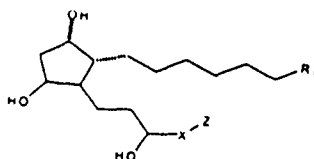


RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

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



En donde R1, 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 y amidas 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. 15,525 | ☒ |
| 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

Radicacion : C3316015

Folios: 73

NIT : 800176089-2

Fecha (RCD): 2000-03-06 16:26:15

Trasite : C32 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 15,525
FECHA : MARZO 3 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	2247185	10,962,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



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

7463 3

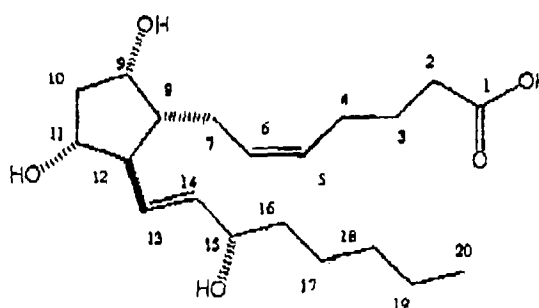
ANÁLOGOS C₁₈ INSATURADOS DE PROSTAGLANDINAS SELECTIVOS DEL RECEPTOR FP

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a ciertos nuevos análogos de las prostaglandinas que ocurren naturalmente. Específicamente, la presente invención se refiere a nuevos análogos de la Prostaglandina F. La presente invención se refiere adicionalmente a métodos de utilizar tales nuevos análogos de Prostaglandina F antes mencionados. Los usos
10 preferidos incluyen métodos de tratar trastornos óseos y glaucoma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Las prostaglandinas que ocurren naturalmente (PGA, PGB, PGE, PGF, y PGI) son ácidos grasos insaturados C-20, PGF_{2α}, la Prostaglandina F que ocurre naturalmente en humanos, se caracteriza por grupos hidroxilo
15 en las posiciones C₉ y C₁₁ en el anillo alicíclico, un enlace cis-doble entre C₅ y C₆, y un enlace trans-doble entre C₁₃ y C₁₄. De este modo la PGF_{2α} tiene la siguiente fórmula:



PGF_{2α}

20 Análogos de la Prostaglandina F que ocurre naturalmente han sido revelados en la técnica. Por ejemplo, ver la Patente de los Estados Unidos

4

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 Patente de los Estados Unidos No. 4,128,720, expedida a Hayashi, Kori, y Miyake, el 5 de diciembre de 1978; la Patente de los Estados Unidos No. 4,011,262, expedida a Hess, Johnson, Bindra, y Schaaf, el 8 de marzo de 1977, la Patente de los Estados Unidos No. 3,776,938, expedida a Bergstrom y Sjoval, el 4 de diciembre de 1973; P.W. Collins y S.W. Djuric, "Síntesis de Análogos de Prostaglandina y Prostaciclina Terapéuticamente Útiles", Chem. Rev., Vol. 93 (1993), páginas 1533-1564; G.L. Bundy y F.H. Lincoln, "Síntesis de 17-Fenil-18,19,20-Trinorprostaglandinas: I. La Serie PG₁", Prostaglandins, Vol. 9 No. 1 (1975), páginas 1-4; W. Bartman, G. Beck, U. Lerch, H. Teufel, y B. Scholkens, "Prostaglandinas Luteolíticas: Síntesis y Actividad Biológica", Prostaglandins, Vol. 17 No. 2 (1979), páginas 301-311; C-Liljebris, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz, y U. Hacksell, "Derivados de 17-Fenil-18,19,20-trinorprostaglandina F_{2α} Isopropil éster: Agentes Antiglaucoma Potenciales", Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 38 No. 2 (1995), páginas 289-304.

Se conoce que las prostaglandinas que ocurren naturalmente poseen una amplia gama de propiedades farmacológicas. Por ejemplo, se ha encontrado que las prostaglandinas: relajan los músculos lisos, que resulta en vasodilatación y broncodilatación, para inhibir la secreción de ácido gástrico, inhiben la agregación de plaquetas, para reducir la presión intraocular, y para inducir el parto. Aun cuando las prostaglandinas que ocurren naturalmente se caracterizan por su actividad contra un receptor particular de la prostaglandina, generalmente no son específicas para

ningún receptor de prostaglandina particular. Por lo tanto, se conoce que las prostaglandinas que ocurren naturalmente causan efectos secundarios tal como inflamación, así como también irritación superficial cuando se administra sistémicamente. Generalmente se cree que el rápido
5 metabolismo de las prostaglandinas que ocurren naturalmente después de su liberación en el cuerpo limitan el efecto de la prostaglandina a un área local. Esto evita efectivamente que la prostaglandina estimule receptores de la prostaglandina por todo el cuerpo y causa los efectos que se observan con la administración sistémica de prostaglandinas que ocurren
10 naturalmente.

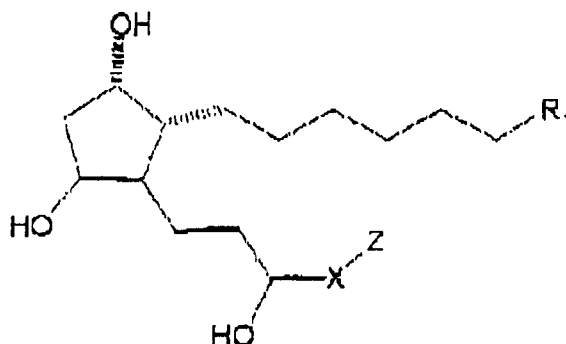
Las prostaglandinas, especialmente las prostaglandinas de la serie E (PGE), se conocen que son potentes estimuladores de la resorción ósea. También se ha demostrado que la $\text{PGF}_{2\alpha}$ es un estimulador de la resorción ósea pero no tan potente como PGE_2 . Además, se ha demostrado que la
15 $\text{PGF}_{2\alpha}$ tiene poco efecto en la formación ósea en comparación con la PGE_2 . Se ha sugerido que algunos de los efectos de la PGE_2 en la resorción ósea, la formación y reproducción celular pueden ser mediados por un aumento en la producción de PGE_2 endógena.

En vista tanto de la amplia gama de propiedades farmacológicas de
20 las prostaglandinas que ocurren naturalmente como los efectos secundarios que se observan con la administración sistémica de estas prostaglandinas que ocurren naturalmente, se han realizado intentos para preparar análogos a estas prostaglandinas que ocurren naturalmente que son selectivos para un receptor o receptores específico. Muchos de tales
25 análogos han sido revelados en la técnica. Aunque una variedad de análogos de prostaglandina han sido revelados, existe una necesidad

persistente por análogos de prostaglandinas potentes y selectivos para el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones.

RESUMEN DE LA INVENCION

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



en donde R_1 , X, y Z se definen más adelante.

Esta invención también incluye isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la fórmula antes mencionada, y las 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, tal como trastornos óseos y glaucoma. Por consiguiente, la invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. La invención provee aún más métodos de tratamiento par trastornos óseos y glaucoma utilizando estos compuestos o las composiciones que las contienen.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Términos y Definiciones

"Alquilo" es una cadena hidrocarburo saturada o insaturada que tiene 1 a 18 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 12, más preferiblemente 1 a 6, aún más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Las cadenas alquilo pueden ser rectas o ramificadas. El alquilo ramificado preferido tiene uno o dos ramales, preferiblemente un ramal. El alquilo preferido es saturado. El alquilo insaturado preferido tiene uno o más enlaces dobles, y/o uno o más enlaces triples. El alquilo insaturado preferido tiene uno o dos enlaces dobles o un enlace triple, más preferiblemente un enlace doble. Las cadenas alquilo pueden ser no sustituidas o sustituidas con 1 a 4 sustituyentes. Los alquilos sustituidos preferidos son mono-, di-, o trisustituidos. Los sustituyentes pueden ser alquilo inferior, halo, hidroxí, ariloxi (e.g., fenoxi), aciloxi (e.g., acetoxi), carboxi, anillo aromático monocíclico (e.g., fenilo), anillo heteroaromático monocíclico, anillo a carbocíclico monocíclico, anillo alifático heterocíclico monocíclico, y amino.

"Alquilo inferior" es una cadena alquílica que comprende de 1 a 6, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono.

"Anillo aromático" es un sistema de anillo hidrocarburo aromático. Los anillos aromáticos son sistemas de anillo monocíclico o bicíclico fusionado. Los anillos aromáticos monocíclicos contienen de 5 a 10 átomos de carbono, aproximadamente, preferiblemente de 5 a 7 átomos de carbono, y más preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los anillos aromáticos bicíclicos contiene de 8 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 9 o 10 átomos de carbono en el anillo. Los anillos aromáticos bicíclicos incluyen sistemas de anillo en donde un anillo en el sistema es aromático. Los anillos aromáticos bicíclicos preferidos

son sistemas de anillo en donde ambos anillos en el sistema son aromáticos. Los anillos aromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier
5 combinación de estos. 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 de hidrocarburo saturado o insaturado. Los anillos alifáticos carbocíclicos no son aromáticos. Los
10 anillos alifáticos carbocíclicos son monocíclicos. Los anillos alifáticos carbocíclicos monocíclicos contienen de 4 a 10 átomos de carbono, aproximadamente, preferiblemente de 4 a 7 átomos de carbono, aproximadamente, y más preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los anillos alifáticos carbocíclicos pueden ser no sustituidos o
15 sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos. Los sustituyentes preferidos incluyen halo y haloalquilo. Los anillos alifáticos carbocíclicos preferidos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los anillos
20 alifáticos carbocíclicos más preferidos incluyen ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

"Halo" es fluoro, cloro, bromo o yodo. El halo preferido es fluoro, cloro y bromo; más preferidos son cloro y fluoro, especialmente fluoro.

"Haloalquilo" es un hidrocarburo recto, ramificado, o cíclico
25 sustituido con uno o más sustituyentes halo. Haloalquilo preferidos son C₁-C₁₂; más preferido son C₁-C₆; aún más preferido son C₁-C₃. Los

sustituyentes halo preferidos son fluoro y cloro. El haloalquilo más preferido es trifluometilo.

5 "Heteroalquilo" es una cadena saturada o insaturada que contiene carbono y por lo menos un heteroátomo, en donde ninguno de dos heteroátomos están adyacentes. Las cadenas de heteroalquilo contienen de 1 a 18 átomos de carbono (carbono y heteroátomos) en la cadena, preferiblemente 1 a 12, más preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente aún 1 a 4. Las cadenas de heteroalquilo pueden ser rectas o ramificadas. Heteroalquilo ramificados preferidos tienen una o dos ramales, 10 preferiblemente un ramal. Los heteroalquilo ramificados preferidos son saturados. Los heteroalquilo insaturados tienen uno o más enlaces dobles y/o uno o más enlaces triples. Los heteroalquilos insaturados preferidos tienen uno o más enlaces dobles o un enlace triple, más preferiblemente un enlace doble. Las cadenas de heteroalquilo pueden ser no sustituidas o 15 sustituidas con 1 a 4 sustituyentes. Heteroalquilo preferidos son mono-, di-, o trisustituido. Los sustituyentes pueden ser alquilo inferior, halo, hidroxilo, arilo (e.g., fenilo), acilo (e.g., acetilo), carboxilo, anillo aromático monocíclico (e.g., fenilo), anillo heteroaromático monocíclico, anillo alifático carbocíclico monocíclico, anillo alifático heterocíclico monocíclico, 20 y amina.

"Heteroalquilo inferior" es una cadena heteroalquílica que comprende 1 a 6, preferiblemente 1 a 3 átomos miembros.

"Anillo heteroaromático" es un anillo aromático que contiene carbono y de 1 a 4 heteroátomos aproximadamente en el anillo. Los anillos 25 heteroaromáticos son sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos fusionados. Los anillos heteroaromáticos monocíclicos contienen de 5 a 10

átomos miembros aproximadamente (carbono y heteroátomos), preferiblemente de 5 a 7, y más preferiblemente de 5 a 6 en el anillo. Los anillos heteroaromáticos bicíclicos incluyen sistemas de anillo en donde solamente un anillo en el sistema es aromático. Los anillos heteroaromáticos bicíclicos preferidos son sistemas de anillo en donde ambos anillos en el sistema son aromáticos. Los anillos heteroaromáticos bicíclicos contienen de 8 a 12 átomos miembros, preferiblemente 9 a 10 en el anillo. Los anillos heteroaromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos. 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 aún más preferido es tienilo. Los anillos heteroaromáticos bicíclicos preferidos incluyen benzo[β]-tiazolilo, benzo[β]tiofenilo, quinilnilo, quinoxalinilo, benzo[β]furanilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, indolilo, y antranililo. Los anillos heteroaromáticos bicíclicos más 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.

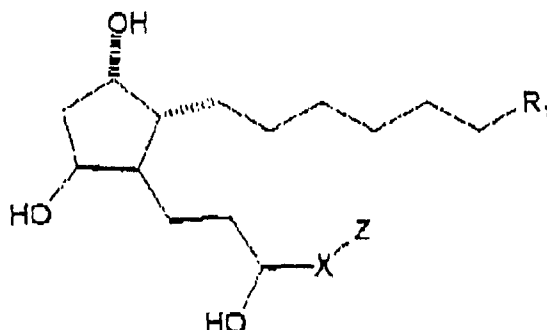
"Anillo alifático heterocíclico" es un anillo saturado o insaturado que contiene carbono y de 1 a 4 heteroátomos, aproximadamente, en el anillo, en donde ninguno de dos átomos está adyacente en el anillo y ningún

carbono en el anillo que tiene un heteroátomo unido al mismo también tiene un radical hidroxilo, amino, o tiol unido al mismo. Los anillos alifáticos heterocíclicos no son aromáticos. Los anillos alifáticos heterocíclicos son monocíclicos. Los anillo alifáticos heterocíclicos que contienen de 4 a 10
5 átomos miembros (carbonos y heteroátomos), aproximadamente, preferiblemente de 4 a 7 átomos miembros, y más preferiblemente de 5 a 6 átomos miembros en el anillo. Los anillos alifáticos heterocíclicos pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo,
10 haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos. Los anillos alifáticos heterocíclicos preferidos incluyen piperzilo, morfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y piperidilo.

"Fenilo" es un anillo aromático monocíclico que puede o no ser sustituido con 1 a 4 sustituyentes, aproximadamente. Los sustituyentes
15 pueden ser fusionados pero no conectados y pueden ser sustituidos en la posición *orto*, *meta* o *para* en el anillo de fenilo, o cualquier combinación de estos. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos. Los sustituyentes preferidos en el anillo de fenilo incluyen halo y haloalquilo. El
20 sustituyente más preferido es halo. La configuración de sustitución preferida en el anillo de fenilo es *orto* o *meta*. La configuración de sustitución más preferida en el anillo de fenilo es *meta*.

Compuestos

La presente invención comprende compuestos que tienen la
25 siguiente estructura:



Fórmula A

En la estructura anterior, R_1 es CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_2 , CH_2OH , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_2$, o tetrazol; en donde R_2 es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático monocíclico, o anillo heteroaromático monocíclico y R_3 es alquilo inferior, heteroalquilo inferior, o haloalquilo. La R_2 preferida es metilo, etilo, e isopropilo. La R_1 preferida es CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_2$, y tetrazol. La R_1 aún más preferida es CO_2H y CO_2R_2 .

En la estructura antes mencionada, X es $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{N}$, $\text{C}(\text{O})$, o $\text{C}(\text{O})\text{Y}$; en donde Y es O , S , o NH . La X preferida es $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{N}$, $\text{C}(\text{O})$, y $\text{C}(\text{O})\text{Y}$. X no es parte del sistema de anillo aromático o heteroaromático.

En la estructura antes mencionada, Z es un anillo aromático o un anillo heteroaromático siempre que cuando Z es un anillo heteroaromático Z está unido por vía de un átomo miembro de carbono. La Z preferida es un anillo aromático monocíclico. La Z aún más preferida es furanilo, tienilo, y fenilo.

La invención también incluye isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la estructura antes mencionada. De este modo, se contemplan ambos epímeros en todos estereocentros donde la

estereoquímica no se define (e.g., C₁₁, C₁₂, y C₁₅). La estereoquímica preferida en todos de tales estereocentros de los compuestos de la invención imita aquella de la PGF_{2α} que ocurren naturalmente.

Se ha descubierto que los nuevos análogos de PGF de la presente invención son útiles para tratar trastornos óseos, especialmente aquellos que requieren un aumento significativo en la masa ósea, volumen óseo, o resistencia ósea. Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención se ha encontrado que proveen las siguientes ventajas por encima de terapias para trastornos óseos conocidas: (1) Un número trabecular aumentado a través de la formación de nuevos trabéculas; (2) Un aumento en la masa ósea y el volumen óseo mientras mantiene una rapidez de renovación ósea más normal; y/o (3) Un aumento en la formación ósea en la superficie endosteal sin aumentar la porosidad cortical.

Con el propósito de determinar y evaluar la actividad farmacológica, las pruebas de los presentes compuestos en animales se realiza utilizando distintas pruebas conocidas por aquellas personas con experiencia en la técnica. Por ejemplo, la actividad ósea de los presentes compuestos se puede demostrar convenientemente utilizando una prueba diseñada para probar la capacidad de los presentes compuestos de aumentar el volumen óseo, la masa ósea, o la densidad ósea. Un ejemplo de tales pruebas es la prueba de ratas que se les ha extirpado quirúrgicamente los ovarios.

En la prueba de ratas que se les ha extirpado quirúrgicamente los ovarios. Ratas de seis meses de edad se les extirpa quirúrgicamente los ovarios, se envejecen dos meses, y luego se dosifican una vez al día

subcutáneamente con un compuesto de prueba. Al finalizar el estudio, la masa ósea y/o densidad ósea se puede medir mediante absorciometría de rayos x de doble energía (DXA) o tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT), o microtomografía computarizada (mCT). Alternativa-
5 mente, se puede utilizar la histomorfometría estática o dinámica para mediar el aumento en el volumen óseo o formación ósea.

La actividad farmacológica para la glaucoma se puede demostrar utilizando pruebas diseñadas para probar la capacidad de los presentes compuestos para reducir la presión intraocular. Ejemplos de tales pruebas
10 se describen en las siguientes referencias, que se incorporan en la presente invención: C. Liljebris, G. Selen, B. Resul. J. Sternschantz, y U. Hacksell, "Derivados de 17-Fenil-18,19,20-trinorprostaglandina F_{2α} Isopropil éster: Agentes Antiglaucoma Potenciales", Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 38 no. 2 (1995), páginas 289-304.

15 Los compuestos útiles en la presente invención se pueden elaborar utilizando síntesis orgánicas convencionales. Las síntesis particularmente preferidas se realizan utilizando los siguientes esquemas de reacción, Esquema I, II, y III. El Esquema I describe un esquema de reacción general para elaborar compuestos de la invención donde X es CH=CH
20 (Fórmula I) o CH=C=CH (Fórmula II). El Esquema II describe un esquema de reacción general para elaborar compuestos de la invención en donde X es C(O) (Fórmula III) o C(O)Y (Fórmula IV). El Esquema III describe un esquema de reacción general para elaborar compuestos de la invención en donde X es CH=N (Fórmula V).

25 **Esquema I**

bases más preferidas incluyen trietilamina y 2,6-Lutidine. La base más preferida incluye 2,6-Lutidine. Los disolventes preferidos incluyen disolventes de hidrocarburo siendo el diclorometano el disolvente más preferido. Se permite que la reacción proceda a una temperatura
5 preferiblemente entre -100°C y 100°C , más preferiblemente entre -80°C y 80°C , y aún más preferiblemente entre -70°C y 23°C .

El compuesto sililado resultante se aísla por métodos conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, extracción, evaporación del disolvente, destilación, y
10 cristalización. Preferiblemente, el silil éter se purifica antes del aislamiento mediante destilación bajo vacío.

El compuesto sililado luego se reacciona con cuprato generado por vía de formación Grignard del bromuro de alqueno apropiado como se revela, por ejemplo, en las siguientes referencias: H.O. House et. al., "La
15 Química de Carbaniones: Un Precursor Conveniente para la Generación de Organocupratos de Litio", J. Org. Chem., Vol. 40 (1975), páginas 1460-69; y P. Knochel et. "Carbenoides de Cinc y Cobre como Reactivos de Copulación Múltiple α^1/δ^1 Eficientes y Selectivos", J. Amer. Chem. Soc., Vol. 111 (1989), páginas 6474-76. Bromuros de alqueno preferidos
20 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 4-bromo-1-buteno. Los disolventes más preferidos incluyen los disolventes etéreos, de los cuales se prefieren dietil éter y tetrahidrofurano. Se permite que el reactivo Grignard se forme a una temperatura entre 100°C y 23°C ,
25 más preferiblemente entre 85°C y 30°C , y aún más preferiblemente entre 75°C y 65°C . El tiempo de reacción preferiblemente es entre 1 hora y 6

horas, siendo el tiempo de reacción más preferido entre 2 horas y 5 horas, y el tiempo de reacción aún más preferido es entre 3 horas y 4 horas.

5 Tan pronto se forma el reactivo Grignard, el cuprato se genera de la especie alquenilo de magnesio. La escala de temperatura para la formación de cuprato es entre -100°C y 0°C . La escala de temperatura preferida es entre -80°C y -20°C . La escala de temperatura más preferida en entre -75°C y -50°C . El tiempo de reacción preferido en entre 30 minutos y 6 horas. El tiempo de reacción más preferido es entre 30 minutos y 6 horas. El tiempo de reacción aún más preferido en entre 1
10 hora y 1,5 horas.

El alqueno que se forma de este modo se aísla mediante métodos conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, extracción, evaporación del disolvente, destilación, y cristalización. Preferiblemente, el alqueno se
15 purifica mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel (Merck, malla 230-400) utilizando 10% EtOAc/hexanos como el eluyente. El alqueno luego se reacciona con un agente de reducción de hidruro y un disolvente prótico polar para proporcionar el alcohol C-9. Los agentes de reducción preferidos incluyen hidruro de litio-aluminio, borohidruro de sodio, y L-
20 Selectride. Los agentes de reducción más preferidos incluyen borohidruro de sodio y L-Selectride. El agente de reducción aún más preferido es borohidruro de sodio. Los disolventes preferidos incluyen metanol, etanol, y butanol. El disolvente más preferido es metanol. La reducción se realiza a una temperatura entre -100°C y 23°C . La escala de temperatura
25 preferida es entre -60°C y 0°C . La escala de temperatura más preferida es entre -45°C y -20°C .

El alcohol resultante se aísla mediante métodos conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, extracción, evaporación del disolvente, destilación, y cristalización. Preferiblemente, el alcohol se purifica mediante
5 cromatografía instantánea sobre sílica gel (Merck, malla 230-400) utilizando 20% EtOAc/hexanos como el eluyente.

El alcohol resultante se puede proteger como se describe anteriormente en la presente invención. Los agentes de sililación preferidos en este caso también incluyen cloruro de terc-butildimetilsililo y
10 terc-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato. El agente de sililación más preferido es terc-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato. Las bases preferidas incluyen trietilamina, trimetilamina, y 2,6-Lutidine. Las bases más preferidas incluyen trietilamina y 2,6-Lutidine. La base aún más preferida es 2,6-Lutidine. Los disolventes preferidos incluyen disolventes
15 de hidrocarburo siendo el diclorometano el disolvente más preferido. Se permite que la reacción proceda a una temperatura preferiblemente entre -100°C y 100°C, más preferiblemente entre -80°C y 80°C, y aún más preferiblemente entre -70°C y 23°C.

El compuesto sililado resultante, S1b se aísla mediante métodos conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica. Tales
20 métodos incluyen, pero no se limitan a, extracción, evaporación del disolvente, destilación, y cristalización. Preferiblemente, el silil éter se purifica después del aislamiento mediante destilación bajo vacío, proporcionando el compuesto S1b.

25 El alcohol protegido luego se trata con una forma de osmio y periodato de sodio en un disolvente donde ambos son solubles. Las

formas preferidas de osmio incluyen tetraóxido de osmio y osmato de potasio. Los sistemas disolventes 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, S1c.

5 El compuesto S1c se aísla mediante métodos conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, extracción, evaporación del disolvente, destilación, y cristalización. Preferiblemente, el S1c se purifica mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel (Merck, malla 230-400) utilizando 20%
10 EtOAc/hexanos como el eluyente.

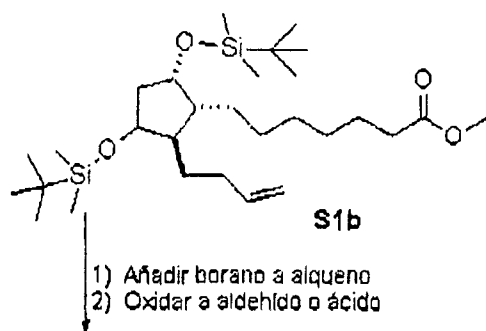
El aldehído intermedio clave que se representa como S1c se puede reaccionar con una variedad de nucleófilos de anión alquénilo insaturado para proveer los derivados de 13,14-dihidroprostaglandina $F_{1\alpha}$ protegidos de C-9 y C-11.

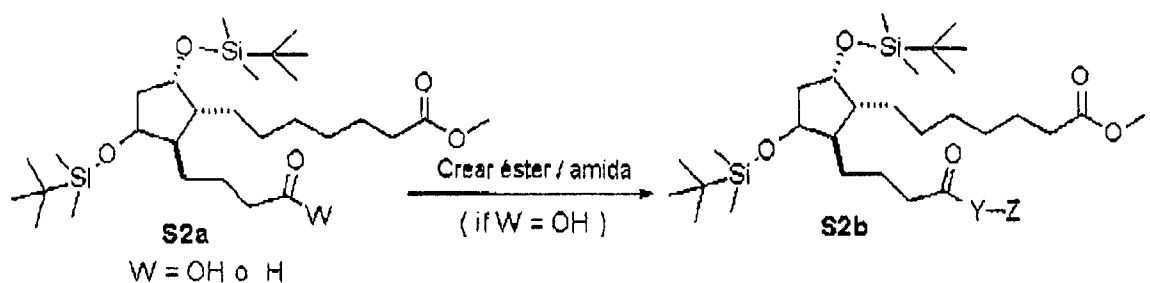
15 Los compuestos resultantes se pueden aislar, pero generalmente son desprotegidos utilizando técnicas conocidas por aquellas personas con experiencia en la técnica, y opcionalmente, manipulada en C-1 para proveer el derivado ácido deseado en R_1 . Por ejemplo, la condensación de un metil éster con una amina o una hidroxilamina provee una amida o un
20 compuesto de ácido hidroxámico, respectivamente. Después de cualquiera de tales manipulaciones en C-1, los compuestos se aíslan como el derivado 13,14-dihidro-15-sustituido-15-pentanor prostaglandina $F_{1\alpha}$ final, de la Fórmula I. Los compuestos que se representan por la Fórmula I se presentan de ejemplo en los Ejemplos 1-12, 18, y 20.

25 Los compuestos que se representan por la Fórmula II se pueden elaborar directamente del intermedio S1c de manera similar a aquellos de

los compuestos que se representan por la Fórmula I sustituyendo el anión de aleno apropiado. Con nucleófilos de aleno, la reacción se realiza preferiblemente entre -80°C y 0°C , más preferiblemente entre -80°C y -20°C , y aún más preferiblemente entre -80°C y -40°C . Las base preferidas para la reacción incluyen n-butil-litio, s-butil-litio, y t-butil-litio. La base más preferida es n-butil-litio. Los disolventes preferidos para la reacción son disolventes de éter. Los disolventes preferidos incluyen dietil éter, y tetrahidrofurano. El disolvente más preferido es tetrahidrofurano. Con los nucleófilos heterocíclicos, los disolventes preferidos incluyen disolventes etéreos. Los disolventes etéreos más preferidos incluyen dietil éter, dibutiléter y tetrahidrofurano. El disolvente etéreo más preferido es tetrahidrofurano. Después del aislamiento, manipulaciones y/o desprotección del C-1 similares de los grupos funcionales continúa utilizando técnicas conocidas por aquellas personas con experiencia en la técnica. Los compuestos que se representan por la Fórmula III se presentan de ejemplo en los Ejemplos 13-17 y 19.

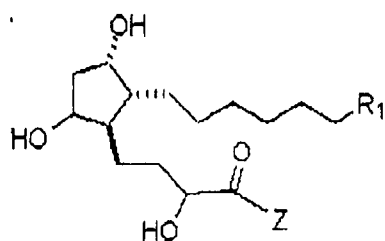
Esquema II



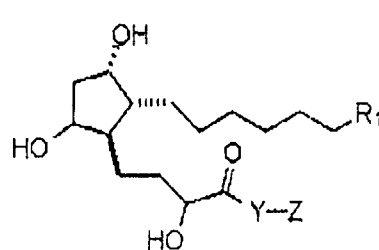


- 1) Añadir Z - anión (en caso W = H)
- 2) Oxidar a cetona
- 3) Eliminar el Éster
- 4) Oxidar enolato de cetona a alfa hidrox cetona
- 5) Eliminar grupos de protección en alcoholes/
manipular opcionalmente C-1 en caso de
desear diferente a ácido

- 1) Eliminación Selectiva del Metiléster
- 2) Oxidar alfa a éster por vía de enolato de éster
- 3) Eliminar grupos de protección en alcoholes/
Opcionalmente manipular C-1 en caso de
desear diferente a ácido



Formula III



Formula IV

En el Esquema II, R_1 , Y, y Z son como se define anteriormente. El alcohol protegido S1b (del Esquema 1) se trata con un reactivo de hidroboración en un disolvente etéreo, seguido por la eliminación oxidativa del reactivo de boro con un oxidante adecuado para proporcionar un compuesto del tipo S2a. Los reactivos de hidroboración incluyen monoclóborano-dimetilsulfuro, diborano, borano-tetrahidrofurano y borano-dimetilsulfuro. El reactivo de hidroboración más preferido es borano-dimetilsulfuro. Los disolventes etéreos preferidos incluyen THF y dietil éter. El disolvente más preferido es THF. La reacción se realiza de 1 a 24 horas, aproximadamente, a una temperatura de -20°C a $+30^{\circ}\text{C}$, aproximadamente. La escala de temperatura preferida es de 0°C a $+20^{\circ}\text{C}$,

aproximadamente. El producto hidroborado de esta reacción luego se puede eliminar de manera oxidativa el alcohol utilizando peróxido de hidrógeno alcalino (Ver Boranes in Organic Chemistry, H. C. Brown, Cornell University Press, Ithaca, NY 1972, páginas 321-325), que luego se
5 puede oxidar a el aldehído ($W=H$) o el ácido ($W=OH$) utilizando métodos conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica. Alternativamente, el producto hidroborado se puede oxidar directamente al aldehído o ácido mediante tratamiento con ácido crómico o una sal de $Cr(VI)$. Tales sales incluyen clorocromato de piridinio (PCC) y
10 diclorocromato. Ver, Brown, H.C.; Kulkarni, Rao, y Patil, Tetrahedron, 1986, 45515. El método preferido es el tratamiento del producto hidroborado con PCC en diclorometano a temperatura ambiente. El resultado de estas manipulaciones es un compuesto del tipo S2a.

El compuesto S2a se aísla mediante métodos conocidos por
15 aquellas personas con experiencia en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, extracción, evaporación del disolvente, destilación, y cristalización. Preferiblemente, S2a se purifica mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel (Merck, malla 230-400) utilizando 20% EtOAc/hexanos como el eluyente con 0,1% ácido acético se añade en caso
20 de que $W = OH$.

El aldehído intermedio clave que se representa como S2a se puede reaccionar con una variedad de nucleófilos de carburo no saturados para proveer los derivados de 13,14-dihidro-16-tetranor prostaglandina $F_{1\alpha}$ protegidos de C-9 y C-11 de la Fórmula III.

25 Con nucleófilos aromáticos y heteroaromáticos, la reacción se realiza preferiblemente entre $-80^{\circ}C$ y $0^{\circ}C$, más preferiblemente entre $-80^{\circ}C$

y -20°C , y aún más preferiblemente entre -80°C y -40°C . Las bases preferidas para la reacción incluyen n-butil-litio, s-butil-litio, diisopropilamida de litio, y t-butil-litio. La base más preferida es n-butil-litio. Los disolventes preferidos para la reacción son los disolventes de éter. Los
5 disolventes preferidos incluyen dietil éter, y tetrahidrofurano. Con nucleófilos heterocíclicos, los disolventes preferidos incluyen disolventes etéreos. Los disolventes etéreos más preferidos incluyen dietil éter, dibutiléter y tetrahidrofurano. El disolvente etéreo más preferido es tetrahidrofurano.

- 10 El alcohol resultante se puede aislar, pero generalmente se oxida como un aislado crudo. La oxidación de alcoholes bencílicos o cetonas bencílicas es muy conocida en la técnica. Los reactivos preferidos para causar esta reacción incluyen KMnO_4 , MnO_2 , ácido crómico, reactivo de Jones, reactivo de Collins, y PCC. El método más preferido es oxidación a
15 temperatura ambiente en diclorometano con PCC durante 4 horas aproximadamente. Las cetonas se aíslan mediante cromatografía en columna utilizando 2% hexanos/acetato de etilo como disolvente. El éster luego se elimina utilizando condiciones normales. Ver Greene y Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley, Interscience, NY páginas
20 224-276. El ácido libre luego se trata con 2,1 equivalentes de una base de nitrógeno fuerte para causar la desprotonación tanto del ácido como adyacente a la cetona bencílica. Tales bases incluyen LDA. Este enolato se reacciona con un agente de peroxidación que tiene el efecto de oxidar el compuesto para suministrar la alfa-hidroxi cetona. Tales reactivos
25 incluyen ácido meta-cloroperoxibenzóico, dimetil dioxirano, reactivo de Davis y ácido peracético. El producto crudo se puede aislar o los grupos

de protección restantes se pueden eliminar. En este punto puede ocurrir la manipulación del ácido en C-1. Por ejemplo, reesterificación, hacer que la amida, el ácido hidroxámico o la sulfonamida utilizando métodos conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica se puede

5 realizar para producir compuestos según la Fórmula III. Los compuestos que se representan en la Fórmula III se presentan de ejemplo en los Ejemplos 21-30.

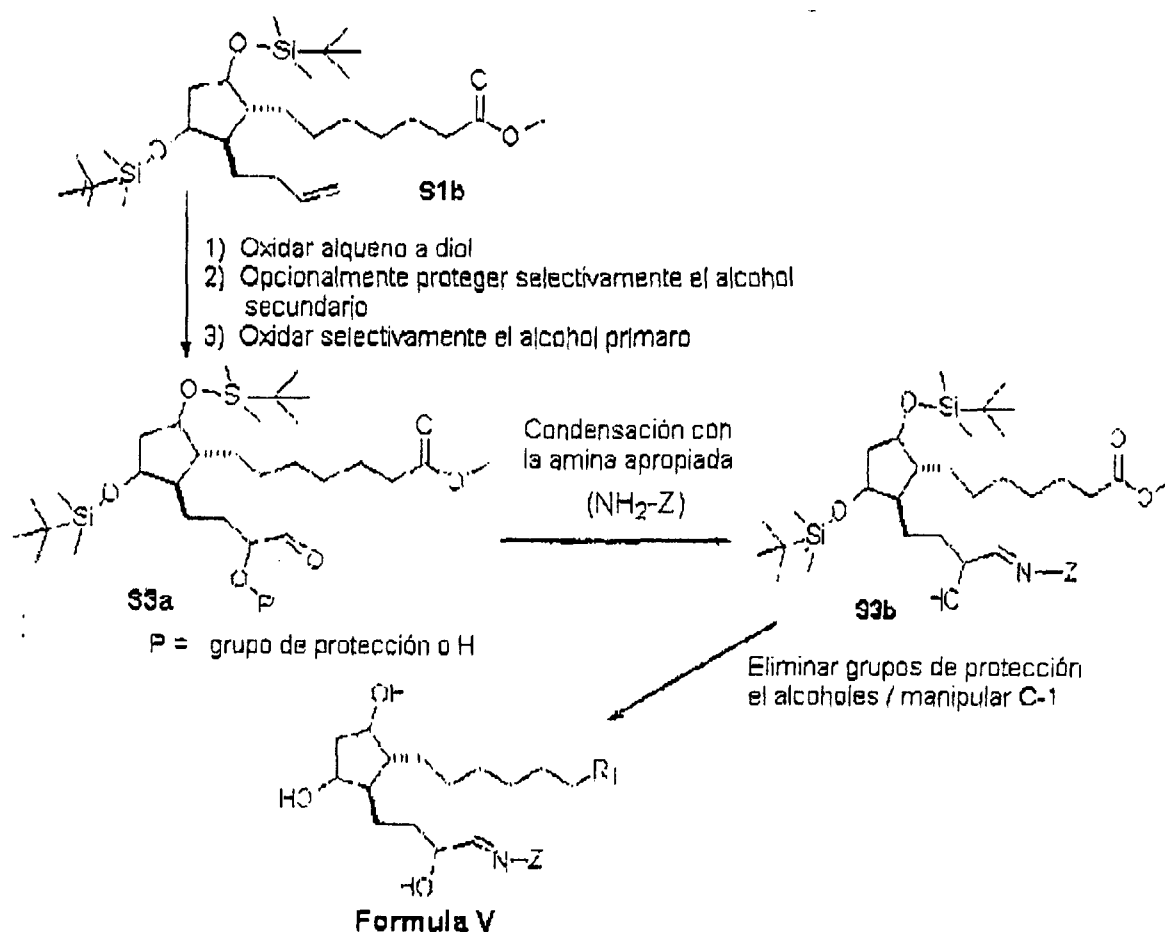
Los compuestos que se representan por la Fórmula IV se pueden elaborar del intermedio S2b. En este caso, la condensación del ácido libre

10 se logra fácilmente con una variedad de alcoholes y aminas, o por el uso de agentes de copulación tales como DCC, o mediante la activación de ácido con, por ejemplo, cloruro de oxalilo. Luego de esto está la eliminación selectiva de los metil ésteres como se describe en Greene y Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley Interscience, NY

15 páginas 224-276, y la oxidación de los enolados de éster utilizando la misma técnica que se describe anteriormente para los intermediarios de cetona. Similarmente, como se describe anteriormente, los grupos de protección restantes se eliminan y se efectúa la manipulación deseada de C-1, produciendo compuestos de la Fórmula IV. Los compuestos que se

20 representan en la Fórmula IV se presentan de ejemplo en los Ejemplos 31-40.

Esquema III



En el Esquema III, R₁ y Z son como se define anteriormente. El alqueno S1b (del Esquema I) se trata con una sal de osmio y con un reoxidante catalizador opcional, preferiblemente N-óxido de N-metil morfolina (NMO) para proporcionar el diol. Este diol se aísla mediante extracción y se purifica mediante cromatografía en silica gel. El diol luego se oxida selectivamente al alfa-hidroxialdehído. Esto se puede lograr de varias maneras. Por ejemplo, se puede utilizar un oxidante selectivo tal como DMSO-cloruro de oxalilo. Alternativamente, el alcohol primario se puede proteger selectivamente, luego se protege el alcohol secundario, luego la protección sobre el alcohol primario luego se puede eliminar y el alcohol oxidado como se describe anteriormente en el Esquema III. Sin

embargo, el método preferido es la adición de un grupo de protección de bromuro de α -bromobencilo, que se puede eliminar con la oxidación concomitante por hidruro de tributil estaño y reactivos similares. Esta técnica produce compuestos del tipo S3a, en donde $P = H$. De este paso
5 sigue la condensación del aldehído con una amina para formar una imina del tipo S3b. La eliminación apropiada de los grupos de protección y la manipulación de C-1 como se expresa anteriormente en los Esquemas I y II produce compuestos según la Fórmula V. Los compuestos que se representan por la Fórmula V se ejemplifican en los Ejemplos 41-48.

10 Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran los compuestos, composiciones, y usos de la presente invención.

Ejemplos

Los compuestos se analizan utilizando Resonancia Magnética Nuclear ^1N y ^{13}C , análisis elemental, espectros de masa, espectros de
15 masa de alta resolución y/o espectros infrarrojos como sea apropiado.

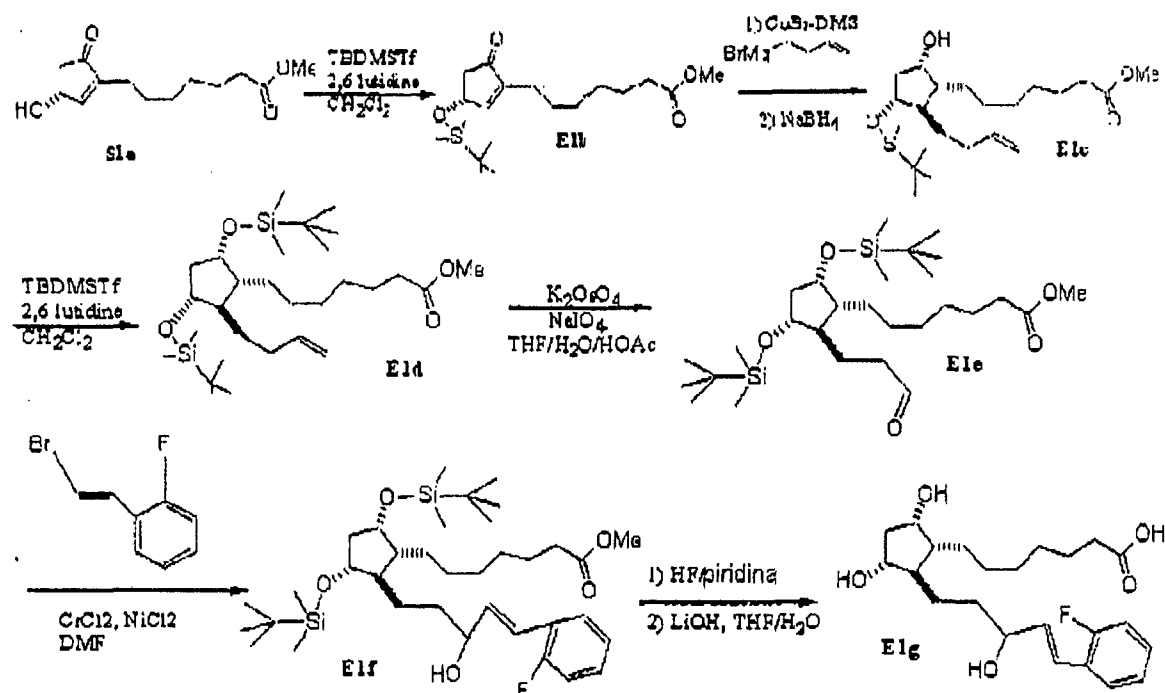
Típicamente, se utilizan disolventes inertes, preferiblemente en la forma seca. Por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) se destila de sodio y benzofenona, diisopropilamina se destila de hidruro de calcio y otros disolventes se adquieren como el grado apropiado. La cromatografía se
20 realiza sobre silica gel (malla 70-230; Aldrich) o (malla 230-400; Merck) como sea apropiado. Se realiza análisis de cromatografía de capa delgada sobre planchas de silica gel montada en vidrio (malla 200-300, J.T. Baker) y se visualiza utilizando luz ultravioleta, 5% ácido fosfomolibdico en EtOH, o molibdato de amonio/sulfato cárrico en 10% H_2SO_4 acuosa.

25

EJEMPLO 1

Preparación de 13,14-dihidro-16-17-Z-didehidro-17-(2-fluorofenil)

prostaglandina F₁α:



- a. 7-(2-oxo-4-(1,1,2,2-tetrametil-1-silaproxí)ciclopent-1-enil) heptanoato de metilo (E1b): A una solución de 7-[3-(R)-hidroxi-5-oxo-1-ciclopent-1-il] heptanoato de metilo S1a (1 equiv.) en CH₂Cl₂ a -78°C se añade 2,6 Lutidine (1,3 equiv.) por gotas durante 15 minutos. La solución se mantiene a -78°C. Se añade TBDMS Triflato (1,2 equiv.) en CH₂Cl₂ por gotas durante 15 minutos. La reacción se calienta gradualmente a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añade 10% HCl acuoso y las capas se separan. La capa de agua se extrae con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas se combinan. La capa orgánica se lava con solución salada, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se destila bajo vacío (10 mm Hg) para proveer el silil éter E1b.
- b) 7-(5-but-3-enil-2-hidroxi-4-(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentil) heptanoato de metilo (E1c): A una pasta aguada de

- Mg en polvo (2 equiv.) en THF a temperatura ambiente se añade un cristal de yodo (catalítico I_2) y 1-bromobuteno (2 equiv.) por gotas durante 10 minutos. La reacción procede a exotermo a medida que continúa la adición. Después de terminar la adición, la reacción se refluxa durante 3
- 5 horas y se enfría a temperatura ambiente. El Grignard se diluye con THF y se añade por vía de cánula a un frasco de 3 cuellos equipado con agitador mecánico y se carga con CuBr.DMS (2 equiv.) en una solución 1:1 de THF/DMS a -78°C . Después de la adición del Grignard (~20 minutos), la reacción se agita durante 1 hora a -78°C . El color de la reacción es rojo
- 10 oscuro en este punto. Una solución de la cetona E1b (1 equiv.) en THF luego se añade por gotas durante 25 minutos. La reacción se agita a -78°C durante 15 minutos, luego se permite calentar lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apaga con NH_4Cl acuoso y se permite que el DMS sobrante se evapore de la noche a la mañana. La
- 15 reacción se divide entre solución salina / CH_2Cl_2 y las capas se separan. La capa acuosa se extrae de regreso con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas se combinan y se secan (Na_2SO_4). El disolvente se elimina en vacío y el residuo se cromatografía sobre SiO_2 (10% hexano/EtOAc) para proporcionar el precursor de cetona a E1c.
- 20 El precursor de cetona a E1c (1. equiv.) se disuelve en MeOH y se enfría a -40°C . Se añade borohidruro de sodio (0,9 equiv.) en porciones durante 10 minutos. Después de terminar la adición, la reacción se agita durante 13 horas a -40°C y luego durante 12 horas a -78°C . La reacción se apaga con agua, se divide entre solución salina y CH_2Cl_2 y las capas se
- 25 separan. La capa acuosa se extrae de regreso con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas se combinan y se secan (Na_2SO_4). El disolvente se retira en

vacío y el residuo se cromatografía sobre SiO_2 (30% EtOAc/hexanos) para proporcionar el alcohol E1c.

- c. 7-(5-but-3-enil-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentil) heptanoato de metilo (E1d): El alcohol E1c (1 equiv.) se disuelve en
- 5 CH_2Cl_2 y se enfría a 0°C y se añade 2,6 Lutidine (1,3 equiv.) por gotas durante 15 minutos. La solución se mantiene a -78°C , y se añade TBDMS Triflato (1,2 equiv.) por gotas durante 15 minutos. La reacción se calienta gradualmente a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. 10% HCl acuoso se añade y las capas se separan. La
- 10 capa de agua se extrae con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas se combinan. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca (Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se cromatografía (10% EtOAc en hexanos) para proveer el silil éter E1d.

- d. 7-(5-(3-oxopropanil)-2,3-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentil) heptanoato de metilo (E1e): En un frasco de fondo redondo de 50 mL, se
- 15 añade periodato de sodio (2 equiv.) y 10 mL de agua. Esto se agita hasta que el periodato está totalmente disuelto. Luego se añade una porción igual de ácido acético glacial, seguido por dos porciones de tetrahidrofurano. Finalmente, se añaden una pequeña cantidad en mol por
- 20 ciento de osmato de potasio, seguido por el alqueno E1d (1equiv.). La reacción se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno siendo utilizado TLC para monitorear la reacción. Cuando es evidente que no hay material de comienzo por el TLC, la reacción se apaga con solución salina y se
- 25 extrae con acetato de etilo y solución salina hasta un pH neutro, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra. Después de la cromatografía en columna (7:3, Hexano: Acetato de Etilo) se obtiene el E1e.

- e. 9,11-(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)-13,14-dihidro-16-17-didehidro-17-(o-fluoro-fenil) prostaglandina $F_{1\alpha}$ (E1f): En un frasco de fondo redondo se añade cloruro de cromo(II) (2 equiv.) y cloruro de níquel(II) (0,02 equiv.). Se añade DMF y la solución se agita. A esto se añade alfa-bromo-
- 5 (o-fluoro)estireno (2 equiv.) y el aldehído (1 equiv.). La reacción se monitorea por TLC y luego se apaga con cloruro de amonio cuando el material de comienzo ya no está presente. La mezcla se extra en etil éter y se lava con solución salina hasta un pH neutro, se seca con sulfato de magnesio, y se concentra. Después de cromatografía en columna (7:3
- 10 hexano: acetato de etilo) se obtiene el E1f.
- f. 13,14-dihidro-16-17-Z-didehidro-17-(2-fluorofenil) prostaglandina $F_{1\alpha}$ (E1g): A un pequeño frasco de fondo redondo, se añade éster metílico metil éster E1f y 3 mL de CH_3CH . Luego 0,1 mL de HF/Piridina (0,1 mmol, 1 equiv.) se añaden mientras el frasco se calienta de $0^\circ C$ a temperatura
- 15 ambiente. Después de 3 horas a $21^\circ C$, la reacción se apaga con NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se extrae tres veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinan y se lavan tres veces con 1N HCl, solución salina, y se secan (Na_2SO_4). Después de la cromatografía en columna (7:3, Hexano: Acetato de Etilo), se obtiene un aceite transparente. Este
- 20 aceite se añade a una pequeña cantidad en mL de una solución 3:1 de THF: agua, y el frasco se enfría a $0^\circ C$. Se añade una cantidad excesiva (2,5 equiv.) de hidróxido de litio, se retira el baño helado, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente de la noche a la mañana. Se
- 25 añade cloruro de metileno y ácido cítrico saturado a la mezcla de reacción, la capa acuosa se lava 3 veces con cloruro de metileno, las capas orgánicas se combinan y se lavan con solución, salina, se secan (Na_2NO_4),

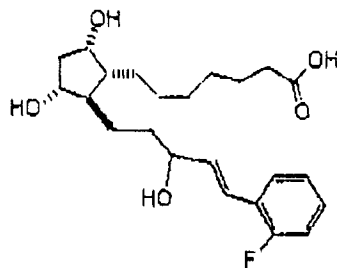
se concentran en vacío y el residuo se cromatografía (cloruro de metileno, metanol, ácido acético, 9,6, 0,4, 0,015), para proveer el E1g.

Ejemplos 2-17

Los ejemplos 2-17 se preparan utilizando substancialmente los mismos procedimientos como aquellos que se describen en el Ejemplo 1, sustituyendo los materiales de comienzo apropiados. El técnico con experiencia puede cambiar la temperatura, presión, atmósfera, disolventes o el orden de las reacciones como sea apropiado. Adicionalmente, el técnico con experiencia puede utilizar grupos de protección para bloquear secundarias o aumentar las producciones como sea apropiada. Todas estas modificaciones se pueden realizar fácilmente por el técnico con experiencia en la técnica de química orgánica y de este modo están dentro del alcance de la invención.

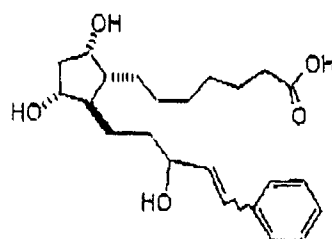
Ejemplo 2

15 13,14-dihidro-16-17-E-didehidro-17-(2-fluoro-fenil)-17-trinor prostaglandina $F_{1\alpha}$



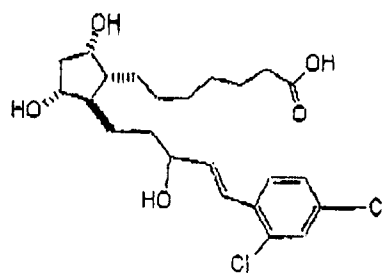
Ejemplo 3

13,14-dihidro-E-16-17-didehidro-17-fenil-17-trinor prostaglandina $F_{1\alpha}$



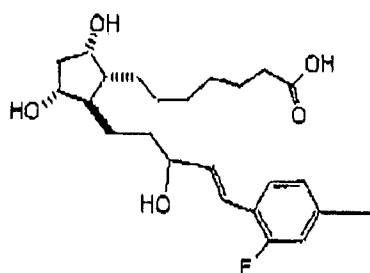
Ejemplo 4

13,14-dihidro-*E*-16-17-didehidro-17-(2,4-dicloro-fenil)-17-trinor
prostaglandina $F_{1\alpha}$



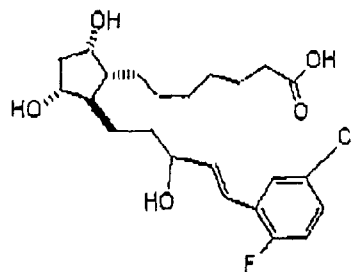
Ejemplo 5

13,14-dihidro-*E*-16-17-didehidro-17-(2-fluoro-4-dicloro-metilfenil)-17-trinor
prostaglandina $F_{1\alpha}$



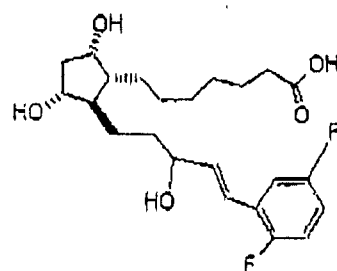
Ejemplo 6

13,14-dihidro-*E*-16-17-didehidro-17-(2-fluoro-4-cloro-fenil)-17-trinor
prostaglandina $F_{1\alpha}$



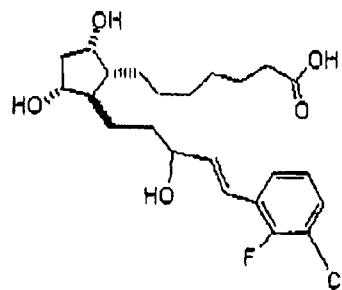
Ejemplo 7

13,14-dihidro-*E*-16-17-didehidro-17-(2,5-difluoro-fenil)-17-trinor
prostaglandina $F_{1\alpha}$



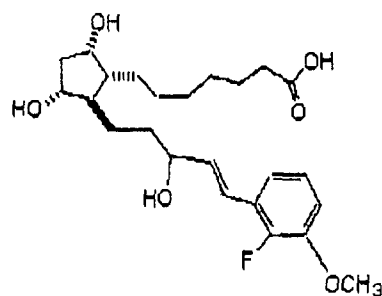
Ejemplo 8

13,14-dihidro-*E*-16-17-didehidro-17-(2-fluoro-3-cloro-fenil)-17-trinor
prostaglandina $F_{1\alpha}$

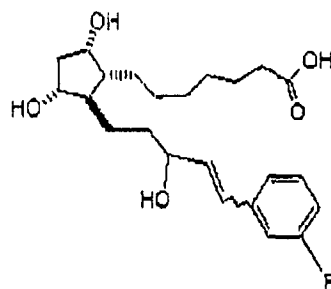


Ejemplo 9

13,14-dihidro-*E*-16-17-didehidro-17-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-17-trinor
prostaglandina $F_{1\alpha}$

**Ejemplo 10**

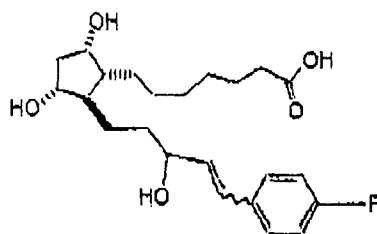
13,14-dihidro-*E*-16-17-didehidro-17-(3-fluoro-fenil)-17-trinor prostaglandina
F_{1α}



5

Ejemplo 11

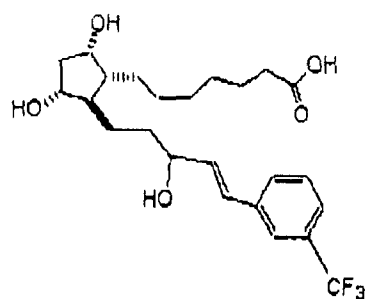
13,14-dihidro-*E*-16-17-didehidro-17-(3-fluoro-fenil)-17-trinor prostaglandina
F_{1α}



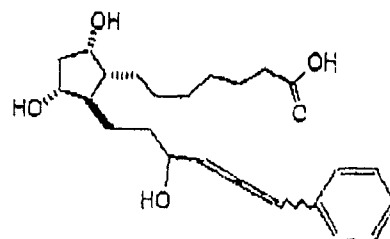
10

Ejemplo 12

13,14-dihidro-*E*-16-17-didehidro-17-(3-trifluorometil-fenil)-17-trinor
prostaglandina F_{1α}

**Ejemplo 13**

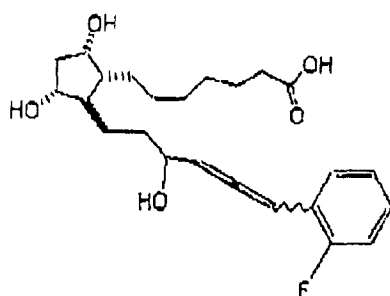
13,14-dihidro-16-17-dienil-18-(fenil)-18-dinor prostaglandina F_{1α}



5

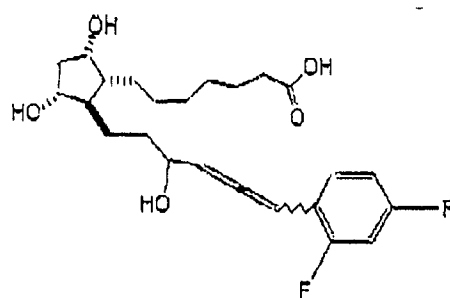
Ejemplo 14

13,14-dihidro-16-17-dienil-18-(2-fluoro-fenil)-18-dinor prostaglandina F_{1α}

**Ejemplo 15**

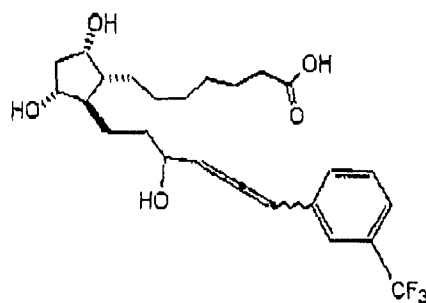
13,14-dihidro-16-17-dienil-18-(2,4-difluoro-fenil)-18-dinor prostaglandina

10 F_{1α}



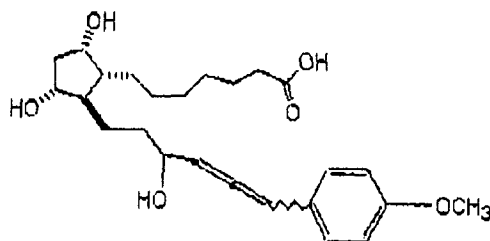
Ejemplo 16

13,14-dihidro-16-17-dienil-18-(3-trifluorometil-fenil)-18-dinor prostaglandina $F_{1\alpha}$



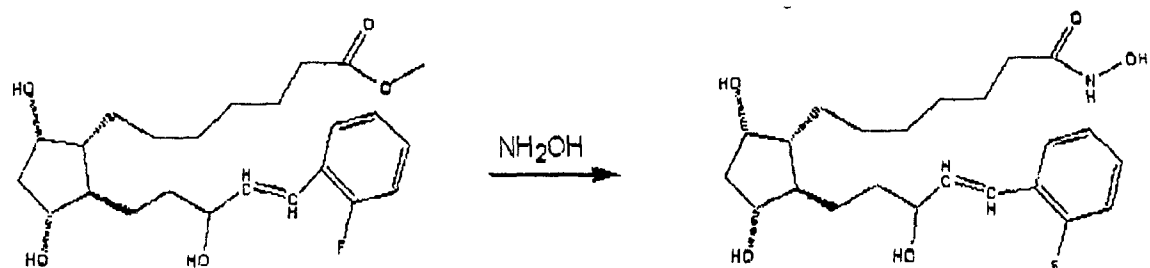
Ejemplo 17

13,14-dihidro-16-17-dienil-18-(4-metoxi-fenil)-18-dinor prostaglandina $F_{1\alpha}$



Ejemplo 18

10 Preparación de 13,14-dihidro-16-17-alquenil-17-(2-fluorofenil)-17trinor prostaglandina $F_{1\alpha}$ ácido 1-hidroxámico:



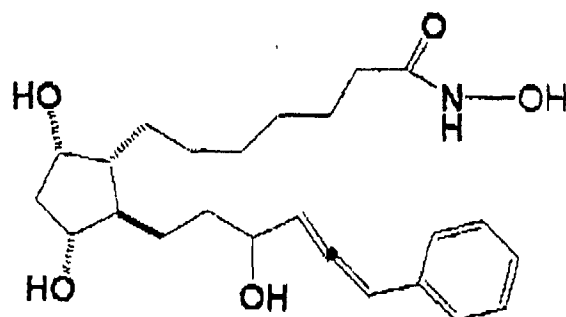
En un frasco de fondo redondo secado con llama equipado con una barra de agitación magnética se coloca 13,14-dihidro-16,17-alquenil-17-(2-fluorofenil) trinor Prostaglandina $F_{1\alpha}$ metil éster (Ejemplo 1) (1,0 equiv.) en metanol. A esta solución se añade hidroxilamina en metanol (1,25 equiv.). La solución se agita durante varios minutos. La solución luego se trata con 1N ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre $MgSO_4$ anhidrido, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía para proporcionar 13,14-dihidro-16,17-alquenil-17-(2-fluorofenil) trinor Prostaglandina $F_{1\alpha}$ ácido 1-hidroxámico.

Ejemplos 19-20

Los Ejemplos 19-20 se preparan utilizando substancialmente los mismos procedimientos como aquellos que se describen en el Ejemplo 18, sustituyendo los materiales de comienzo apropiados. El técnico con experiencia puede cambiar la temperatura, presión, atmósfera, disolventes o el orden de las reacciones como sea apropiado. Adicionalmente, el técnico con experiencia puede utilizar grupos de protección para bloquear reacciones secundarias o aumentar las producciones como sea apropiado. Todas estas modificaciones pueden ser realizadas fácilmente por una persona con experiencia en la técnica de química orgánica, y de este modo están dentro del alcance de la invención.

Ejemplo 19

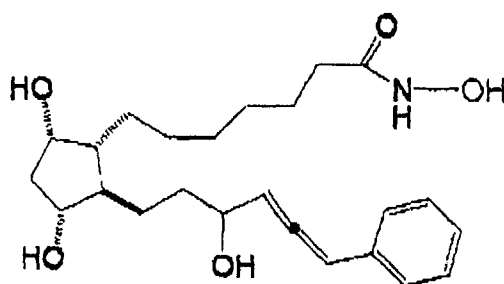
13,14-dihidro-15,16-dienil-17-fenil-17-trinor prostaglandina $F_{1\alpha}$ ácido 1-hidroxámico;



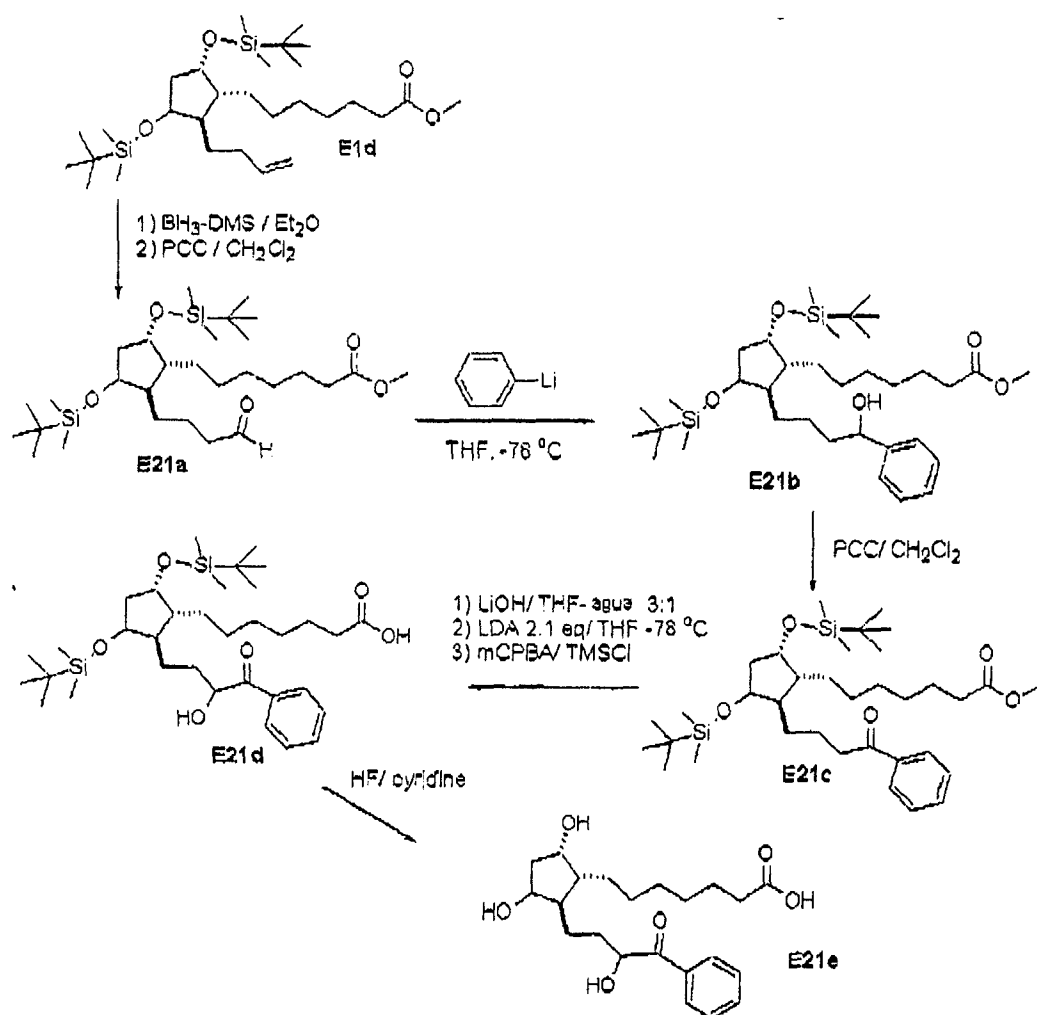
5

Ejemplo 20

13,14-dihidro-16,17-alquenil-17-(3-fluorofenil)-17-trinor prostaglandina $F_{1\alpha}$ ácido 1-N-metanosulfonamida

**Ejemplo 21**

10 13,14-dihidro-16-queto-17-fenil-17 -trinor prostaglandina $F_{1\alpha}$



a. 7-(5-(4-oxobutil)-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentil)

heptanoato de metilo (E21a): En un frasco de fondo redondo de 50 mL, se añade aducto de Borano-sulfuro de dimetilo (2 equiv.) y 10 mL de etil éter.

- 5 Esto se agita hasta que el reactivo de borano se ha disuelto totalmente. El frasco se enfría a 0°C y el alqueno se añade en porciones. Cuando se la reacción se termina por TLC, la mezcla se vierte dentro de una solución bien agitada de clorocromato de piridinio (PCC) en diclorometano. La reacción se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la reacción se
- 10 monitorea por TLC, la reacción se apaga con una solución de cloruro de

amonio saturada y se extrae con acetato de etilo y hexanos en una relación 4:1. La capa orgánica se lava con solución salina hasta pH neutro, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra. Después de cromatografía en columna, (1:15, Hexano: Acetato de Etilo) se obtiene el E21a.

- 5 b. 7-(5-(4-hidroxi-4-fenilbutil)-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi) ciclopentil) heptanoato de metilo (E21b): A un frasco de fondo redondo de 50 mL se añade fenil-litio (1 equiv.) en THF y se enfría a -78°C. A este frasco luego se añade E21a en THF y se agita durante 30 minutos. La reacción se monitorea por TLC y luego se apaga con cloruro de amonio
- 10 cuando el material de comienzo ya no está presente. La mezcla se extrae a dentro de etil éter y se lava con solución salina hasta pH neutro, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. Después de la cromatografía en columna (7:3, hexano: acetato de etilo) se obtiene el E21b.

- c. 7-(5-(4-oxo-4-fenilbutil)-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentil) heptanoato de metilo (E21c): En un pequeño frasco de fondo redondo se añade metil éster E21b y una porción de diclorometano. El PCC se añade lentamente y se activan los tamices. La solución se agita a temperatura ambiente y se monitorea por TLC hasta que cesa oxidación adicional. En este punto, el material crudo se filtra a
- 15 través de Fluorosil, se concentra y se cromatografía para separar la cetona del alcohol residual. Después de la cromatografía en columna (7:3, hexano: acetato de etilo) se obtiene el E21c.
- 20

- d. 7-(5-(3-hidroxi-4-oxo-4-fenilbutil)-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentil) ácido hetanóico (E21d): El aceite E21c se añade a
- 25 una pequeña cantidad en mL de una solución 3:1 de THF: agua, y el frasco se enfría a 0°C. Se añade una cantidad excesiva (2,5 equiv.) de hidróxido

de litio, el baño helado se elimina, y la reacción se agita a temperatura ambiente de la noche a la mañana. Se añade cloruro de metileno y ácido cítrico saturado a la mezcla de reacción, la capa acuosa se lava 3 veces con cloruro de metileno, las capas orgánicas se combinan y se lavan con solución salina, se secan (Na_2SO_4), se concentra en vacío, y el residuo se cromatografía (cloruro de metileno, metanol, ácido acético, 9,6, 0,4, 0,015), para proveer el ácido libre que luego se disuelve en THF y se enfría a -78°C . Se añade una solución de THF que contiene 2,1 equivalentes de LDA, seguido por 2,2 equivalentes de TMSCl. Esto se continúa por 1,1 equivalentes de *m*CPBA y la totalidad de la reacción se permite que se caliente a temperatura ambiente. Sigue una preparación ácida, seguido por la extracción dentro de una mezcla 3:1 de acetato de etilo/hexano, produciendo la hidrox cetona E21d.

e. 13,14-dihidro-16-quetto-17-fenil-17-trinor Prostaglandina $\text{F}_{1\alpha}$ (E21e):
A un pequeño frasco de fondo redondo se añade el ácido E21e y una porción de CH_3CH y HF/Piridina (0,1 mmol, 1 equiv.) mientras el frasco se calienta lentamente desde 0°C a temperatura ambiente. Después de 3 horas a 21°C , la reacción se apaga con NaCl acuoso saturado. La capa acuosa se extrae tres veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinan y se lavan tres veces con 0,1N HCl, solución salina, y se seca (Na_2SO_4), y el residuo se cromatografía (cloruro de metileno, metanol, ácido acético, 9,6, 0,4, 0,015), para proveer el producto final.

Ejemplos 22-27

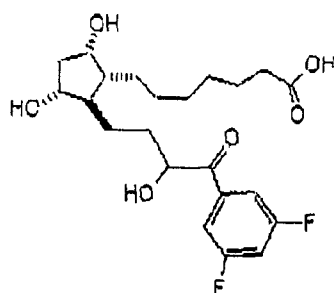
Los Ejemplos 22-27 preparan utilizando substancialmente los mismos procedimientos como aquellos que se describen en el Ejemplo 21, sustituyendo los materiales de comienzo apropiados. El técnico con

experiencia puede cambiar la temperatura, presión, atmósfera, disolventes o el orden de las reacciones como sea apropiado. Adicionalmente, el técnico con experiencia puede utilizar grupos de protección para bloquear reacciones secundarias o aumentar las producciones como sea apropiado.

- 5 Todas estas modificaciones pueden ser realizadas fácilmente por una persona con experiencia en la técnica de química orgánica, y de este modo están dentro del alcance de la invención.

Ejemplo 22

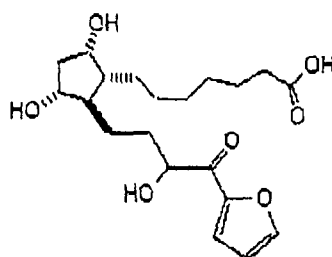
13,14-dihidro-16-queto-16-(3,5-difluorofenil)-16-tetranor prostaglandina $F_{1\alpha}$



10

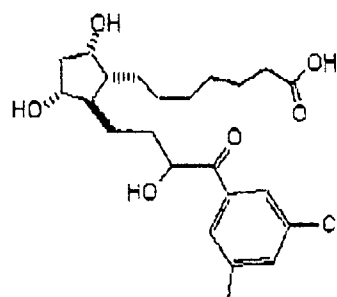
Ejemplo 23

13,14-dihidro-16-oxo-16-(2-furanil)-16-tetranor prostaglandina $F_{1\alpha}$



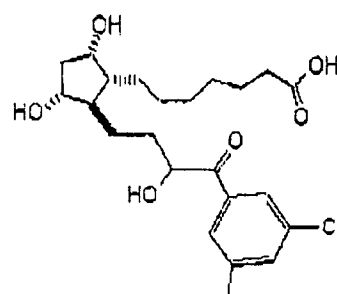
Ejemplo 24

- 15 13,14-dihidro-16-oxo-16-(3-cloro-5-metilfenil)-16-tetranor prostaglandina $F_{1\alpha}$



Ejemplo 25

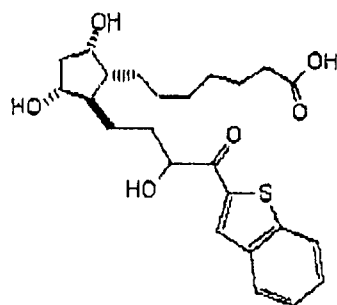
13,14-dihidro-16-oxeto-16-(4-fluorobenzo[*b*]furan-2-il)-16-tetranor
prostaglandina F_{1α}



5

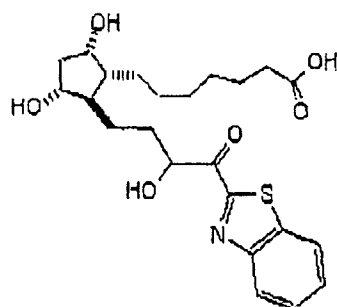
Ejemplo 26

13,14-dihidro-16-oxo-16-(2-tianafil)-16-tetranor prostaglandina F_{1α}



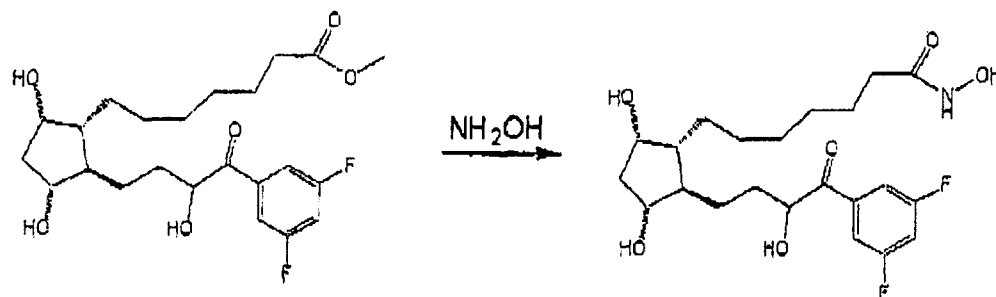
Ejemplo 27

10 13,14-dihidro-16-oxo-17-(2-benzotiazolil)-16-tetranor prostaglandina F_{1α}



Ejemplo 28

Preparación de 13,14-dihidro-16-oxo-16-(2,4-difluorofenil)-16-tetranor prostaglandina PGF_{1α} ácido 1-hidroxámico



5

En un frasco de 25 mL de fondo redondo secado con llama equipado con una barra de agitación magnética se coloca 13,14-dihidro-16,17-alquenil-17-o-fluorofenil trinor PGF_{1α} metil éster (Ejemplo 22) (1,0 equiv.) en metanol. A esta solución se añade hidroxilamina en metanol (1,25 equiv.). La solución se agita durante varios minutos. La solución luego se trata con 1,0 N ácido clorhídrico (HCl) y se extrae dos veces con porciones de acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidrido, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía para proporcionar 13,14-dihidro-16,17-alquenil-17-(2-fluorofenil) trinor PGF_{1α} ácido 1-hidroxámico.

10

15

Ejemplos 29-30

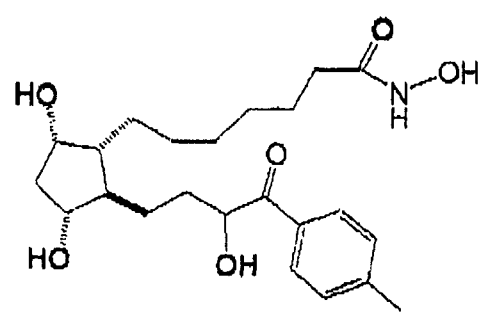
Los Ejemplos 29-30 se preparan utilizando substancialmente los

5 mismos procedimientos como aquellos que se describen en el Ejemplo 28, sustituyendo los materiales de comienzo apropiados. El técnico con experiencia puede cambiar la temperatura, presión, atmósfera, disolventes o el orden de las reacciones como sea apropiado. Adicionalmente, el

10 técnico con experiencia puede utilizar grupos de protección para bloquear reacciones secundarias o aumentar las producciones como sea apropiado. Todas estas modificaciones pueden ser realizadas fácilmente por una persona con experiencia en la técnica de química orgánica, y de este modo están dentro del alcance de la invención.

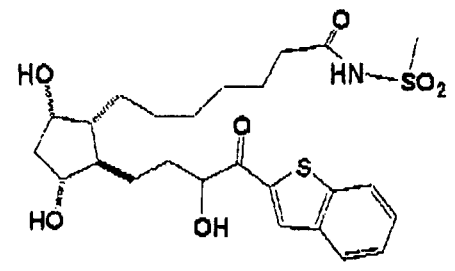
Ejemplo 29

13,14-dihidro-16-oxo-16-(4-metilfenil)-16- tetranor Prostaglandina F_{1α} ácido 1-hidroxámico



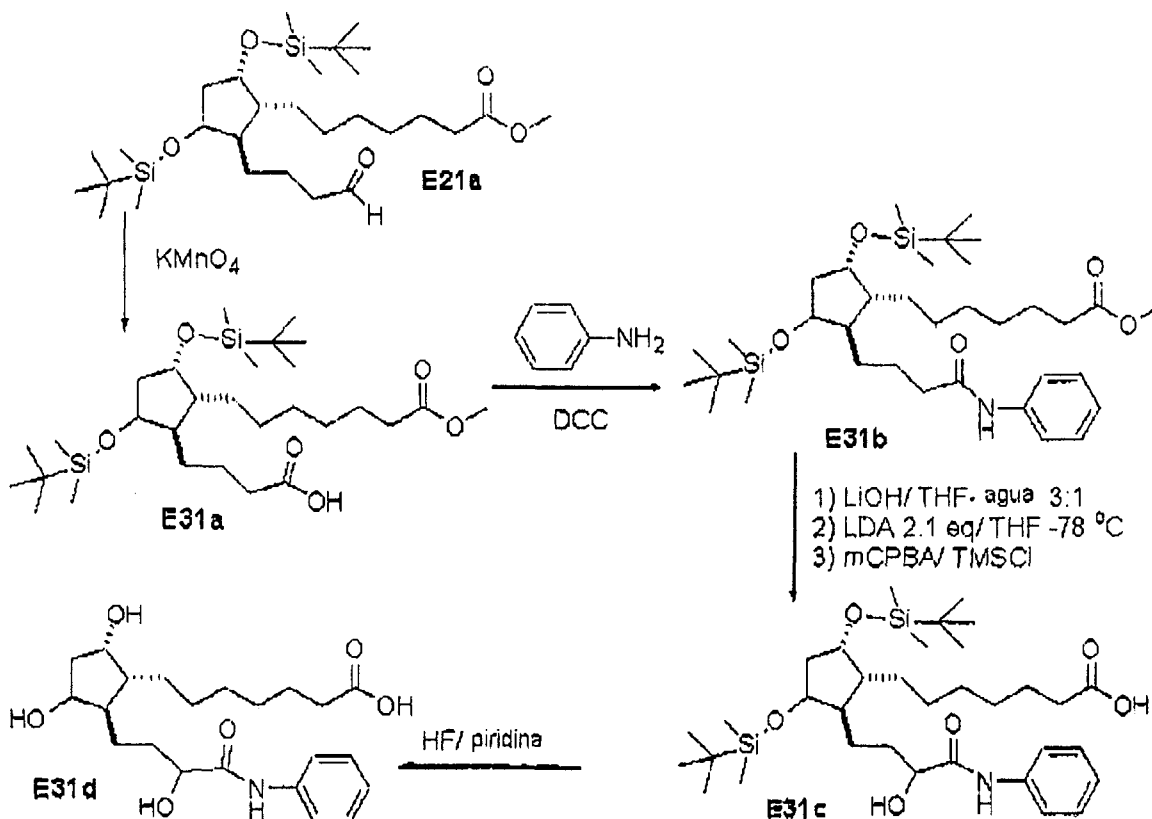
Ejemplo 30

15 13,14-dihidro-16-oxo-16-(4-tianafil)-16- tetranor Prostaglandina F_{1α} 1-N-metanosulfonamida



Ejemplo 31

13,14-dihidro-15-(N-fenilcarbanoil)-15- pentanor Prostaglandina F₁α



- a. 7-(5-(4-carboxibutil)-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentil) heptanoato de metilo (E31a): En una frasco de fondo redondo de 50 mL se añade el compuesto E21a. Sigue una titración con una solución neutra de permanganato de potasio (KMnO_4). Cuando la reacción se termina por TLC, la mezcla se lava con citrato de sodio saturado y se extrae tres veces con diclorometano. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra. Después de cromatografía en columna (cloruro de metileno, metanol, ácido acético, 9,6, 0,4, 0,015), se obtiene el E31a.

- b. 7-(5-(3-N—fenilcarbamil-propil)-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentil) heptanoato de metilo (E31b): En un frasco de fondo redondo de 50 mL se añade anilina (1 equiv.) en THF, luego se añade dicitclohexilcarbodiimida (DCC) en exceso. A este frasco luego se
- 5 añade el E31a en THF y se agita durante 30 minutos. La reacción se monitorea por LTC y se aplica calor ligeramente en caso necesario, luego se apagada con cloruro de amonio cuando el material de comienzo ya no está presente. La mezcla se extrae dentro de etil éter y se lava con
- 10 solución salina hasta pH neutro, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. Después de cromatografía en columna (1:1, hexano : acetato de etilo) se obtiene el E31b.
- d. 7-(5-(3-hidroxi-4-oxo-fenilbutil)-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentil) ácido heptanóico (E31c): E31b se añade a una
- 15 pequeña cantidad en mL de una solución 3:1 de THF: agua, y el frasco se enfría a 0°C. Se añade una cantidad excesiva (2,5 equiv.) de hidróxido de litio, el baño helado se elimina, y la reacción se agita a temperatura ambiente de la noche a la mañana. Se añade cloruro de metileno y ácido
- 20 cítrico saturado a la mezcla de reacción, la capa acuosa se lava 3 veces con cloruro de metileno, las capas orgánicas se combinan y se lavan con solución salina, se secan (Na_2SO_4), se concentra en vacío, y el residuo se
- 25 cromatografía (cloruro de metileno, metanol, ácido acético, 9,6, 0,4, 0,015), para proveer el ácido libre que luego se disuelve en THF y se enfría a -78°C. Se añade una solución de THF que contiene 2,1 equivalentes de LDA, seguido por 2,2 equivalentes de TMSCl. Esto se
- continúa por 1,1 equivalentes de *m*CPBA y la totalidad de la reacción se permite que se caliente a temperatura ambiente. Sigue una preparación

ácida, seguido por la extracción dentro de una mezcla 3:1 de acetato de etilo/hexano, produciendo la hidroxí amida E21c.

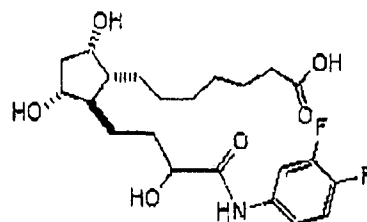
- e. 13,14-dihidro-15-(N-fenilcarbanoil)-15-pentanor Prostaglandina $F_{1\alpha}$ (E31d): A un pequeño frasco de fondo redondo se añade el ácido E21e y una porción de CH_3CH y HF/Piridina (0,1 mmol, 1 equiv.) mientras el frasco se calienta lentamente desde $0^\circ C$ a temperatura ambiente. Después de 3 horas a $21^\circ C$, la reacción se apaga con NaCl acuoso saturado. La capa acuosa se extrae tres veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinan y se lavan tres veces con 0,1N HCl, solución salina, y se seca (Na_2SO_4), y el residuo se cromatografía (cloruro de metileno, metanol, ácido acético, 9,6, 0,4, 0,015), para proveer el producto final.

Ejemplos 32-37

- Los Ejemplos 32-37 se preparan utilizando substancialmente los mismos procedimientos como aquellos que se describen en el Ejemplo 31, sustituyendo los materiales de comienzo apropiados. El técnico con experiencia puede cambiar la temperatura, presión, atmósfera, disolventes o el orden de las reacciones como sea apropiado. Adicionalmente, el técnico con experiencia puede utilizar grupos de protección para bloquear reacciones secundarias o aumentar las producciones como sea apropiado. Todas estas modificaciones pueden ser realizadas fácilmente por una persona con experiencia en la técnica de química orgánica, y de este modo están dentro del alcance de la invención.

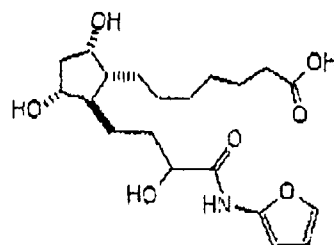
Ejemplo 32

- 13,14-dihidro-15-(N-3,4-difluorofenilcarbanoil)-15-pentanor Prostaglandina $F_{1\alpha}$



Ejemplo 33

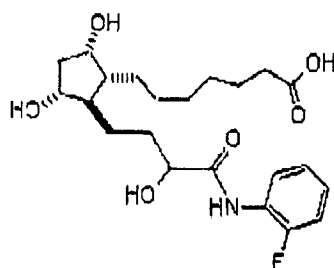
13,14-dihidro-15-(N-2-furanilcarbamoil)-15-pentanoic Prostaglandina $F_{1\alpha}$



5

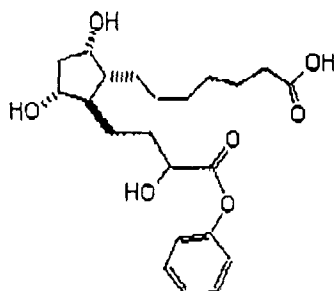
Ejemplo 34

13,14-dihidro-15-(N-2-fluorofenilcarbamoil)-15-pentanoic Prostaglandina $F_{1\alpha}$



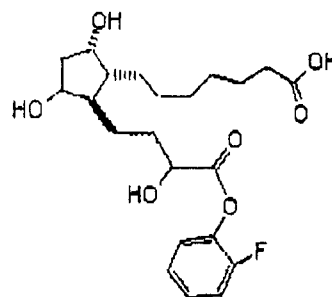
Ejemplo 35

10 13,14-dihidro-15-(fenoxycarbonil)-15-pentanoic Prostaglandina $F_{1\alpha}$

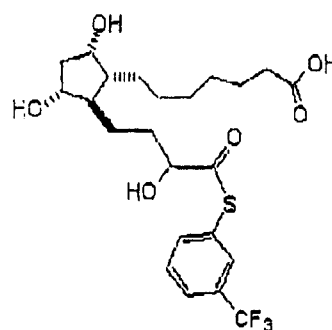


Ejemplo 36

13,14-dihidro-15-(f2-fluorofenoxycarbonil)-15-pentanor Prostaglandina $F_{1\alpha}$

**Ejemplo 37**

5 13,14-dihidro-15-(3-trifluorometiltiafenilfenoxycarbonil)-15-pentanor
Prostaglandina $F_{1\alpha}$

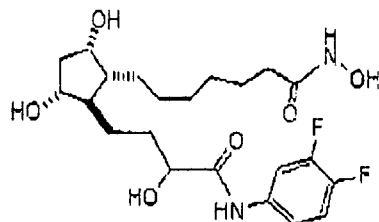
**Ejemplos 38-40**

Los Ejemplos 38-40 se preparan utilizando substancialmente los
10 mismos procedimientos como aquellos que se describen en el Ejemplo 28,
sustituyendo los materiales de comienzo apropiados. El técnico con
experiencia puede cambiar la temperatura, presión, atmósfera, disolventes
o el orden de las reacciones como sea apropiado. Adicionalmente, el
técnico con experiencia puede utilizar grupos de protección para bloquear
15 reacciones secundarias o aumentar las producciones como sea apropiado.
Todas estas modificaciones pueden ser realizadas fácilmente por una
persona con experiencia en la técnica de química orgánica, y de este

modo están dentro del alcance de la invención.

Ejemplo 38

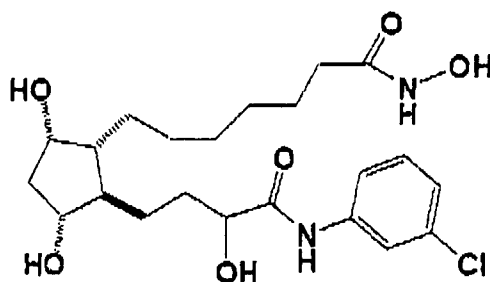
Preparación de 13,14-dihidro-15-(*N*-3,4-difluorofenilcarbamoil)-15-pentanor
PGF_{1α} ácido 1-hidroxámico:



5

Ejemplo 39

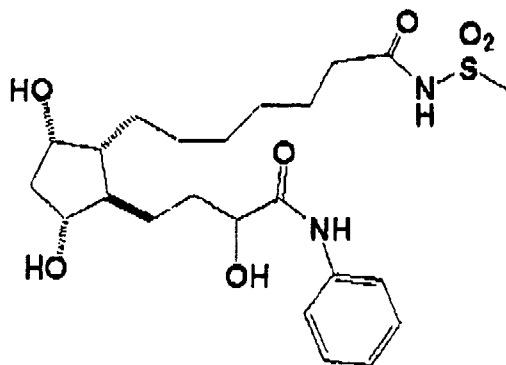
Preparación de 13,14-dihidro-15-(*N*-3-clorofenilcarbamoil)-15-pentanor
PGF_{1α} ácido 1-hidroxámico:



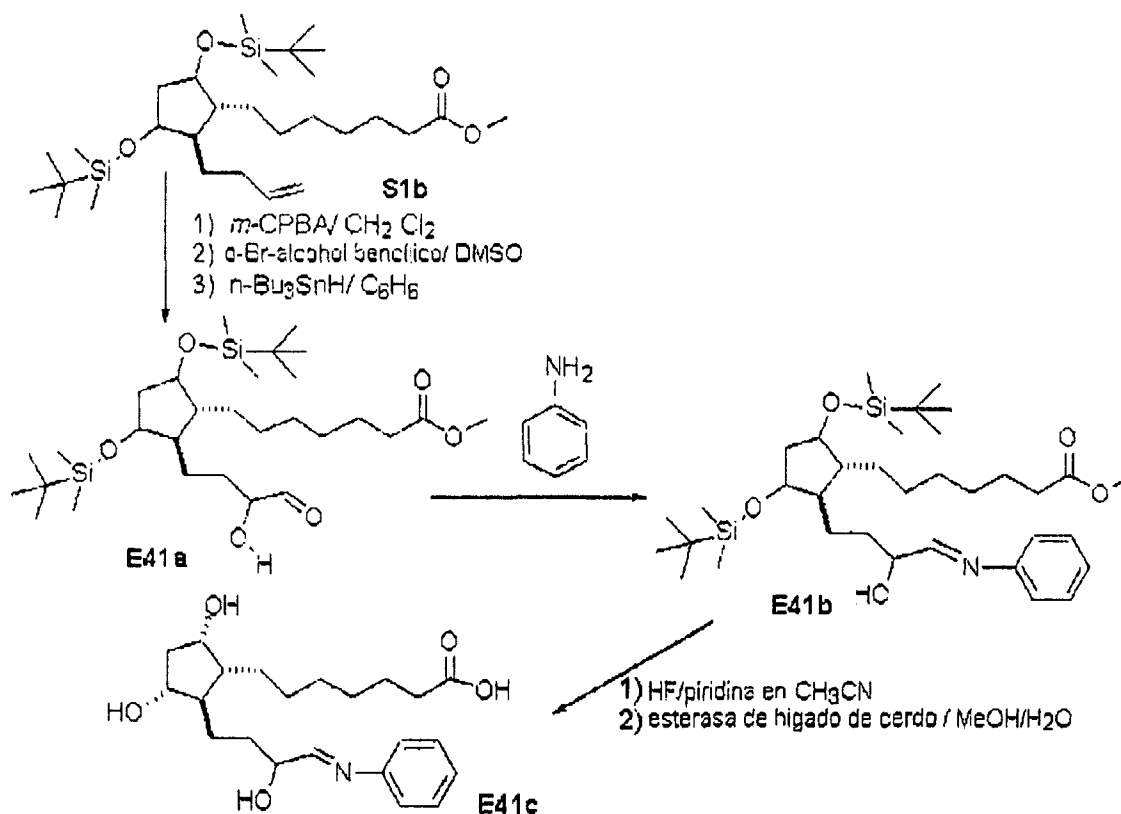
10

Ejemplo 40

Preparación de 13,14-dihidro-15-(*N*-fenilcarbamoil)-15-pentanor PGF_{1α}
ácido 1-*N*-metanosulfonamida:



Ejemplo 41

Preparación de 13,14-dihidro-17-aza-16-enil-17-fenil-17-trinor PGF_{1α}:

- a. 7-(5-(3-hidroxi-4-oxobutilbutil)-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi) ciclopentil) heptanoato de metilo (E41a): En un frasco de fondo redondo de 50 mL, se añade el compuesto E21a, seguido por una porción de cloruro de metileno (CH₂Cl₂). Luego sigue la adición de un ligero excedente molar de ácido *meta*-cloroperoxibenzóico (*m*-CPBA) (Aldrich). Cuando la reacción se termina por TLC, la mezcla se lava con solución de sulfito de sodio, la capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra. Después de cromatografía en columna (20% AtOAc en hexanos), se obtiene el epóxido como un aceite transparente. Este aceite se disuelve en DMSO y se añade un equivalente de alcohol o-
- 10

- bromobencílico. Esto se calienta para causar la abertura nucleófila del epóxido por el alcohol. El material se añade a una porción de solución salina y se extrae exhaustivamente con una mezcla 3:1 de acetato de etilo y hexanos. Este material se cromatografía (10% EtOAc en hexanos) para
- 5 proveer el bencil éter como un aceite. El bencil éter luego se disuelve en benceno y una solución diluida de hidruro de tri-n-butil-estaño se añade lentamente en el aumento de temperatura hasta reflujo. Se añade más hidruro en caso requerido para asegurar la reacción total. El aldehído que se recupera de este modo, E41a, se cromatografía cuidadosamente sobre
- 10 sílica gel (20% EtOAc en hexanos).
- b. 7-(5-(5-aza-3-hidroxipent-4-enil)-2,4-di(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)ciclopentil) heptanoato de metilo (E41b): A un frasco de fondo redondo de 50 mL, se añade anilina (1 equiv.) en C_6H_6 , luego E41a. La mezcla luego se calienta y el agua que se forma se elimina mediante
- 15 destilación azetrópica con una trampa Dean-Stark. La reacción se monitorea por TLC. El producto se aísla mediante eliminación del benceno en vacío, y cromatografía en columna (1:1, hexano : acetato de etilo) se obtiene el E41b.
- c. 13,14-dihidro-17-aza-16-enil-17-fenil-17-trinor $PGF_{1\alpha}$ (E41c): A un
- 20 pequeño frasco de fondo redondo se añade metil éster E41b y una porción de CH_3CH y HF/Piridina (0,1 mmol, 1 equiv.) mientras el frasco se calienta lentamente desde $0^\circ C$ a temperatura ambiente. Después de 3 horas a $21^\circ C$, la mezcla de reacción se añade a una columna de cromatografía en sílica gel y se cromatografía con 5% metanol en CH_2Cl_2 para producir el
- 25 dihidroxi éster. Este éster se saponifica mediante la adición por gotas en metanol a una solución acuosa que se agita suavemente de esterasa de

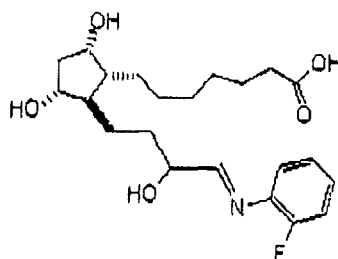
hígado de cerdo (Sigma) tamponada a pH = 7. Se debe tener cuidado de asegurar que la concentración total del MeOH permanece por debajo de 10% (volumen/volumen). Cuando termina la reacción por TLC, la solución se acidifica con ácido cítrico, y se extrae tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se lavan con solución salina, se secan (Na₂SO₄), y el residuo se cromatografía (cloruro de metileno, metanol, ácido acético, 9,6, 0,4, 0,015), para proveer el producto final.

Ejemplos 42-45

Los Ejemplos 42-45 se preparan utilizando substancialmente los mismos procedimientos como aquellos que se describen en el Ejemplo 41, sustituyendo los materiales de comienzo apropiados. El técnico con experiencia puede cambiar la temperatura, presión, atmósfera, disolventes o el orden de las reacciones como sea apropiado. Adicionalmente, el técnico con experiencia puede utilizar grupos de protección para bloquear reacciones secundarias o aumentar las producciones como sea apropiado. Todas estas modificaciones pueden ser realizadas fácilmente por una persona con experiencia en la técnica de química orgánica, y de este modo están dentro del alcance de la invención.

Ejemplo 42

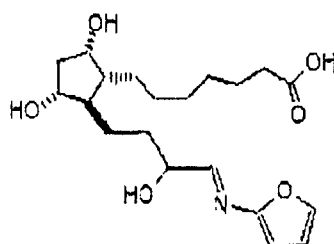
13,14-dihidro-17-aza-16-enil-17-(2-fluorofenil)-17-trinor PGF_{1α}



Ejemplo 43

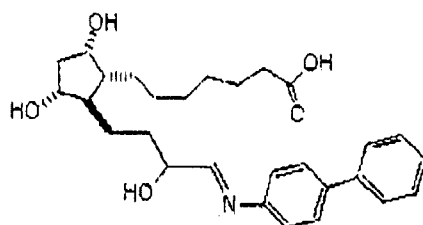
13,14-dihidro-17-aza-16-enil-17-(2-fluranil)-17-trinor Prostaglandina

F_{1α}



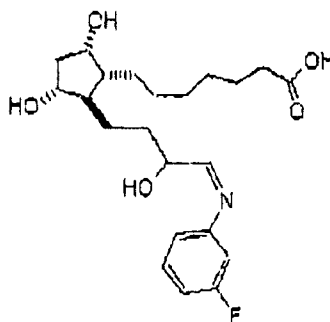
Ejemplo 44

5 13,14-dihidro-17-aza-16-enil-17-(4-fenilfenil)-17-trinor Prostaglandina F_{1α}



Ejemplo 45

13,14-dihidro-17-aza-16-enil-17-(3-fluorofenil)-17-trinor Prostaglandina F_{1α}



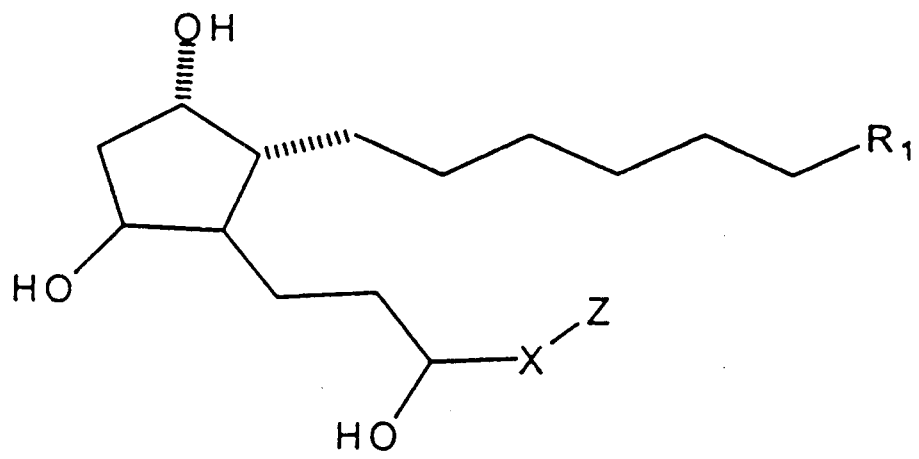
10

Ejemplos 46-48

Los Ejemplos 46-48 se preparan utilizando substancialmente los mismos procedimientos como aquellos que se describen en el Ejemplo 28, sustituyendo los materiales de comienzo apropiados. El técnico con experiencia puede cambiar la temperatura, presión, atmósfera, disolventes o el orden de las reacciones como sea apropiado. Adicionalmente, el

15

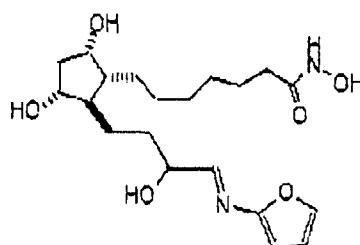
~~14~~
~~12~~



técnico con experiencia puede utilizar grupos de protección para bloquear reacciones secundarias o aumentar las producciones como sea apropiado. Todas estas modificaciones pueden ser realizadas fácilmente por una persona con experiencia en la técnica de química orgánica, y de este modo están dentro del alcance de la invención.

Ejemplo 46

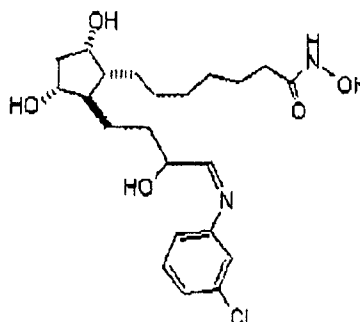
Preparación de 13,14-dihidro-17-aza-16-enil-17-(2-furanil)-17-trinor Prostaglandina $F_{1\alpha}$ ácido 1-hidroxámico



10

Ejemplo 47

Preparación de 13,14-dihidro-17-aza-16-enil-17-(3-cloro-fenil)-17-trinor Prostaglandina $F_{1\alpha}$ ácido 1-hidroxámico



Ejemplo 48

15 Preparación de 13,14-dihidro-17-aza-16-enil-17-(2-tiofuranil)-17-trinor Prostaglandina $F_{1\alpha}$ 1-N-metanosulfonamida

con el compuesto, y uno con otro, de manera que no existe una interacción que reduciría substancialmente la eficacia farmacéutica de la composición bajo condiciones ordinarias de uso. Por supuesto, el portador farmacéuticamente aceptable debe ser de suficientemente alta pureza y
5 suficientemente baja toxicidad para hacerlo adecuado para administrar al sujeto que está siendo tratado.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de estos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sucrosa; almidones, tales como
10 almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, celulosa de etilo, celulosa de acetato; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico, estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites
15 vegetales tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes, tales como Tweens®; agentes humedecedores tales como sulfato de laurilo sódico; agentes colorantes; agentes de sabor, excipientes; agentes de formar en tabletas;
20 estabilizantes, antioxidantes; preservativos; agua libre de pirógeno; salina isotónica; y soluciones tampones de fosfato.

La selección de un portador farmacéuticamente aceptable para ser utilizado junto con un compuesto básicamente se determina por la manera que el compuesto va a ser administrado. Los compuestos de la presente
25 invención se pueden administrar de manera sistémica. Las rutas de administración incluyen transdérmica; oral; parentérica, incluyendo

inyección subcutánea o intravenosa; tópica; y/o intranasal.

La cantidad apropiada del compuesto a ser utilizado se puede determinar mediante experimentación rutinaria con modelos animales. Tales modelos incluyen, pero no se limitan a modelos de ratas intactas o con los ovarios extirpados, hurón, canino, y modelos primates no humanos así como también modelos es desuso.

Las formas de dosificación unitaria preferidas por inyección incluyen soluciones estériles de agua, salina fisiológica, o mezclas de estos. El pH de las soluciones antes mencionadas se deben ajustar a 7,4 aproximadamente. Portadores adecuados para inyección o implantes quirúrgicos incluyen hidrogeles, dispositivos de liberación controlada o sostenida, ácido poliláctico, y matrices de colágeno.

Portadores farmacéuticamente aceptables adecuados par la aplicación tópica incluyen aquellos adecuados para utilizar en lociones, cremas, geles y similares. En caso de que un compuesto va a ser administrado de manera peroral, la forma de dosificación unitaria preferida es tabletas, cápsulas y similares. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de las formas de dosificación unitaria para la administración oral son muy conocidas en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias tales como sabor, costo y estabilidad en almacenamiento, que no son críticos para los propósitos de la presente invención, y pueden ser fabricadas sin dificultar por aquellas personas con experiencia en la técnica.

Método de Uso

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar muchos trastornos médicos, incluyendo por ejemplo, trastornos oculares,

hipertensión, control de la fertilidad, congestión nasal, trastornos neurogénicos de la vejiga, trastornos gastrointestinales, trastornos dermatológicos, y osteoporosis.

5 Los compuestos de la presente invención son útiles para aumentar el volumen óseo y el número trabecular a través de la formación de nuevos trabeculares, masa ósea mientras mantiene una velocidad de renovación ósea normalizada, y formación en la superficie endosteal sin eliminar hueso de la corteza existente. De este modo, estos compuestos son útiles en el tratamiento y prevención de trastornos óseos.

10 Las vías preferidas de administración para tratar trastornos óseos son transdérmica e intranasal. Otras rutas preferidas de administración incluyen rectal, sublingual, y oral.

La escala de dosificación del compuesto para la administración sistémica es de 0,01 a 1000 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal, aproximadamente, 15 preferiblemente de 0,1 a 100 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal, aproximadamente, más preferiblemente de 1 a 50 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal, aproximadamente, por día. Las dosificaciones transdérmicas serán diseñadas para lograr niveles séricos o plásmicos similares, en base a técnicas conocidas por aquellas personas con experiencia en la técnica de formulaciones 20 farmacocinéticas y transdérmicas. Los niveles plásmicos para la administración sistémica se espera que estén en la escala de 0,01 a 100 nanogramos/ml, más preferiblemente de 0,05 a 50 ng/ml, y más preferiblemente de 0,1 a 10 ng/ml. Aun cuando estas dosificaciones están basadas en una velocidad de administración diaria, también se pueden 25 utilizar dosificaciones acumuladas semanales o mensuales para calcular los requisitos clínicos.

Las dosificaciones se pueden variar en base al paciente que está siendo tratado, la condición que está siendo tratada, la severidad de la condición que está siendo tratada, la vía de administración, etc., para lograr el efecto deseado.

- 5 Los compuestos de la presente invención también son útiles para reducir la presión intraocular. De este modo, estos compuestos son útiles en el tratamiento de la glaucoma. La vía de administración preferida para tratar la glaucoma es tópicamente.

Composición y Ejemplos del Método

- 10 Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la presente invención. La siguiente composición y ejemplos del método no limitan la invención, pero proveen una guía al técnico experimentado para preparar y utilizar los compuestos, composiciones y métodos de la invención. En cada caso otros compuestos dentro de la invención se pueden sustituir por el
- 15 compuesto de ejemplo que se muestra más adelante con resultados similares. El técnico practicante con experiencia apreciará que los ejemplos proveen guía y se pueden variar en base a la condición que está siendo tratada y el paciente.

Ejemplo A

- 20 Composiciones farmacéuticas en la forma de tabletas se preparan mediante métodos convencionales, tal como mediante el mezclado y compactación directa, que se formulan de la siguiente manera:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg por tableta)</u>
Compuesto del Ejemplo 1	5
Celulosa Microcristalina	100
Glicolato de Almidón Sódico	30

Estearato de Magnesio

3

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

Ejemplo B

- 5 Composiciones farmacéuticas en forma líquida se preparan mediante métodos convencionales, que se formulan de la siguiente manera:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto del Ejemplo 32	1 mg
Salina fisiológica tamponada con fosfato	10 ml
Metil Paraben	0,05 ml

- 10 Cuando 1,0 ml de la composición anterior se administra subcutáneamente una vez al día, la composición anterior aumenta substancialmente el volumen óseo en un paciente que sufre de osteoporosis.

Ejemplo C

- 15 Composiciones farmacéuticas tópicas para reducir la presión intraocular se preparan mediante métodos convencionales y se formulan de la siguiente manera:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (% en Peso)</u>
Compuesto del Ejemplo 1	0,004
Dextran 70	0,1
Hidroxipropilmetilcelulosa	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%

Aun cuando realizaciones particulares de la presente invención han sido descritas, será obvio para aquellas personas con experiencia en la técnica que distintos cambios y modificaciones a las composiciones que se revelan en la presente invención se pueden realizar sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. Es el propósito cubrir, en las reivindicaciones anexas, todas aquellas modificaciones que están dentro del alcance de esta invención.

10

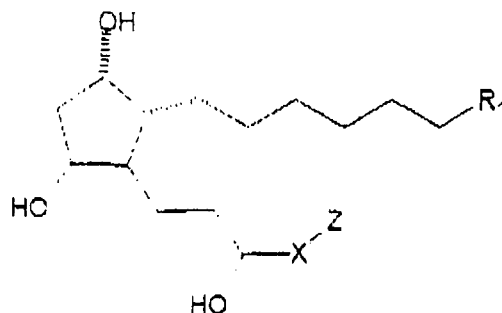
15

20

ANÁLOGOS C₁₆ INSATURADOS DE PROSTAGLANDINAS SELECTIVOS DEL RECEPTOR FP

RESUMEN DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevos análogos de PGF. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que tienen una estructura según la siguiente fórmula:



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

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

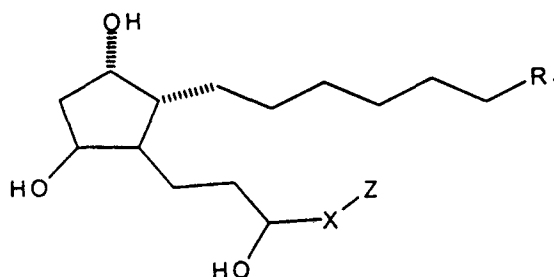
Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones, tales como

15 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.

20

LO QUE SE REIVINDICA ES :

1. Un compuesto que tiene la estructura :



donde

(a) R_1 es seleccionado del grupo consistente de CO_2H , C(O)NHOH , CO_2R_2 , CH_2OH , $\text{S(O)}_2\text{R}_2$, C(O)NHR_2 , $\text{C(O)NHS(O)}_2\text{R}_2$ o tetrazol ; donde R_2 es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático monocíclico o anillo heteroaromático monocíclico y R_3 es alquilo inferior, heteroalquilo inferior o haloalquilo. El R_2 preferido es metilo, etilo e isopropilo ;

(b) X es :

(1) $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}$

(2) $\text{CH}=\text{CH}$

(3) $\text{CH}=\text{N}$

(4) C(O)

(5) C(O)Y ; donde Y es seleccionada del grupo consistente de O, S y NH ;

(c) Z es un anillo aromático o un anillo heteroaromático a condición que cuando Z es un anillo heteroaromático, Z esté unida mediante un miembro átomo de Carbono ; y

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

2. El compuesto de la Reivindicación 2, donde R es CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_2$ o tetrazol.

3. El compuesto de la Reivindicación 2, donde X es $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}$ ó $\text{C}(\text{O})\text{Y}$.

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 la Reivindicación 5, donde Z es sustituido con un sustituyente, siendo dicho sustituyente seleccionado del grupo consistente de : alquilo inferior, halo y haloalquilo.

7. El compuesto de la Reivindicación 7, donde R es CO_2H ó CO_2R_2 .

8. El compuesto de la Reivindicación 2, donde X es $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{N}$ ó $\text{C}(\text{O})$.

9. El compuesto de la Reivindicación 8, donde Z es bicíclico.

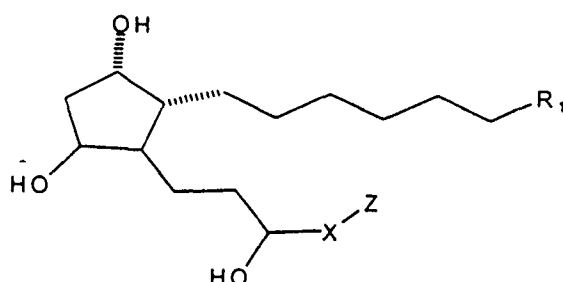
10. El compuesto de la Reivindicación 9, donde Z es un anillo heteroaromático bicíclico.

11. El compuesto de la Reivindicación 10, donde Z es seleccionado del grupo consistente de: benzo[β]tiazolilo, benzo[β]tiofenilo y benzoxazolilo.

12. El compuesto de la Reivindicación 11, donde Z es sustituido con un sustituyente, siendo dicho sustituyente seleccionado del grupo consistente de: alquilo inferior, halo y haloalquilo.

13. El compuesto de la Reivindicación 12, donde R1 es CO₂H ó CO₂R.

14. Un método para tratar un humano u otro sujeto animal que tiene un desorden óseo, dicho método comprende administrar a dicho sujeto un compuesto de acuerdo con la estructura :



donde

(a) R₁ es seleccionado del grupo consistente de CO₂H, C(O)NHOH, CO₂R₂, CH₂OH, S(O)₂R₂, C(O)NHR₂, C(O)NHS(O)₂R₂ o tetrazol; donde R₂ es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático monocíclico o anillo

heteroaromático monocíclico y R_3 es alquilo inferior, heteroalquilo inferior o haloalquilo. El R_2 preferido es metilo, etilo e isopropilo ;

(b) X es :

(1) $CH=C=CH$

(2) $CH=CH$

(3) $CH=N$

(4) $C(O)$

(5) $C(O)Y$; donde Y es seleccionada del grupo consistente de O, S y NH ;

(c) Z es un anillo aromático o un anillo heteroaromático a condición que cuando Z es un anillo heteroaromático, Z esté unida mediante un miembro átomo de Carbono ; y

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

15. El método de la Reivindicación 14, donde dicho desorden óseo es osteoporosis. *

16. El método de la Reivindicación 15, donde es en osteoporosis post menopáusica.

17. El método de la Reivindicación 15, donde es en osteoporosis cortico esteroide inducida. *

18. El método de la Reivindicación 14, donde dicho desorden óseo es osteopenia. *

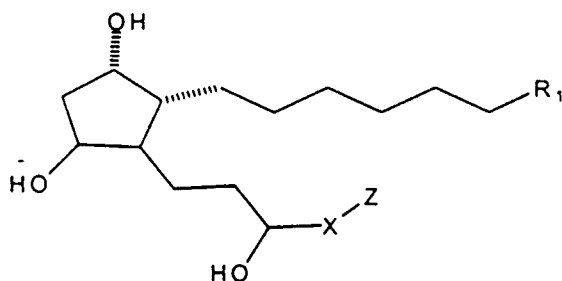
19. El método de la Reivindicación 14, donde dicho desorden óseo es una fractura de huesos. *

20. El método de la Reivindicación 14, donde dicho compuesto es administrado oralmente. *

21. El método de la Reivindicación 14, donde dicho compuesto es administrado transdérmicamente. *

22. El método de la Reivindicación 14, donde dicho compuesto es administrado intranasalmente. *

23. Un método para tratar glaucoma, dicho método comprende administrar a un humano u otro animal una cantidad segura y efectiva de un compuesto de acuerdo con la estructura :



donde

(a) R_1 es seleccionado del grupo consistente de CO_2H , $C(O)NHOH$, CO_2R_2 , CH_2OH , $S(O)_2R_2$, $C(O)NHR_2$, $C(O)NHS(O)_2R_2$ o tetrazol ; donde R_2 es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático monocíclico o anillo heteroaromático monocíclico y R_3 es alquilo inferior, heteroalquilo inferior o haloalquilo. El R_2 preferido es metilo, etilo e isopropilo ;

(b) X es :

(1) $CH=C=CH$

(2) $CH=CH$

(3) $CH=N$

(4) $C(O)$

(5) $C(O)Y$; donde Y es seleccionada del grupo consistente de O, S y NH ;

(c) Z es un anillo aromático o un anillo heteroaromático a condición que cuando Z es un anillo heteroaromático, Z esté unida mediante un miembro átomo de Carbono ; y

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

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

*

Nota
Los folios
72 Hoja de índice temático
73 " " propietarios,
fueron retirados para publicación.

§ Mayo 31, 2000

Se retiró folio 71 correspondiente al
extracto para publicación

202038

28 febrero 102

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención	☐	Modelo de Utilidad	☐
☐ Nombre e identificación del solicitante - 1		☐	
☐ Nombre e identificación del inventor - 1		☐	
☐ Título o nombre de la invención - 1		☐	
☐ Descripción - 3		☐	
☐ Relvindicaciones - 65		☐	
☐ Resumen - 1		☐	
☐ Comprobante de pago - 2		☐	

74

COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

☐ Nombre e identificación del solicitante -	
☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador	
☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse	
☐ Representación gráfica	
☐ Comprobante de pago	

COMPLETA

INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE _____

Fecha _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-016015

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 _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-63-08

EXPEDIENTE 0-016015

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 ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | 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 ☒ | 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 ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI ☐ | NO ☒ | 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 ☒ | 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 ☒ | 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 ☒ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI ☐ | NO ☒ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

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

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

430

2000-05-31

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

78900 016.015A 61K 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 77

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	789
EXPEDIENTE	00 016.015
IPC	A 61 K 31/557

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.

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

EXPEDIENTE 0-016015

AUTO 0640

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, requiérsele 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, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

23 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 19 JUN 2000, notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA