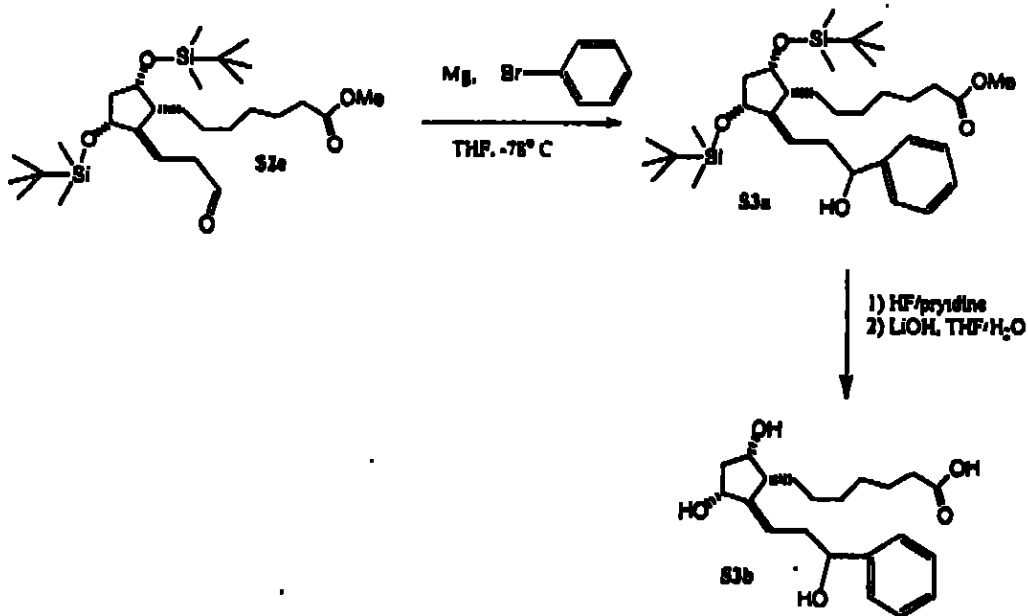
**Ejemplo 15**

13,14-dihidro-15-(5-fluorobenzotiazolilo)-15-pentanor Prostaglandina $F_{1\alpha}$ éster isopropilo



Ejempl 16**13,14-dihidro-16-inilo-17-(2-clorofenilo)-17-trinor Prostaglandina****F_{1α}****Ejemplo 17****13,14-dihidro-16-inilo-17-(2-fluorofenilo)-17-trinor Prostaglandina****F_{1α} éster metilo****Ejemplo 18****13,14-dihidro-16-inilo-17-(2-fluorofenilo)-17-trinor Prostaglandina****F_{1α}**

Ejemplo 19**13,14-dihidro-16-inilo-17-(4-fenilfenilo)-17-trinor Prostaglandina****F_{1α}****Ejemplo 20****13,14-dihidro-16-inilo-18-fenilo-18-dinor Prostaglandina F_{1α}****Ejemplo 21****13,14-dihidro-16-inilo-17-(4-metilfenilo)-17-trinor Prostaglandina****F_{1α}**

Ejempl 22**13,14-dihidro-16-inilo-18-(2-fluorofenilo)-18-dinor Prostaglandina****F_{1α}****Ejemplo 23****Preparación de 13,14-dihidro-15-fenilo-15-pentanor****Prostaglandina F_{1α}:**

a. Metilo 7-(5-(3-hidroxi-3-fenil-propanil)-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silaproxi) ciclopentil) heptanoato S3a: El aldehído S2e del Ejemplo 1 es disuelto en unos pocos ml d THF seco y adicionado gota a gota

a una solución de especies Grignard a -78°C (preparada por medio de combinar magnesio y bromobenceno 0°C) en un matraz de fondo redondeado de 50 ml. Este es agitado hasta que la reacción ha cesado de progresar como se evidencia mediante TLC. Luego la reacción es apagada a -78°C con una solución saturada de cloruro de amonio y es extraída con acetato de etilo y hexanos en una relación de 4:1. La capa orgánica es lavada con salmuera hasta un pH neutro, secada sobre sulfato sódico y concentrada. Después de cromatografía de columna (7:3, hexano: acetato de etilo) se obtiene S3a.

b. 13,14-dihidro-15-fenil-15-pentanor prostaglandina F1 α (S3b): A un pequeño matraz de fondo redondeado son adicionados éster de metilo S3a y 3 ml de CH_3CN y 0.1 ml de HF/Piridina (0.1 mmol, 1 equiv.) mientras el matraz es calentado desde 0°C hasta temperatura de habitación. Después de tres horas a 21°C , la reacción es apagada con NaCl acuoso saturado. La capa acuosa es extraída tres veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas son combinadas y lavadas tres veces con HCl 1N, salmuera y secadas (Na_2SO_4). Después de la cromatografía de columna (97:3, diclorometano: metanol) un aceite claro es obtenido. Este aceite es adicionado a unos pocos ml de una solución 3:1 de THF:agua y el matraz es enfriado a 0°C . Una cantidad adicional de hidróxido de litio (2.5 equiv.) es adicionada, el baño de hielo es retirado y la reacción es agitada a temperatura de habitación de un día para otro. Son adicionados cloruro de metileno y ácido cítrico saturado a la mezcla de reacción, la capa acuosa es lavada tres veces con cloruro de metileno, las capas orgánicas son

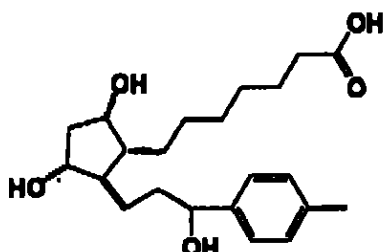
combinadas y lavadas con salmuera, secadas (Na_2SO_4), concentradas *in vacuo* y el residuo es cromatografiado (cloruro de metileno, metanol, ácido acético, 9.6, 0.4, 0.015) para dar S3b.

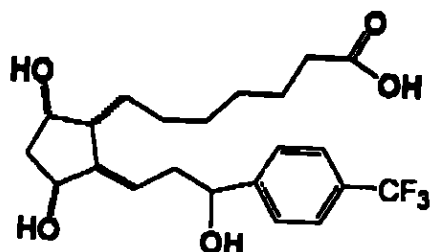
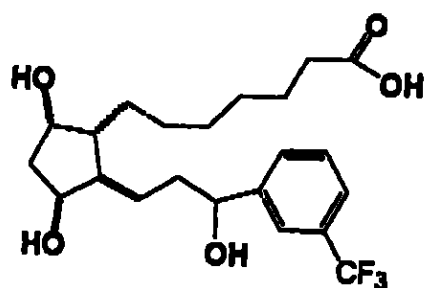
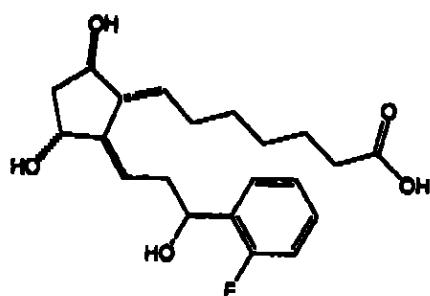
Ejemplos 24 al 35

Los Ejemplos 24 al 35 son preparados usando substancialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 23, substituyendo los materiales de inicio apropiados. El artesano experto puede cambiar temperatura, presión, atmósfera, solventes del orden de reacción según sea apropiado. Adicionalmente, el artesano experto puede usar grupos protectores para bloquear reacciones secundarias o incrementar el rendimiento según sea lo apropiado. Todas tales modificaciones pueden fácilmente ser llevadas a cabo por el artesano experto en la técnica de la química orgánica y de esta forma están dentro del alcance del invento.

Ejemplo 24

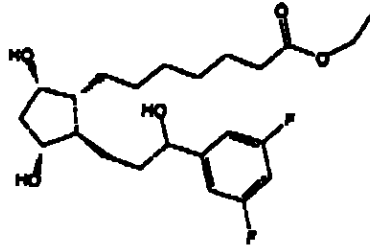
13,14-dihidro-15-(4-metilfenilo)-15-pentanor Prostaglandina $\text{F}_{1\alpha}$



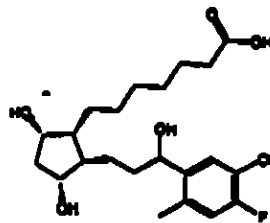
Ejempl 25**13,14-dihidro-15-(4-trifluorometilo)-15-pentanor Prostaglandina F_{1α}****Ejemplo 26****13,14-dihidro-15-(3-trifluorometilfenilo)-15-pentanor
Prostaglandina F_{1α}****Ejemplo 27****13,14-dihidro-15-(2-fluorofenilo)-15-pentanor Prostaglandina F_{1α}**

Ejempl 28

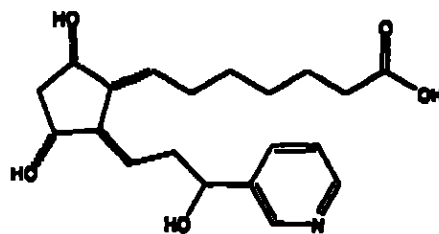
13,14-dihidro-15-(3,5-difluorofenilo)-15-pentanor Prostaglandina
F_{1α} éster etilo

**Ejemplo 29**

13,14-dihidro-15-(3-cloro-4-fluor-6-metilfenilo)-15-pentanor
Prostaglandina F_{1α}

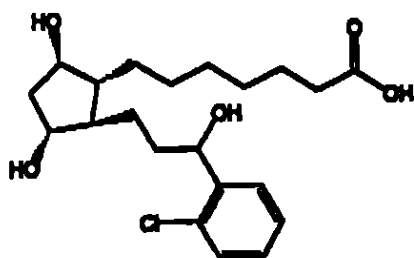
**Ejemplo 30**

13,14-dihidro-15-(3-piridinilo)-15-pentanor Prostaglandina F_{1α}



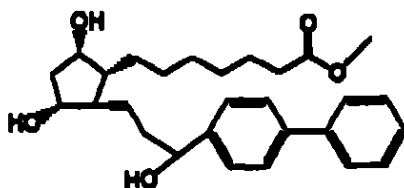
Ejempli 31

13,14-dihidro-15-(2-clorofenilo)-15-pentanor Prostaglandina F_{1α}



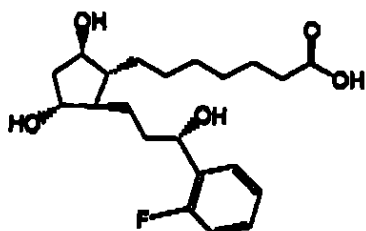
Ejemplo 32

13,14-dihidro-15-(4-fenilfenilo)-15-pentanor Prostaglandina F_{1α}



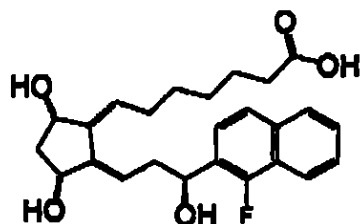
Ejemplo 33

13,14-dihidro-15-S-(2-fluorofenilo)-15-pentanor Prostaglandina F_{1α}



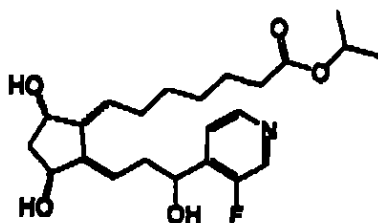
Ej mpl 34

13,14-dihidro-15-S-(2-fluoronaftilo)-15-pentanor Prostaglandina
F_{1α}



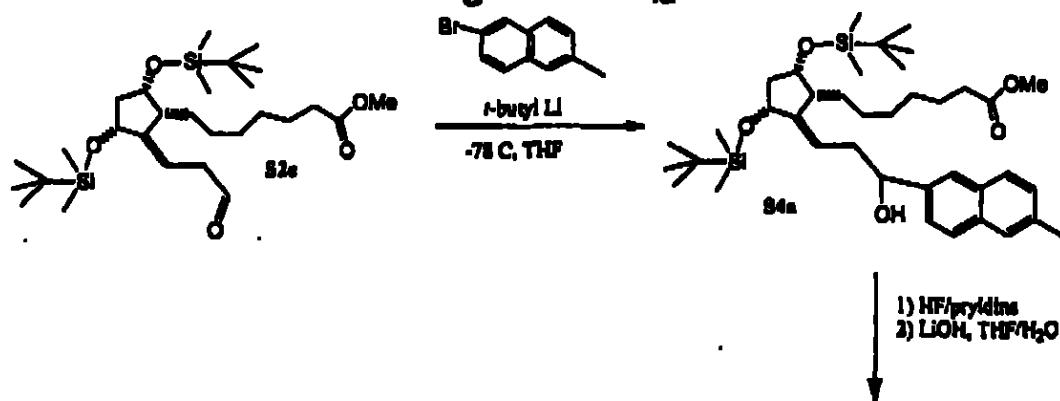
Ejemplo 35

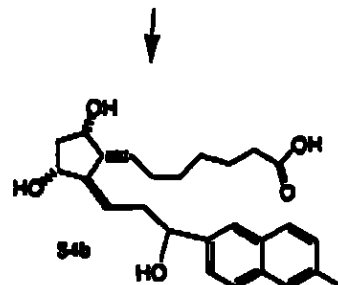
13,14-dihidro-15-(2-fluoro-4-pirídilo)-15-pentanor Prostaglandina
F_{1α} éster isopropilo



Ejemplo 36

Preparación de 13,14-dihidro-15-(6-metilnaft-2-ilo)-15-pentanor
Prostaglandina F_{1α}:





a. Metilo 7-(5-(3-hidroxi,(4-metil-2-naftilo)-propanilo)-2,4-di (1,1,2,2-tetrametil-1-silaproxí) ciclopentil) heptanoato S4a: El aldehído S2 del Ejemplo 1 es disuelto en unos pocos ml de THF seco y adicionado gota a gota a una solución de anión naftilo a -78°C (preparada por medio de litio t-butilo y el bromuro de naftilo a -78°C) en un matraz de fondo redondeado de 50 ml. Este es agitado hasta que la reacción ha cesado de progresar como se evidencia mediante TLC. Luego la reacción es apagada a -78°C con una solución saturada de cloruro de amonio y es extraída con acetato de etilo y hexanos en una relación de 4:1. La capa orgánica es lavada con salmuera hasta un pH neutro, secada sobre sulfato sódico y concentrada. Después de cromatografía de columna (7:3, hexano: acetato de etilo) se obtiene S4a.

b. 13,14-dihidro-16,17-dehidro-15-(6-metilo-2-naftilo)-15-pentanoic prostaglandina F1 α (S4b): A un pequeño matraz de fondo redondeado son adicionados éster de metilo S4a y 3 ml de CH_3CN y 0.1 ml de HF/Piridina (0.1 mmol, 1 equiv.) mientras el matraz es calentado desde 0°C hasta temperatura de habitación. Después de tres horas a 21°C , la reacción es apagada con NaCl acuoso saturado. La capa acuosa es extraída tres veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas son combinadas y lavadas tres veces con HCl 1N, salmuera y secadas (Na_2SO_4). Después de la cromatografía de columna (97:3,

diclorometano: metanol) un aceite claro es obtenido. Este aceite es adicionado a unos pocos ml de una solución 3:1 de THF:agua y el matraz es enfriado a 0°C. Una cantidad adicional de hidróxido de litio (2.5 equiv.) es adicionada, el baño de hielo es retirado y la reacción es agitada a temperatura de habitación de un día para otro. Son adicionados cloruro de metileno y ácido cítrico saturado a la mezcla de reacción, la capa acuosa es lavada tres veces con cloruro de metileno, las capas orgánicas son combinadas y lavadas con salmuera, secadas (Na_2SO_4), concentradas *en vacío* y el residuo es cromatografiado (cloruro de metileno, metanol, ácido acético, 9.6, 0.4, 0.015) para dar S4b.

Ejemplos 37 al 42

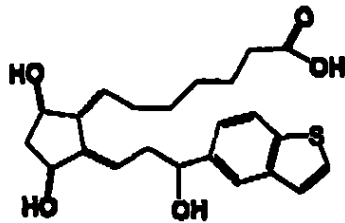
Los Ejemplos 37 al 42 son preparados usando substancialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 36, substituyendo los materiales de inicio apropiados. El artesano experto puede cambiar temperatura, presión, atmósfera, solventes del orden de reacción según sea apropiado. Adicionalmente, el artesano experto puede usar grupos protectores para bloquear reacciones secundarias o incrementar el rendimiento según sea lo apropiado. Todas tales modificaciones pueden fácilmente ser llevadas a cabo por el artesano experto en la técnica de la química orgánica y de esta forma están dentro del alcance del invento.

43.

Ejempl 37

13,14-dihidro-15-(benzo[b]tlofen-5-ilo)-15-pentanor prostaglandina

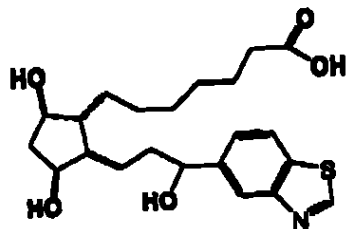
F_{1α}



Ejemplo 38

13,14-dihidro-15-(benzotiazol-5-ilo)-15-pentanor prostaglandina

F_{1α}

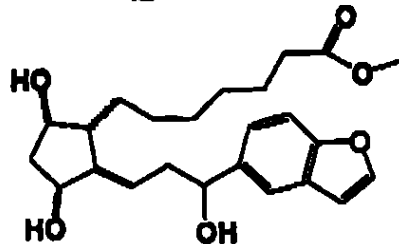


30

Ejemplo 39

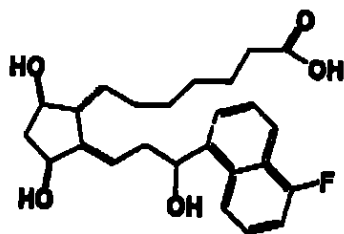
13,14-dihidro-15-(benzo[b]furan-5-ilo)-15-pentanor prostaglandina

F_{1α} éster metilo



Ejempl 40

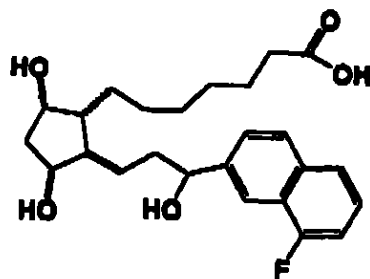
13,14-dihidro-15-(5-fluoronaftilo)-15-pentanor prostaglandina F_{1α}



Ejemplo 41

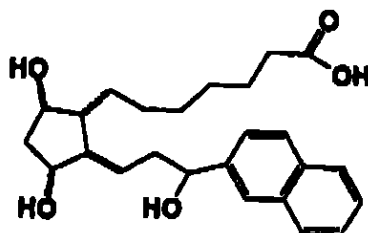
13,14-dihidro-15-(8-fluoro-2-naftilo)-15-pentanor prostaglandina

F_{1α}



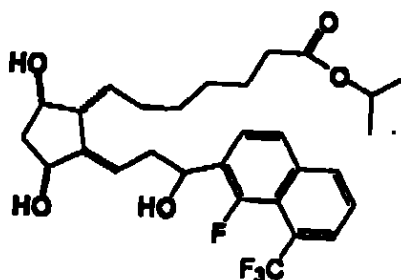
Ejemplo 42

**13,14-dihidro-15-(8-trifluorometilo-2-naftilo)-15-pentanor
prostaglandina F_{1α}**



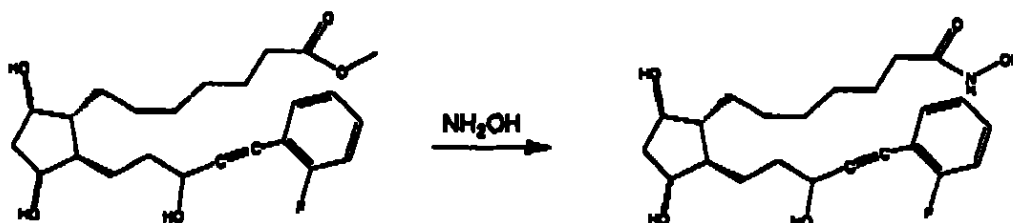
Ej mpl 43

**13,14-dihidro-15-(1-fluoro-3-trifluorometilo-2-naftilo)-15-pentanor
prostaglandina F_{1α} éster isopropilo**



Ejemplo 44

**Preparación de 13,14-dihidro-16-inilo-17-(2-fluorofenilo)-17-trinor
Prostaglandina F_{1α} ácido 1-hidroxámico**



En un matraz de 25 ml fondo redondeado secado a la llama, equipad con barra agitadora magnética es colocado 13,14-dihidro-16,17-didehidro-17-o-fluorofenilo trinor Prostaglandina F_{1α} éster metilo (Ejemplo 17) (1.0 equiv.) en metanol. A esta solución es adicionada hidroxilamina en metanol (1.25 equiv.). La solución es agitada por unos pocos minutos. La solución es tratada luego con 1N ácido hidrociorhídrico y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica es lavada con salmuera, secada sobre MgSO₄ anhidrido, filtrada y

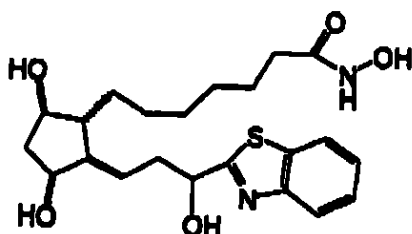
concentrada bajo presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía para dar 13,14-dihidro-16,17-didehidro-17-o-fluorofenilo trinor Prostaglandina F_{1α} ácido 1-hidroxámico.

Ejemplos 45 al 47

Los Ejemplos 45 al 47 son preparados usando substancialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 44, substituyendo los materiales de inicio apropiados. El artesano experto puede cambiar temperatura, presión, atmósfera, solventes del orden de reacción según sea apropiado. Adicionalmente, el artesano experto puede usar grupos protectores para bloquear reacciones secundarias o incrementar el rendimiento según sea lo apropiado. Todas tales modificaciones pueden fácilmente ser llevadas a cabo por el artesano experto en la técnica de la química orgánica y de esta forma están dentro del alcance del invento.

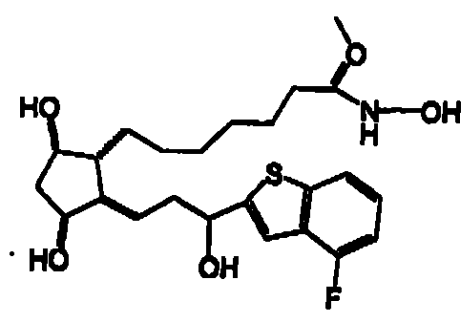
Ejemplo 45

**13,14-dihidro-15-(benzotiazolilo)-15-pentanor Prostaglandina F_{1α}
ácido 1-hidroxámico**



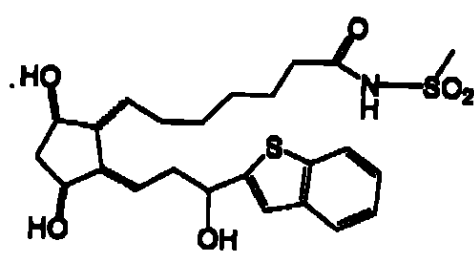
Ej mpl 46

**13,14-dihidro-15-(5-fluorotianaftilo)-15-pentanor Prostaglandina
F_{1α} ácido 1-hidroxámico**



Ejemplo 47

**13,14-dihidro-15-tianaftilo-15-pentanor Prostaglandina F_{1α} 1-N-
metasulfonamida**



Composiciones

Las composiciones materia del invento contienen una cantidad segura y efectiva de los compuestos materia y un portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa aquí "cantidad segura y efectiva" significa una cantidad de un compuesto suficiente para inducir significativamente una modificación positiva en la condición a ser

tratada, pero suficientemente baja para evitar serios efectos secundarios (en una proporción razonable riesgo/beneficio), dentro del alcance de juicio médico sano. Una cantidad segura y efectiva de un compuesto variará con la condición particular a ser tratada, la edad y condición física del paciente a ser tratado, la severidad de la condición, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el portador particular farmacéuticamente aceptable utilizado y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del médico que lo atiende.

Además del compuesto, las composiciones materia del invento contienen un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí, significa uno o más diluyentes sólidos o líquidos compatibles o sustancias encapsulantes las cuales son apropiadas para administración a un sujeto. El término "compatible" como se usa aquí significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados con el producto y con cualquier otro de una manera tal que no hay interacción la cual reduzca substancialmente la eficacia farmacéutica de la composición bajo situaciones de uso ordinario. Los portadores farmacéuticamente aceptables deben por supuesto, ser lo suficientemente de alta pureza y suficientemente baja toxicidad para hacerlos apropiados para administración al sujeto a ser tratado.

Algunos ejemplos de sustancias las cuales sirven como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de ellas son azúcares como lactosa, glucosa y sacarosa ; almidones como almidón de maíz y

almidón de papa ; celulosa y sus derivados como carboximetilo celulosa sódica, etilo celulosa, acetato de celulosa ; tragacanto pulverizado ; malta ; gelatina ; talco ; lubricantes sólidos como ácido esteárico, estearato magnésico ; sulfato cálcico ; aceites vegetales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma ; polioles como glicol propileno, glicerina, sorbitol, manitol y glicol polietileno ; ácido algínico ; emulsificantes como Tweens® ; agentes humedecedores como laurilo sulfato sódico ; agentes colorantes ; agentes de sabor, xipientes ; agentes tableteadores ; estabilizadores ; antioxidantes ; preservativos ; agua libre de pirógenos ; isotónico salino ; y fosfato y soluciones amortiguantes.

La escogencia de un portador farmacéuticamente aceptable a ser usado en conjunto con un compuesto está básicamente determinada por la forma en que el compuesto va a ser administrado. Los compuestos del presente invento pueden ser administrados sistémicamente. Las vías de administración incluyen transdérmica ; oral ; parenteralmente, incluyendo inyección subcutánea intravenosa ; tópica ; y/o intranasal.

La cantidad apropiada del compuesto a ser usado puede ser determinada por medio de experimentación rutinaria con modelos animales. Tales modelos incluyen pero no están limitados a los modelos de ratas intactas y ovariectomizadas, el hurón, canino y primate no humano así como modelos en desuso.

Las formas de dosificación unitaria preferidas para inyección incluyen soluciones estériles de agua, suero fisiológico salino o mezclas de ellos. El pH de dichas soluciones debe ser ajustado a cerca de 7.4. Los portadores apropiados para inyección o implantes quirúrgicos incluyen hidrogeles controlados o dispositivos de liberación sostenida, ácido poliláctico y matrices colágeno.

Los portadores farmacéuticamente aceptables apropiados para aplicación tópica incluyen aquellos apropiados para uso en lociones, cremas, geles y similares. Si el compuesto es para ser administrado peroralmente, la forma de dosificación unitaria preferida son las tabletas, cápsulas y similares. Los portadores farmacéuticamente aceptables apropiados para la preparación de formas unitarias de dosificación para administración oral son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como sabor, costo y estabilidad de almacenamiento, las cuales no son críticas para los propósitos del presente invento y puede ser hecha sin dificultad por aquellos expertos en la técnica.

Métodos de Uso

Los compuestos del presente invento son útiles para tratar muchos desordenes médicos incluyendo por ejemplo desordenes oculares, hipertensión, control de fertilidad, congestión nasal, desorden

neurogénico de la vejiga, desordenes gastrointestinales, desordenes dermatológicos y osteoporosis.

Los compuestos del presente invento son útiles para incrementar el volumen óseo y el número trabecular a través de la formación de nuevos trabéculos, incrementando la masa ósea mientras se mantiene una tasa de crecimiento óseo normalizada y la formación ósea en la superficie endosteal sin remover hueso de la corteza existente. De esta forma, estos compuestos son útiles en el tratamiento y prevención de desórdenes óseos.

Las vías preferidas de administración para el tratamiento de desordenes óseos son la transdérmica y la intranasal. Otras vías preferidas de administración incluyen rectal, sublingual y oral.

El rango de dosificación del compuesto para administración sistémica es desde 0.01 hasta 1.000 $\mu\text{gr/kg}$ de peso corporal, preferiblemente desde 0.1 hasta 100 $\mu\text{gr/kg}$ de peso corporal, más preferiblemente desde 1 hasta 50 $\mu\text{gr/kg}$ de peso corporal por día. Las dosificaciones transdérmicas estarán diseñadas para alcanzar niveles similares de suero o plasma, con base en técnicas conocidas para aquellos expertos en la técnica de la farmacocinética y formulaciones transdérmicas. Los niveles de plasma para administración sistémica se espera que estén en el rango de 0.01 hasta 100 nanogramos/ml, más preferiblemente desde 0.05 hasta 50 ngr/ml y más preferiblemente desde 0.1 hasta 10 ngr/ml. Mientras que estas dosificaciones están basadas en tasa de administración diaria, semanal o mensual,

dosificación s acumuladas también pueden ser usadas para calcular los requerimientos clínicos.

Las dosificaciones pueden ser variadas con base en el paciente qu está siendo tratado, la severidad de la condición que se está tratando, la vía de administración, etc. para lograr el efecto deseado.

Los compuestos del presente invento también son útiles para disminuir la presión intraocular. De esta forma, estos compuestos son útiles en el tratamiento de glaucoma. La vía preferida de administración para el tratamiento del glaucoma es tópicamente.

Ejemplos de Composición y Métodos

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la materia del invento. Los siguientes ejemplos de composición y método no limitan l invento, sino que proveen guía para el artesano experto para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos del invento. En cada caso otros compuestos dentro del invento pueden ser sustituidos por el compuesto del ejemplo mostrado más adelante con resultados similares. El practicante experto apreciará que los ejemplos dan guía y pueden ser variados con base en la condición que se esté tratando y el paciente.

Ejempl A

Composiciones farmacéuticas en forma de tabletas son preparadas por medio de métodos convencionales, como mezclado y compactación directa, formuladas como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg por tableta)
Compuesto del Ejemplo 1	5
Celulosa Microcristalina	100
Glicolato Sódico de Almidón	30
Estearato Magnésico	3

Cuando se administra oralmente una vez al día, la composición anterior aumenta substancialmente el volumen óseo en un paciente que sufra de osteoporosis.

Ejemplo B

Composiciones Farmacéuticas en forma líquida son preparadas por medio de métodos convencionales, formulados como sigue:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto del Ejemplo 32	5 mg
Salino Fisiológico Fosfato Amortiguado	10 ml
Metilo Paraben	0.05 ml

Cuando. 1.0 ml de la composición anterior es administrada subcutáneam nte una vez al día, la composición anterior increm nta

substancialmente el volumen óseo en un paciente que sufre de osteoporosis.

Ejemplo C

Composiciones farmacéuticas tópicas para disminuir la presión intraocular, son preparadas mediante métodos convencionales y formuladas como sigue:

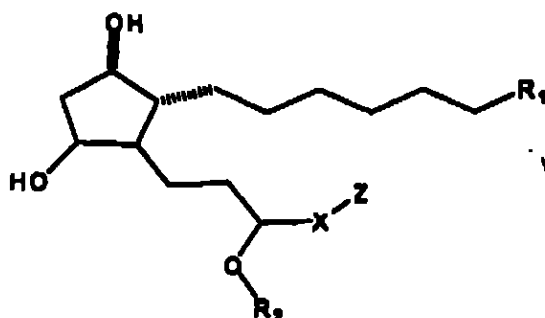
Ingrediente	Cantidad (% peso)
Compuesto del Ejemplo 1	0.004
Dextran 70	0.1
Metilcelulosa Hidroxipropilo	0.3
Cloruro Sódico	0.77
Cloruro Potásico	0.12
EDTA Disódico (Edetato Disódico)	0.05
Cloruro de Benzalconio	0.01
HCl y/o NaOH	pH 7.2-7.5
Agua Purificada	q.s. hasta 100%

Mientras ejecuciones particulares de la materia del invento han sido descritas, es obvio para aquellos expertos en la técnica que varios cambios y modificaciones a las composiciones reveladas aquí pueden ser hechos sin apartarse del espíritu y alcance del invento. Se pretende cubrir en las reivindicaciones que se anexan, todas las modificaciones que están dentro del alcance de este invento.

() cualquier isómero óptico, diastereómero, nantiómero o la estructura anterior o una sal farmacéuticamente aceptable o amida biohidrolizable, éster o imida de ellos.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, donde X es C=C.
3. El compuesto de la Reivindicación 1, donde R₁ es CO₂H, C(O)NHOH, CO₂CH₃, C(O)NHS(O)₂R₄ o tetrazol.
4. El compuesto de la Reivindicación 3, donde Z es monocíclico.
5. El compuesto de la Reivindicación 4, donde Z es seleccionado del grupo consistente de: fenilo, tienilo y furanilo.
6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5, donde Z es sustituido con un sustituyente, dicho sustituyente siendo seleccionado del grupo consistente de: alquilo inferior, halo y haloalquilo.
7. El compuesto de la Reivindicación 5, donde R₂ es H.
8. El compuesto de la Reivindicación 7, donde R₁ es CO₂H o CO₂R₃.
9. El compuesto de la Reivindicación 1, donde X es un enlace covalente.

10. El compuesto de la Reivindicación 9, donde R_1 es CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_3 , $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_4$ o tetrazol.
11. El compuesto de la Reivindicación 10, donde Z es un anillo heteroaromático bicíclico.
12. El compuesto de la Reivindicación 11, donde Z es seleccionado del grupo consistente de: benzo[β]tiazolilo, benzo[β]tiofenilo y benzoxazolilo.
13. El compuesto de la Reivindicación 12, donde Z es sustituido con un sustituyente, dicho un sustituyente siendo seleccionado del grupo consistente de: alquilo inferior, halo y haloalquilo.
14. El compuesto de la Reivindicación 12, donde R_2 es H.
15. El compuesto de la Reivindicación 14, donde R_1 es CO_2H ó CO_2R_3 .
16. Un método de tratamiento para un humano u otro sujeto animal que tiene un desorden óseo, dicho método comprende la administración a dicho sujeto de un compuesto de acuerdo con la estructura:



donde

(a) R_1 es seleccionada del grupo consistente de: CO_2H , C(O)NHOH , CO_2R_3 , CH_2OH , $\text{S(O)}_2\text{R}_3$, C(O)NHR_3 , $\text{C(O)NHS(O)}_2\text{R}_4$ y tetrazol; donde R_3 es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático monocíclico o anillo heteroaromático monocíclico; y R_4 es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático monocíclico o anillo heteroaromático monocíclico;

(b) R_2 es H o alquilo inferior;

(c) X es:

(1) $\text{C}=\text{C}$ ó

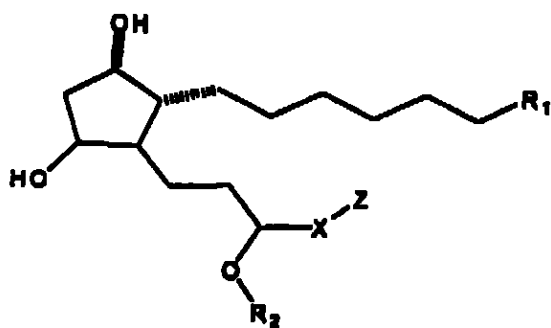
(2) un enlace covalente;

(d) Z es un anillo aromático o un anillo heteroaromático a condición que cuando Z sea un anillo heteroaromático y X un enlace covalente, Z esté unida a C_{15} mediante un átomo miembro de carbono; y

(e) cualquier isómero óptico, diastereómero, enantiómero de la estructura anterior o una sal farmacéuticamente aceptable o amida biohidrolizable, éster o imida d llos.

17. El método de la Reivindicación 16, donde dicho desorden óseo es osteoporosis. >
18. El método de la Reivindicación 17, donde la osteoporosis es post menopáusica. *
19. El método de la Reivindicación 17, donde la osteoporosis es cortico esteroide inducida. *
20. El método de la Reivindicación 16, donde dicho desorden óseo es osteopenia. *
21. El método de la Reivindicación 16, donde dicho desorden óseo es una fractura. *
22. El método de la Reivindicación 16, donde dicho compuesto es administrado oralmente. *
23. El método de la Reivindicación 16, donde dicho compuesto es administrado transdérmicamente. *
24. El método de la Reivindicación 16, donde dicho compuesto es administrado intranasalmente. *

25. Un método de tratamiento de glaucoma, dicho método comprende la administración a dicho humano u otro animal una cantidad segura y efectiva de un compuesto de acuerdo con la estructura:



donde

(a) R_1 es seleccionada del grupo consistente de: CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_3 , CH_2OH , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_4$ y tetrazol; donde R_3 es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático monocíclico o anillo heteroaromático monocíclico; y R_4 es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático monocíclico o anillo heteroaromático monocíclico;

(b) R_2 es H o alquilo inferior;

(c) X es:

(1) $\text{C}=\text{C}$ ó

(2) un enlace covalente;

(d) Z es un anillo aromático o un anillo heteroaromático a condición que cuando Z sea un anillo heteroaromático y X un enlace covalente, Z esté unida a C₁₅ mediante un átomo miembro de carbono; y

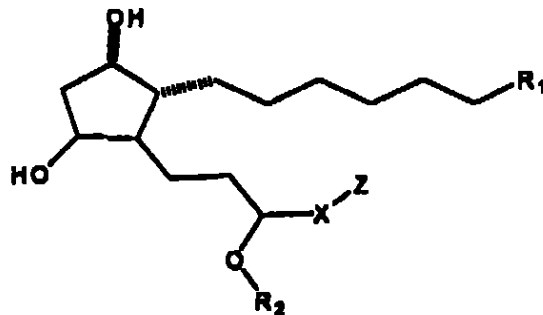
(e) cualquier isómero óptico, diastereómero, enantiómero de la estructura anterior o una sal farmacéuticamente aceptable o amida biohidrolizable, éster o imida de ellos.

26. El método de la Reivindicación 25, donde dicho compuesto es administrado tópicamente.

✱

Extracto de la Revelación

El invento provee nuevos análogos de PGF. En particular, el presente invento se refiere a compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



donde R_1 , R_2 , X y Z son definidos más adelante.

Este invento incluye isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la fórmula anterior y sales farmacéuticamente aceptables, amidas biohidrolizables, ésteres e imidas de ellos.

Los compuestos del presente invento son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones, tales como desordenes de los huesos y glaucoma. Concordantemente, el invento también provee de composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos. El invento también provee además métodos de tratamiento para desordenes de huesos y glaucoma usando estos compuestos o las composiciones que los contienen.

Nota:

El folio 65, Extracto para publicación, fue
retirado para publicar.
febrero 28/62

Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Fecha _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-016012

Fecha: 8 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de enero de 1995,
del folio 79.494 al folio 79.499 del
libro de Protocolo N° 272, obra el poder
N° 15.698 conferido por THE PROCTER &
GAMBLE COMPANY

domiciliado(a) en Cincinnati - Ohio. E.U.A.

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE y/o LUIS PATIÑO LEYVA y/o
MAURICIO PATIÑO BONNET.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir si.

Revisado_____.

DIVISI N DE NUEVAS CREACIONES PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 0-010012

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|-----------------|-----------------|--|
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| SI [x] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [] | NO [x] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|---------------|-----------------|--|
| SI [] | NO [x] | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI [] | NO [x] | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 8 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

788
00 016.012
A 61 K 31 / 557

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Mayo 31, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Folio 70

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 788
EXPEDIENTE 00 016.012
IPC A 61 K 31/567

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.
2. Adjuntar también la tarjeta del archivo temático con el debido resumen.
3. Y adjuntar la tarjeta del archivo de propietarios debidamente diligenciada.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Junio 1, 2000
--	--	---

EXPEDIENTE 0-016012

AUTO 0639

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora Jimena Escobar Uribe, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 13 JUN 2006

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 13 JUN 2006 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA